

# Effekte des Neuropeptids Cholecystokinin auf Gedächtnisprozesse beim Menschen

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Ronald Schneider

aus Essen

Oktober 2006

Aus dem Institut für Experimentelle Psychologie  
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Gedruckt mit Genehmigung der  
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der  
Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Referent: Prof. Dr. Reinhard Pietrowsky

Koreferent: Prof. Dr. Axel Buchner

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2006

# Inhaltsverzeichnis

|       |                                                                                                                       |    |
|-------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
|       | Zusammenfassung .....                                                                                                 | 6  |
| 1.    | Einleitender Überblick .....                                                                                          | 7  |
| 2.    | Das Neuropeptid Cholecystokinin .....                                                                                 | 10 |
| 2.1   | CCK: Topographische Verteilung im ZNS und Neurochemie .....                                                           | 11 |
| 2.1.1 | Verteilung von CCK im ZNS .....                                                                                       | 11 |
| 2.1.2 | Synthese und Formen von CCK .....                                                                                     | 13 |
| 2.1.3 | Freisetzung von CCK .....                                                                                             | 14 |
| 2.1.4 | CCK-Rezeptoren .....                                                                                                  | 14 |
| 2.1.5 | Signaltransduktion an CCK-Rezeptoren und elektrophysiologische<br>Effekte von CCK .....                               | 16 |
| 2.2   | CCK und Verhalten .....                                                                                               | 17 |
| 2.3   | Effekte von CCK auf Lernen und Gedächtnis: Tierstudien .....                                                          | 18 |
| 2.3.1 | Exkurs: Phasen der Gedächtnisbildung und ihre experimentelle<br>Erfassung bei pharmakologischen Fragestellungen ..... | 18 |
| 2.3.2 | Aversives Lernen, appetitives Lernen und Habituation .....                                                            | 19 |
| 2.3.3 | Räumliches Gedächtnis und Navigation .....                                                                            | 21 |
| 2.4   | Effekte von CCK auf die menschliche Informationsverarbeitung .....                                                    | 23 |
| 2.4.1 | Effekte von CCK auf menschliches Gedächtnis .....                                                                     | 24 |
| 2.4.2 | Effekte von CCK auf elektrophysiologische Korrelate menschlicher<br>Informationsverarbeitung .....                    | 27 |
| 2.4.3 | Der nose-brain-pathway für Neuropeptide .....                                                                         | 29 |
| 3.    | Gedächtnispsychologische Grundlagen .....                                                                             | 33 |
| 3.1   | Kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse .....                                                               | 33 |
| 3.1.1 | Explizites und implizites Gedächtnis .....                                                                            | 33 |
| 3.1.2 | Der Dissoziationsansatz: Vorgehen und Kritik .....                                                                    | 34 |
| 3.1.3 | Die Prozessdissoziationsprozedur: Grundmodell .....                                                                   | 35 |
| 3.1.4 | Prozessdissoziationsprozedur: Terminologie und theoretische Wurzeln .....                                             | 38 |
| 3.1.5 | Prozessdissoziationsprozedur: Annahmen und Probleme .....                                                             | 40 |
| 3.1.6 | Neuroanatomie von kontrolliertem Abruf und Familiarität .....                                                         | 41 |
| 3.2   | Räumliches Gedächtnis und Navigation .....                                                                            | 43 |
| 3.2.1 | Räumliches Gedächtnis und Navigation: Paradigmen .....                                                                | 43 |
| 3.2.2 | Elemente mentaler Raumrepräsentationen .....                                                                          | 45 |
| 3.2.3 | Geschlechtsunterschiede im räumlichen Gedächtnis .....                                                                | 46 |
| 3.2.4 | Neuroanatomie des räumlichen Gedächtnisses .....                                                                      | 48 |

|         |                                                                                                     |    |
|---------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 4.      | Gegenstand der vorliegenden Arbeit .....                                                            | 50 |
| 5.      | Allgemeine Methoden .....                                                                           | 53 |
| 5.1     | Übergreifende Methoden der Experimente 1, 2 und 3 .....                                             | 53 |
| 5.1.1   | Probanden .....                                                                                     | 53 |
| 5.1.2   | Aufbereitung und Applikation des CCK .....                                                          | 54 |
| 5.1.3   | Gruppenzuordnung .....                                                                              | 54 |
| 5.2     | Methodische Besonderheiten der Experimente 1 und 2 .....                                            | 54 |
| 5.2.1   | Multinomiale Modellierung und die Schätzung der Parameter der<br>Prozessdissoziationsprozedur ..... | 55 |
| 5.2.2   | Statistisches Testen bei der multinomialen Modellierung .....                                       | 59 |
| 6.      | Experiment 1 .....                                                                                  | 61 |
| 6.1     | Fragestellungen und Hypothesen .....                                                                | 61 |
| 6.2     | Methode .....                                                                                       | 61 |
| 6.2.1   | Probanden .....                                                                                     | 61 |
| 6.2.2   | Materialien .....                                                                                   | 62 |
| 6.2.2.1 | Prozessdissoziationsprozedur .....                                                                  | 62 |
| 6.2.2.2 | Kontrollvariablen .....                                                                             | 63 |
| 6.2.3   | Versuchsablauf .....                                                                                | 65 |
| 6.2.4   | Design und statistische Auswertung .....                                                            | 66 |
| 6.3     | Ergebnisse .....                                                                                    | 67 |
| 6.3.1   | Wirkungen von CCK auf die Gedächtnisparameter der<br>Prozessdissoziationsprozedur .....             | 67 |
| 6.3.2   | Kontrollvariablen .....                                                                             | 69 |
| 6.4     | Diskussion .....                                                                                    | 74 |
| 7.      | Experiment 2 .....                                                                                  | 77 |
| 7.1     | Fragestellungen und Hypothesen .....                                                                | 77 |
| 7.2     | Methode .....                                                                                       | 78 |
| 7.2.1   | Probanden .....                                                                                     | 78 |
| 7.2.2   | Materialien .....                                                                                   | 78 |
| 7.2.2.1 | Prozessdissoziationsprozedur .....                                                                  | 78 |
| 7.2.2.2 | Kontrollvariablen .....                                                                             | 78 |
| 7.2.3   | Versuchsablauf .....                                                                                | 79 |
| 7.2.4   | Design und statistische Auswertung .....                                                            | 80 |
| 7.3     | Ergebnisse .....                                                                                    | 80 |
| 7.3.1   | Wirkungen von CCK auf die Gedächtnisparameter der<br>Prozessdissoziationsprozedur .....             | 80 |

|         |                                                                                                                   |     |
|---------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| 7.3.2   | Kontrollvariablen.....                                                                                            | 82  |
| 7.4     | Diskussion .....                                                                                                  | 88  |
| 8.      | Experiment 3 .....                                                                                                | 92  |
| 8.1     | Fragestellungen und Hypothesen .....                                                                              | 92  |
| 8.2     | Methode.....                                                                                                      | 93  |
| 8.2.1   | Probanden .....                                                                                                   | 93  |
| 8.2.2   | Materialien .....                                                                                                 | 94  |
| 8.2.2.1 | Virtuelles Labyrinth: Grundsätzlicher Aufbau .....                                                                | 94  |
| 8.2.2.2 | Virtuelles Labyrinth: Versuchsdurchgänge .....                                                                    | 97  |
| 8.2.2.3 | Weitere Indikatoren für Überblickswissen und Landmarkengedächtnis .....                                           | 99  |
| 8.2.2.4 | Übungslabyrinth .....                                                                                             | 100 |
| 8.2.2.5 | Füllaufgaben in der Konsolidierungsphase .....                                                                    | 100 |
| 8.2.3   | Versuchsablauf.....                                                                                               | 102 |
| 8.2.4   | Design und statistische Auswertung.....                                                                           | 103 |
| 8.3     | Ergebnisse.....                                                                                                   | 105 |
| 8.3.1   | Routengedächtnis .....                                                                                            | 105 |
| 8.3.1.1 | Routengedächtnis vom Start zum Ziel.....                                                                          | 105 |
| 8.3.1.2 | Routengedächtnis vom Ziel zum Start.....                                                                          | 107 |
| 8.3.2   | Überblickswissen.....                                                                                             | 109 |
| 8.3.2.1 | Richtungsschätzungen.....                                                                                         | 110 |
| 8.3.2.2 | Index für die eingezeichneten Teilstrecken .....                                                                  | 110 |
| 8.3.3   | Landmarkengedächtnis.....                                                                                         | 111 |
| 8.3.3.1 | Landmarkengedächtnis: Freier Abruf .....                                                                          | 111 |
| 8.3.3.2 | Landmarkengedächtnis: Wiedererkennung.....                                                                        | 112 |
| 8.3.4   | Post-hoc-Analyse: Korrelationen der Maße für das Landmarkengedächtnis<br>mit denen für das Routengedächtnis ..... | 113 |
| 8.4     | Diskussion .....                                                                                                  | 117 |
| 9.      | Gesamtdiskussion .....                                                                                            | 123 |
| 9.1     | Wirkungen von CCK auf kontrollierte und automatische<br>Gedächtnisprozesse .....                                  | 123 |
| 9.2     | Wirkungen von CCK auf räumliches Gedächtnis und Navigation.....                                                   | 136 |
| 9.3     | Vergleich der Experimente 1, 2 und 3 .....                                                                        | 139 |
| 9.4     | Fazit und Ausblick .....                                                                                          | 139 |
| 10.     | Literatur .....                                                                                                   | 142 |

## Zusammenfassung

Das Neuropeptid Cholecystokinin (CCK) liegt in hoher Konzentration im zentralen Nervensystem vor. Während viele tierexperimentelle Untersuchungen einen Einfluss von CCK auf Lernen und Gedächtnis demonstrieren, ist über seine Wirkung auf Gedächtnis beim Menschen bislang wenig bekannt. In drei Experimenten wurden daher die Effekte des Neuropeptids auf menschliche Gedächtnisprozesse weitergehend untersucht, wobei seine Applikation intranasal erfolgte. In den ersten beiden Experimenten standen die Wirkungen von CCK auf die Konsolidierung (post-trial-Applikation; Experiment 1) und die Enkodierung (pre-trial-Applikation; Experiment 2) verbalen Gedächtnismaterials im Vordergrund. Als Gedächtnisparadigma wurde eine Variante der Prozessdissoziationsprozedur eingesetzt, welche die Unterscheidung kontrollierter, abrufbasierter und automatischer, familiaritätsbasierter Prozesse bei Wiedererkennungsurteilen ermöglicht. Die Schätzung der Gedächtnisparameter sowie das Hypothesentesten erfolgten mittels multinomialer Modellierung. In Experiment 1 bewirkte die CCK-Applikation eine Reduktion des Parameters für kontrollierte Gedächtnisprozesse, wohingegen sich die Parameter für automatische Gedächtnisprozesse nicht zwischen CCK- und Placebo-Gruppe unterschieden. In Experiment 2 erhöhte sich der Parameter für automatische Gedächtnisprozesse nach CCK-Gabe, während die Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse in CCK- und Placebo-Gruppe vergleichbar blieben. Diese doppelte Dissoziation wird möglicherweise über unterschiedliche neuronale Systeme und Rezeptortypen vermittelt. Der Effekt kann nicht über einen Einfluss von CCK auf andere Faktoren wie Aufmerksamkeit, physiologische Erregung oder Angst erklärt werden. Im dritten Experiment wurde die Wirkung von CCK und des Geschlechts der Probanden auf Maße des räumlichen Gedächtnisses und der Navigation (Landmarkengedächtnis, Routengedächtnis und Überblickswissen) in einem virtuellen Labyrinth untersucht. Die CCK-Applikation erfolgte post-trial. CCK hatte keinen Effekt auf die erhobenen Variablen. Möglicherweise konnte durch das im dritten Experiment verwendete Paradigma nicht die neuronale Aktivierung induziert werden, die zur Entfaltung der Gedächtniswirkungen des Neuropeptids erforderlich gewesen wäre. Allerdings ergaben sich klare Geschlechtseinflüsse. Weibliche Probanden konnten sich besser an die Landmarken im Labyrinth erinnern und erbrachten in einigen Maßen des Routengedächtnisses bessere Leistungen als männliche Probanden. Die Betrachtung aller drei Untersuchungen erhärtet die wenigen Befunde aus der Humanliteratur, die einen stärkeren Einfluss des Neuropeptids auf Maße der Wiedererkennung als des freien Abrufs zeigen. In den ersten beiden Experimenten hat sich der Prozessdissoziationsansatz als sensibles und reliables Instrument bei der Erfassung der Effekte von CCK auf kontrollierte und automatische Komponenten verbaler Wiedererkennung erwiesen.

# 1. Einleitender Überblick

Die Fähigkeit zur Aufnahme und Erinnerung von Informationen kann als eine bedeutsame Voraussetzung für effektives Funktionieren im alltäglichen Leben angesehen werden. In der Psychologie und den Neurowissenschaften kommt der Untersuchung der Mechanismen, die Lernen und Gedächtnis zugrunde liegen, eine große Bedeutung zu. Ein wichtiger Ansatz in diesem Zusammenhang ist die pharmakologische Manipulation neurochemischer Transmissionsysteme im zentralen Nervensystem (ZNS). So hat in den letzten Jahrzehnten die Verabreichung spezifischer Neurotransmitter (beziehungsweise ihrer Agonisten und Antagonisten) zu einem enormen Wissenszuwachs hinsichtlich ihrer Bedeutung für Lernen und Gedächtnis geführt. Im Humanbereich sind Substanzen besonders gut untersucht, die Einfluss auf die Funktion der Transmitter Acetylcholin und Gamma-Amino-Buttersäure (GABA) nehmen (Curran, 2000).

Neben diesen „klassischen“ Neurotransmittern hat seit Ende der 1960er und Anfang der 1970er Jahre eine weitere Gruppe körpereigener Substanzen großes Forschungsinteresse erregt: im ZNS wirksame Peptide, die auch als Neuropeptide bezeichnet werden (Überblick bei Strand, 1999). Neuropeptide sind häufig mit klassischen Transmittern in einem Neuron kolokalisiert. Sie ermöglichen eine große Spannbreite spezifischer Interaktionen mit ihren jeweiligen Zielstrukturen. Tierexperimentelle Studien konnten die gedächtnismodulierende Wirkung verschiedener Neuropeptide nachweisen (Überblicke bei De Wied, 1997; Kovács & De Wied, 1994). Einige, beispielsweise Substanz P, wirken eher förderlich auf Gedächtnis- und Verstärkungsprozesse (Hasenöhl et al., 2000), wohingegen andere, beispielsweise Galanin, eher gedächtnisverschlechternde Auswirkungen haben (Wrenn & Crawley, 2001).

Cholecystokin (CCK) gilt als eines der am weitesten verbreiteten und in größter Menge vorkommenden Neuropeptide im ZNS (Crawley, 1985; Noble et al., 1999). Seine Wirkungen bei einer Reihe physiologischer Prozesse wie Sättigung, Nozizeption oder Angst sind gut belegt. Es existiert eine große Anzahl tierexperimenteller Studien zu den Wirkungen von CCK auf Gedächtnis- und Verstärkungsprozesse. Im Gegensatz dazu liegen nur wenige entsprechende Studien im Humanbereich vor. Die Ergebnislage dieser Studien ist sehr uneinheitlich, was sicherlich auch auf die große Heterogenität des jeweiligen methodischen Vorgehens zurückgeführt werden kann. So wurde in jeder bisherigen Studie eine andere Form und Menge des verabreichten Neuropeptids gewählt, zudem variierten Verabreichungszeitpunkt, Applikationsform und verwendetes Gedächtnisparadigma.

Das Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, zu einem erweiterten Verständnis der Wirkung von CCK bei menschlichen Gedächtnisprozessen zu gelangen und dabei einigen der Schwierig-

keiten bisheriger Studien konstruktiv zu begegnen. Dazu wurden drei Experimente durchgeführt. In den ersten beiden Experimenten wurde die Wirkung des Neuropeptids auf die Konsolidierung und die Enkodierung kontrollierter und automatischer Gedächtnisprozesse untersucht. Zu deren Erfassung wurde eine Variante der Prozessdissoziationsprozedur für Wiedererkennungsurteile (Jacoby, 1991) eingesetzt. Die Annahme ist, dass kontrollierte Gedächtnisprozesse wesentlich größere Verarbeitungsressourcen beanspruchen, stärker das Ausmaß widerspiegeln, in dem ein Proband Kontrolle über ein durch Instruktionen bestimmtes Antwortverhalten ausübt und störanfälliger sind als automatische Gedächtnisprozesse. Die Prozessdissoziationsprozedur findet in den letzten Jahren vermehrt Anwendung in psychopharmakologischen Untersuchungen, ist aber bisher nicht für die Untersuchung peptiderger Gedächtniswirkungen beim Menschen eingesetzt worden. In Experiment 3 wurde der Effekt des Neuropeptids sowie des Geschlechts der Probanden auf räumliche Gedächtnisprozesse und Navigation in einem virtuellen Labyrinth untersucht. Zum einen sollte damit eine weitere Gedächtnismodalität untersucht werden, da in den bisherigen Untersuchungen überwiegend verbales Testmaterial zum Einsatz kam. Des Weiteren sollte ein Bezug zu jüngeren tierexperimentellen Studien hergestellt werden, in denen der Einfluss des Neuropeptids auf räumliche Gedächtnisprozesse untersucht wurde. In allen drei Experimenten wurde das Neuropeptid den Probanden intranasal zugeführt. Es gibt deutliche Hinweise darauf, dass diese Applikationsform einen nebenwirkungsfreien und direkten Zugang des Peptids zum Gehirn ermöglicht.

Die den drei durchgeführten Untersuchungen zugrunde liegende Annahme ist, dass die externe Verabreichung eines körpereigenen Neuropeptids auf die Neurotransmission im Gehirn Einfluss nimmt und dass sich die dann veränderte Neurotransmission in messbaren Veränderungen des Verhaltens (hier: der Gedächtnisleistung) manifestiert. Über die beteiligten neuronalen und neurochemischen Prozesse (beteiligte Hirnregionen, intrazelluläre Vorgänge oder Interaktionen mit Rezeptoren oder anderen Transmittersystemen) werden Vermutungen aufgestellt, sie werden aber selbst nicht erfasst.

Die Arbeit ist in neun große Abschnitte unterteilt. Zunächst wird auf das Cholecystokinin und seine Effekte auf Informationsverarbeitungsprozesse eingegangen (Abschnitt 2). Im Anschluss daran werden die gedächtnispsychologischen Grundlagen erläutert, die von Relevanz für die in dieser Arbeit dargestellten Experimente sind (Abschnitt 3). Die wichtigsten Befunde aus diesen beiden Abschnitten werden dann noch einmal zusammengefasst, um schließlich das Rational der vorliegenden Arbeit zu präzisieren (Abschnitt 4). Anschließend erfolgt die Darstellung der methodischen Aspekte, die in allen drei durchgeführten Experimenten gleich waren und dort nicht mehr gesondert beschrieben werden. Zudem wird auf die



multinomiale Modellierung kognitiver Prozesse eingegangen, die in den ersten beiden Experimenten zur Erstellung der Gedächtnisparameter und deren statistischer Auswertung eingesetzt wurde (Abschnitt 5). Danach werden die drei durchgeführten Studien zu den Wirkungen von CCK auf das menschliche Gedächtnis beschrieben und diskutiert (Abschnitte 6 – 8). Die abschließende Gesamtdiskussion gibt eine zusammenfassende und methodenkritische Bewertung der Studien, versucht Hypothesen über die vermittelnden Mechanismen der Gedächtniswirkungen von CCK aufzustellen und einen Ausblick auf mögliche weitere Forschungsvorhaben zu geben (Abschnitt 9).

## 2. Das Neuropeptid Cholecystokinin

Heute wird von mehr als 50 pharmakologisch aktiven Peptiden in Nervenzellen ausgegangen (Rehfeld & Nielsen, 1995; Schwartz, 2000). Diese sind an der Regulation einer Vielzahl physiologischer Prozesse in allen Organismen und während aller Entwicklungsphasen beteiligt, darunter etliche kognitive Funktionen. Manche Neuropeptide erfüllen alle der Kriterien als Neurotransmitter (Schwartz, 2000). Manchmal üben Neuropeptide aber nur zusammen mit einem anderen Neurotransmitter Wirkungen auf Zielzellen aus und haben selbst keinen oder nur einen schwächeren physiologischen Effekt. Sie werden dann auch als Neuromodulatoren bezeichnet. Viele Neuropeptide sind zudem Hormone (Strand, 1999).

Cholecystokinin (CCK) ist eines der am besten charakterisierten Peptide unter denjenigen, die ursprünglich im gastrointestinalen Trakt entdeckt und später auch im Gehirn lokalisiert wurden (Crawley & Corwin, 1994). Für diese Peptide hat sich auch die englische Bezeichnung *gut-and-brain*-Neuropeptide eingebürgert. Weitere Beispiele für diesen Peptidtypus sind das Vasoaktive Intestinale Polypeptid (VIP), Neuropeptid Y oder Insulin. CCK besitzt strukturelle Ähnlichkeit zum Hormon Gastrin, weshalb beide Hormone einer Peptidfamilie zugerechnet werden (Strand, 1999).

Ivy und Oldberg (1928) beschrieben als erste die hormonelle Funktion des Cholecystokinins bei der Kontraktion und Entleerung der Gallenblase und gaben dem Peptid auch seinen Namen („that which excites and moves the gallbladder“). Harper und Raper (1943) entdeckten später eine Substanz in der Schleimhaut des Zwölffingerdarms, die die Freisetzung von Pankreasenzymen stimulierte und die sie als *Pancreozymin* bezeichneten. Erst in den 60er Jahren wurde bei der Isolierung eines aus 33 Aminosäuren bestehenden Peptids (CCK-33) aus dem Schweinedarm deutlich, dass Pancreozymin und CCK offensichtlich identische Aktivität ausübten und es sich um die gleiche Substanz handeln müsse (Jorpes & Mutt, 1966). 1975 schließlich wiesen Vanderhaeghen, Signeau und Gepts ein Peptid im Gehirn nach, welches eine Immunreaktion mit Antikörpern gegen Gastrin zeigte und etwas später als CCK-8 identifiziert wurde (Dockray, 1976). Seit diesem Zeitpunkt hat es eine große Fülle von Arbeiten zu zentralnervösem CCK und seinen Funktionen gegeben (Übersichten bei Bradwejn & Vasar, 1995; Dourish, Cooper, Iversen, & Iversen, 1992; Reeve Jr., Eysselein, Solomon, & Go, 1994; Vanderhaeghen & Crawley, 1985).

## 2.1 CCK: Topographische Verteilung im ZNS und Neurochemie

Zunächst wird ein kurzer Überblick über die Verteilung des CCK im ZNS gegeben (Abschnitt 2.1.1). Sodann erfolgt eine Zusammenfassung neurochemischer Merkmale des Neuropeptids. Dabei wird auf Synthese und Formen des CCK (Abschnitt 2.1.2), seine Freisetzung (Abschnitt 2.1.3), CCK-Rezeptoren und ihre Verteilung (Abschnitt 2.1.4) sowie einige Aspekte der Signaltransduktion und Elektrophysiologie (Abschnitt 2.1.5) eingegangen.

### 2.1.1 Verteilung von CCK im ZNS

Die Verteilung von CCK im ZNS ist bei verschiedenen Spezies umfassend mittels Radioimmunoassays, immunohistochemischen Methoden und der in-situ-Hybridisierung untersucht worden. Dabei erfolgt der Verteilungsnachweis über das Vorliegen CCK-erger Immunoreaktivität oder CCK-mRNA in den Neuronen beziehungsweise Faserverbindungen verschiedener Hirnareale. Im Folgenden werden hauptsächlich die Ergebnisse von Verteilungsstudien im menschlichen ZNS berichtet, da sie für die in dieser Arbeit durchgeführten Humanstudien besonders relevant sind.

*Neocortex und andere Strukturen des Telencephalons:* Die Beschreibung der neuroanatomischen Verteilung basiert hier auf den Arbeiten von Emson, Rehfeld und Rossor (1982), Lindfors, Lindén, Brené, Sedvall und Persson (1993) sowie Savasta, Palacois und Mengold (1990). CCK-Immunoreaktivität beziehungsweise CCK-mRNA ist in allen Bereichen des Neocortex in hohen Konzentrationen nachweisbar, wobei eine besonders hohe Konzentration im frontalen Cortex zu bestehen scheint. Die laminare Verteilung von CCK-mRNA ist in verschiedenen kortikalen Arealen vergleichbar: Im Vergleich zu den mittleren Schichten zeigt sich eine höhere Expression von CCK-mRNA in den oberflächennahen (I – III) und insbesondere den tiefen (V – VI) Schichten. Eine mittelmäßige bis starke Immunoreaktivität beziehungsweise Dichte von CCK-mRNA findet sich zudem im Septum, im Bulbus olfactorius und im Tuberculum olfactorium. Mittlere bis hohe CCK-mRNA-Konzentrationen finden sich auch in der Amygdala; das Hybridisierungssignal scheint hier im lateralen Kern besonders stark zu sein.

*Hippocampus:* Alle im vorherigen Absatz aufgeführten Studien haben auch Hinweise auf eine hohe Dichte CCK enthaltender Neurone in verschiedenen Teilen der menschlichen Hippocampusformation erbracht. In einer Studie von Lotstra und Vanderhaeghen (1987) wurde die Verteilung CCK-erger Immunoreaktivität im Hippocampus im Detail untersucht. Deutliche Immunoreaktivität für CCK zeigte sich in dieser Studie insbesondere in drei Typen von Interneuronen: in kleinen horizontalen multipolaren Neuronen des Alveus und Stratus

oriens des Ammonshorns, in kleinen vertikal orientierten bipolaren oder multipolaren Neuronen im Stratum oriens und Stratum pyramidale des Ammonshorns und den Schichten II und III des Subiculus und des entorhinalen Cortex sowie in großen bipolaren Neuronen des Hilus. Besonders viele Fasern mit CCK-er Immunoreaktivität befanden sich in den CA2- und CA3-Regionen des Ammonshorns sowie in der Umgebung granulärer Zellen der Area dentata. Keine oder wenig Immunoreaktivität fand sich in efferenten Projektionssystemen wie dem Fornix. Insgesamt wurde aufgrund dieser Befunde auf eine starke Beteiligung von CCK bei der Regulation intrahippocampaler neuronaler Aktivität geschlossen. In benachbarten Regionen des Hippocampus wie dem perirhinalen Cortex fand sich ebenfalls ein hohes Ausmaß CCK-er Immunoreaktivität (Innis, Corrêa, Uhl, Schneider & Snyder, 1979).

*Basalganglien und benachbarte/verwandte Strukturen:* Schiffmann et al. (1989) fanden in ihrer Untersuchung eine hohe Dichte CCK-er Immunoreaktivität im Striatum, wahrscheinlich CCK-haltige Faserendigungen. Eine hohe Dichte an Immunoreaktivität wurde zudem im Nucleus accumbens und der Substantia innominata gefunden. Die höchste Dichte an CCK-Immunoreaktivität wurde im Claustrum und im Nucleus interstitialis der Stria terminalis beobachtet. Keine Immunoreaktivität fand sich im Globus pallidus.

*Weitere Hirnstrukturen:* Bouras, Magistretti und Morrison (1986) konnten eine geringere Dichte CCK-immunoreaktiver Fasern und Nervenendigungen in nahezu allen weiteren Teilen des menschlichen ZNS nachweisen. Dazu gehörten etliche hypothalamische Kerne (z.B. Nucleus paraventricularis, Nucleus supraquiasmaticus), die Hypophyse, thalamische Kerngebiete (z.B. Nucleus anterior, Nucleus lateralis dorsalis, Pulvinar), mesencephale Kerne (z.B. Colliculus inferior, Area ventralis tegmentalis), Kerngebiete in der Pons (z.B. Locus coeruleus), der Medulla oblongata und des Rückenmarks. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass die Daten der genannten Studie an Gehirnen von an Alzheimer erkrankten Patienten und Patienten mit cerebrovaskulären Erkrankungen gewonnen wurden, was möglicherweise die Angaben zur Dichte CCK-er Immunoreaktivität verfälscht.

*Projektionen CCK-er Neurone:* Verschiedene tierexperimentelle Studien haben die Projektionen CCK-er Neurone im zentralen Nervensystem untersucht. Fallon und Seroogy (1985) haben eine Unterteilung in drei CCK-er Projektionstypen vorgenommen. So befinden sich erstens *lokale Interneurone* hauptsächlich im Neocortex, Allocortex, im Hippocampus (vgl. auch die Studie von Lotstra & Vanderhaeghen, 1987), in der Amygdala, den Raphekernen, im Bulbus olfactorius, der Retina und anderen sensorischen Kerngebieten. Zweitens projizieren lange *aufsteigende Fasern* von mesencephalen Strukturen (z.B. Substantia nigra, Area ventralis tegmentalis) in telencephale Gebiete (Neocortex, Nucleus

accumbens). Andere aufsteigende Bahnen existieren in sensorischen Systemen (z.B. genikulo-cortikale Projektion). *Absteigende Systeme* beinhalten drittens etwa Projektionen vom Neocortex zum Thalamus, Hypothalamus und striatalen Arealen, aber auch von hypothalamischen Kerngebieten in die Hypophyse oder vom periaquäduktalen Grau in das Rückenmark.

*Kolokalisation mit anderen Transmittern oder Neuropeptiden:* Viele Neuropeptide sind mit anderen Neuropeptiden oder Neurotransmittern im gleichen Neuron kolokalisiert (Strand, 1999), was die Regulationsmöglichkeiten an Zielstrukturen stark erhöht (O'Donohue, Millington, Handelsmann, Contreras und Chronwall, 1985). In etlichen aufsteigenden mesencephalen Neuronen ist CCK mit Dopamin kolokalisiert (Hökfelt, Rehfeld, et al., 1980; Hökfelt, Skirboll, et al., 1985). Unter den absteigenden Bahnen wurden die corticostriatalen Projektionen oft untersucht (Hökfelt et al., 2002), wo CCK offensichtlich mit Glutamat kolokalisiert ist (Snyder et al., 1993). Weitere Kolokalisationen mit verschiedenen Transmittern und in unterschiedlichen Teilen des ZNS sind beschrieben worden, etwa mit GABA in Neuronen des Cortex, des Hippocampus und der Amygdala (Hendry et al., 1984) oder Opiaten wie Enkephalin im periaquäduktalen Grau, in thalamischen Kernen, im Nucleus olfactorius und im Cortex der Ratte (Gall, Lauterborn, Burks, & Seroogy, 1987; Review bei Crawley, 1995).

### 2.1.2 Synthese und Formen von CCK

CCK wird aus einem aus 115 Aminosäuren bestehenden Vorläuferpeptid gebildet, dem Prä-Procholecystokinin. Durch die Abspaltung einer N-terminalen Signalsequenz vom Prä-Procholecystokinin entsteht nach der Translation Procholecystokinin (Rehfeld & Nielsen, 1995). Nur ein aus 58 Aminosäuren bestehender Teil des Procholecystokinins enthält wiederum die biologisch aktiven Sequenzen des Neuropeptids (Liddle, 1994). Für die Entfaltung dieser Bioaktivität sind zwei der vielen post-translationalen Verarbeitungsschritte unerlässlich (Liddle, 1994): zum einen das Hinzufügen einer Sulfatgruppe an die Aminosäure Tyrosin (Position 97 des Prä-Procholecystokinins), zum zweiten die Amidierung des Carboxyl-Terminals der Aminosäure Phenylalanin (Position 103 des Prä-Procholecystokinins).

Bekannte biologisch aktive Formen des CCK sind insbesondere CCK-58, CCK-39, CCK-33, CCK-22, CCK-8, CCK-5 und CCK-4 (Rehfeld & Nielsen, 1995). Die Ziffern bezeichnen die Anzahl der Aminosäuren, aus denen das jeweilige Peptid besteht. Die kürzeren Formen stellen wahrscheinlich proteolytische C-terminale Fragmente von CCK-58 dar (Beinfeld & Ciarleglio, 1985; Strand, 1999). CCK-58 scheint die insgesamt am häufigsten vorliegende Form des Peptids in verschiedenen Gewebetypen beim Menschen zu sein (Reeve Jr. et al., 1994). Das dominierende Fragment im ZNS ist CCK-8S, die sulfatierte Form von CCK-8

(Rehfeld & Nielsen, 1995). Das unsulfatierte CCK-8 ist ebenfalls im Gehirn vorhanden, aber in wesentlich geringerer Konzentration (Marley, Rehfeld, & Emson 1984; Rehfeld & Hansen, 1986) und mit wahrscheinlich 100-fach geringerer Bioaktivität (Ondetti et al., 1970). Es existieren weitere der aufgezählten Fragmente des Neuropeptids im Gehirn, etwa das CCK-4 (Rehfeld, 1978).

### 2.1.3 Freisetzung von CCK

Die Aktivierung der Freisetzung von Neuropeptiden ist häufig träger als die der klassischen Transmitter. Sie erfolgt in der Regel erst nach stärkerer Stimulation des Neurons, das heißt bei durchgehend hohen Frequenzen oder salvenartigen Feuerungsraten. Die Wirkung von Neuropeptiden ist im Vergleich zu etlichen klassischen Transmittern oft langsamer und länger anhaltend, da sie zumeist über G-Protein gekoppelte Rezeptoren und die anschließenden Effekte auf intrazelluläre second-messenger-Systeme vermittelt wird. Zudem sind sie oft in sehr geringen Konzentrationen wirksam, besitzen also eine hohe Wirkpotenz (Feldman, Meyer, & Quenzer, 1997; Strand, 1999). Die Freisetzung des CCK erfolgt kalziumabhängig und wird wahrscheinlich über Kalziumkanäle des Q-Typs vermittelt, wohingegen beispielsweise die Freisetzung von GABA, einem häufig mit CCK kolokalisierten Transmitter, hauptsächlich über P-Kanäle reguliert wird (Leenders, Scholten, Wiegant, Lopes da Silva, & Ghijsen, 1999). Während die Freisetzung von GABA in weniger als 1 ms getriggert wird, erfolgt die Ausschüttung von CCK frühestens nach einer Depolarisationszeit von 100 ms. Die Ausschüttung beider Substanzen wird wahrscheinlich über einen bisher unbekannten präsynaptischen Rezeptortyp verstärkt, der via Aktivierung von Proteinkinase C einen Untertyp von Kaliumkanälen inhibiert und damit den Kalziumeinstrom prolongiert (Breukel, Wiegant, Lopes da Silva, & Ghijsen, 1998). Interessanterweise scheint es in CCK-Neuronen einen Mechanismus zu geben, der einer kompletten Entleerung des CCK-Pools auch bei massiver und repetitiver präsynaptischer Stimulation entgegenwirkt (Verhage et al., 1991).

### 2.1.4 CCK-Rezeptoren

Bereits Anfang der 80er Jahre fanden sich Hinweise auf eine Heterogenität der CCK-Rezeptoren in Bindungsstudien mit Radioliganden, die am Pankreas- und Gehirngewebe von Ratten durchgeführt wurden (Innis & Snyder, 1980; Saito, Sankaran, Goldfine, & Williams, 1981). Es lagen demnach zwei verschiedene Rezeptortypen mit divergenten Bindungseigenschaften in den beiden Gewebetypen vor. Moran, Robinson, Goldrich und McHugh gelang 1986 der Nachweis dieser beiden Bindungsmuster bei ausschließlicher Betrachtung verschiedener Gehirnareale von Ratten. Auf diese Arbeitsgruppe geht, mit Referenz zu den ersten Bindungsstudien, die heute geltende Unterteilung der Rezeptoren in CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren (A für *alimentary*) und CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren (B für *brain*) zurück. Der CCK<sub>A</sub>-

Rezeptor besitzt die höchste Spezifität für sulfatiertes CCK-8 und nur geringe Affinität für unsulfatiertes CCK-8 und CCK-4, ebenso wie der prototypische Pankreasrezeptor. Der CCK<sub>B</sub>-Rezeptor zeigt ein relativ unspezifisches Bindungsmuster für sulfatiertes und unsulfatiertes CCK-8 und CCK-4 (s. auch Yanaihara et al., 1994). Mittlerweile ist bekannt, dass CCK<sub>B</sub>- Rezeptoren auch in der Peripherie vorliegen, etwa auf Zellen der glatten Muskulatur im gastrointestinalen Trakt (Überblick bei Noble et al., 1999).

Die Verteilung von CCK<sub>A</sub>- und CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren im zentralen Nervensystem wurde mittels Autoradiographie und in-situ-Hybridisierung detailliert untersucht. Dabei wurden häufig speziell für bestimmte Rezeptorsubtypen entwickelte Antagonisten eingesetzt (Überblick bei Noble & Roques, 1999; Noble et al., 1999; Woodruff & Hughes, 1991). Zwar existieren Humanstudien zur Verteilung der CCK-Rezeptoren im Gehirn (z.B. Dietl, Probst, & Palacios, 1987). Da in diesen Humanstudien aber keine Unterteilung in Rezeptorsubtypen erfolgte, werden im Folgenden ausschließlich Befunde aus Animalstudien berichtet, die diese Unterteilung vorgenommen haben.

Frühere Studien zeigten im Rattengehirn zunächst lediglich in begrenzten Regionen des ZNS eine hohe Dichte von CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren, insbesondere im Nucleus interpeduncularis, der Area postrema, dem Nucleus tractus solitarius medialis, der Habenula, dem Nucleus dorsomedialis thalami und der zentralen Amygdala (Carlberg, Gundlach, Mercer, & Beart, 1992; Hill, Campbell, Shaw, & Woodruff, 1987; Moran et al., 1986; Woodruff et al., 1991). Spätere Studien legten allerdings eine stärkere Verteilung des CCK<sub>A</sub>-Rezeptors im ZNS nahe als ursprünglich vermutet. Honda, Wada, Battey und Wank (1993) wiesen geringe bis mittelmäßige Expression von CCK<sub>A</sub>-Rezeptor-mRNA im Neocortex, in verschiedenen olfaktorischen Regionen, in etlichen Teilen der Hippocampusformation und im mittleren Kern der Amygdala nach. Mittelmäßige Expression dieses Rezeptorsubtyps fand sich auch im Septum und in vielen hypothalamischen Kerngebieten. Geringe Mengen an CCK<sub>A</sub>-mRNA fanden sich in den Basalganglien und in etlichen Teilen des Hirnstamms. Mercer und Beart (1997) haben diese Ergebnisse mittels immunohistochemischer Studien noch ausgeweitet und fanden außerdem Hinweise für eine mittlere CCK<sub>A</sub>-Rezeptorendichte im Nucleus accumbens und der Area ventralis tegmentalis sowie eine hohe Dichte in einigen Gebieten der Medulla oblongata und des Rückenmarks.

Der CCK<sub>B</sub>-Rezeptor ist im ZNS noch wesentlich weiter verbreitet oder liegt an etlichen Stellen in noch höherer Dichte vor als der CCK<sub>A</sub>-Rezeptor (Honda et al., 1993; Woodruff et al., 1991). Eine besonders hohe Dichte fand sich bei Honda et al. im Neocortex, dem piriformen Cortex, dem Nucleus olfactorius anterior und in etlichen Kernen der Amygdala. In vielen

hippocampalen Gebieten sowie Arealen der Basalganglien fand sich eine mittelmäßige Dichte, allerdings eine breitere Verteilung als beim  $\text{CCK}_A$ -Rezeptor. Im Vergleich zum  $\text{CCK}_A$ -Rezeptor fand sich nur wenig  $\text{CCK}_B$ -mRNA in hypothalamischen Kernen. Noble et al. (1999) weisen in ihrer Übersicht zudem auf hohe Konzentrationen des  $\text{CCK}_B$ -Rezeptors im Stratum plexiforme externum des Bulbus olfactorius, im Nucleus accumbens und im Parasubiculum hin.

### 2.1.5 Signaltransduktion an CCK-Rezeptoren und elektrophysiologische Effekte von CCK

Die Prozesse der Signaltransduktion bei den beiden Rezeptortypen sind noch nicht vollständig verstanden. Es scheint sich in beiden Fällen um metabotrope Rezeptoren zu handeln, die ihre Wirkung über die Aktivierung von second-messenger-Systemen entfalten. Beide Rezeptoren wirken möglicherweise über das Phosphoinositol-System (Noble et al, 1999; Wank, 1995). Für den insgesamt besser untersuchten  $\text{CCK}_A$ -Rezeptor bestehen zusätzlich Hinweise auf die differentielle Aktivierung weiterer second-messenger-Systeme wie dem Arachidonsäure-System und dem cAMP-System (Noble et al., 1999).

Der schließlich resultierende Effekt einer Bindung von CCK an seine Rezeptoren scheint zumeist in einer Erregung postsynaptischer Strukturen zu bestehen. Elektrophysiologische in-vitro-Ableitungen von Neuronen als auch in-vivo-Studien zeigen, dass CCK die Nervenzellaktivität in etlichen Hirnstrukturen excitatorisch beeinflussen kann.

So konnten Boden und Hill (1988a) nach Applikation von CCK-8S eine Zunahme der Feuerrate spontan aktiver Neurone des ventromedialen Hypothalamus zeigen. Im Hippocampus führte die Applikation des Peptids sowie selektiver  $\text{CCK}_B$ -Agonisten wie BC-264 zu Depolarisationen von Neuronen in der CA1-Region und im Gyrus dentatus (Boden & Hill, 1988b; Böhme, Stutzmann, & Blanchard, 1988; Brooks & Kelly, 1985). Die hippocampale Langzeitpotenzierung (LTP) in der CA1-Region wurde sowohl nach Administration von CCK-8S (Balschun & Reymann, 1994) als auch nach Aktivierung des  $\text{CCK}_B$ -Rezeptors (Yasui & Kawasaki, 1995) vergrößert. In Übereinstimmung mit diesen Befunden zeigten Nomoto, Miyake, Ohta, Funakoshi und Miyasaka (1999), dass genetisch manipulierte Ratten ohne  $\text{CCK}_A$ -Rezeptoren eine deutlich geringere hippocampale LTP ausbildeten als Tiere mit  $\text{CCK}_A$ -Rezeptoren. Boden und Woodruff (1994) stellen in ihrer Übersichtsarbeit eine Hypothese über die elektrischen Mechanismen auf, die den excitatorischen Wirkungen von CCK zugrunde liegen. So scheint CCK unter Ruhebedingungen via Aktivierung von second-messenger-Systemen eine Blockierung zweier verschiedener Kationenströme aus der Zelle heraus zu bewirken (einer davon mit hoher Wahrscheinlichkeit ein Kaliumstrom), was insge-



samt die postsynaptische neuronale Erregbarkeit erhöht. Bei bereits eingetretener Erhöhung der neuronalen Erregbarkeit leitet die Bindung von CCK an seinen Rezeptor möglicherweise gegenregulatorische Maßnahmen ein, wahrscheinlich über die Öffnung eines zusätzlichen Kaliumkanals an der postsynaptischen Zelle.

## 2.2 CCK und Verhalten

Die breite Verteilung von CCK und seinen Rezeptoren in der Peripherie und im ZNS legt nahe, dass das Neuropeptid bei verschiedenen neuronalen Prozessen und Verhaltensprozessen eine Rolle spielt. Bevor auf die Studien eingegangen wird, die die Wirkung von CCK auf Lern- und Gedächtnisleistungen untersucht haben, erfolgt eine Einführung in die Prozesse, an deren Regulation CCK maßgeblich beteiligt ist. Dabei wird deutlich, dass es sich um affektiv oder motivational relevante Prozesse handelt.

Besonders ausführlich wurde die Funktion des Neuropeptids bei der kurzfristigen Regulation der Nahrungsaufnahme und der Induktion von Sättigung untersucht (Überblick bei Moran & Schwartz, 1994; Reeve Jr. et al., 1994). Wiederholt wurde die Inhibierung der Nahrungsaufnahme nach peripherer CCK-Gabe demonstriert (Antin, Gibbs, Holt, Young, & Smith, 1975; Gibbs, Young, & Smith, 1973; vgl. auch Smith & Gibbs, 1992). Sie wird vornehmlich über CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren vermittelt (Dourish, 1992) und geht bei Menschen mit einem Gefühl der Sättigung einher (Lieverse, Jansen, Masclee, & Lamers, 1994). Für die Entfaltung der Sättigungswirkungen von peripher ausgeschüttetem CCK ist der afferente Teil des Nervus vagus unverzichtbar (Ritter, Brenner, & Tamura, 1994; Smith, Jerome, Cushin, Eterno, & Simansky, 1981). Strukturen im ZNS, die Sättigungseffekte weitervermitteln beziehungsweise in denen zentral freigesetztes CCK Auswirkungen auf Sättigungsprozesse hat, sind beispielsweise der Nucleus tractus solitarius, die Area postrema und verschiedene Kerngebiete des Hypothalamus (Dourish, 1992; Schick, Schusdziarra, Yaksh, & Go, 1994). Besondere Bedeutung bei der Sättigungsinduktion hat die Interaktion von CCK mit Serotonin (Cooper, 1992).

Des Weiteren hat CCK einen modulierenden Effekt auf die Nozizeption (Überblick bei Dourish et al., 1992). Die Verteilung von CCK und endogenen Opiaten ähnelt sich in vielen Hirnarealen (Stengaard-Pedersen & Larsson, 1981), und in einer Reihe von Arealen ist die Kolo-kalisation von CCK und endogenen Opiaten nachgewiesen worden (Gall et al., 1987). CCK antagonisiert die analgetische Wirkung endogener Opiate (Kellstein & Mayer, 1992), wohingegen die Gabe von CCK-Antagonisten deren analgetische Wirkung verstärkt (Watkins, Kinschek, & Mayer, 1984, 1985). Aufgrund dieser Befunde wurde bereits die Möglichkeit diskutiert, CCK-Antagonisten, alleine oder in Kombination mit Opiaten, bei der Behandlung chro-

nischer Schmerzen einzusetzen (Crawley & Corwin, 1994; Lavigne, Hargreaves, Schmidt, & Dionne, 1989).

CCK spielt eine Rolle bei der Regulation von Angst und Panik im Tier- und im Humanbereich (Review bei Shlik, Vasar, & Bradwejn, 1997). Die Gabe verschiedener CCK-Formen und -Agonisten produziert im Tiermodell anxiogene Effekte (Fekete et al., 1984; Rex, Barth, Voigt, Domeney, & Fink, 1994). Diese Wirkung wird vornehmlich über CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren vermittelt (Rataud, 1991; Singh, Lewis, Field, Hughes, & Woodruff, 1991). Die Administration von CCK-4 kann Panikattacken bei Patienten mit Panikstörung auslösen (Bradwejn, Koszycki & Shriqui, 1991), aber auch, in geringerem Maße und mit geringerer Stärke, bei gesunden Probanden (Bradwejn, Koszycki, & Bourin, 1991). Die Gabe von Benzodiazepinen (De Montigny, 1989) oder Antidepressiva (Bradwejn & Koszycki, 1994) kann die panikogenen Effekte von CCK-4 abschwächen oder sogar rückgängig machen. Zwar haben CCK<sub>B</sub>-Antagonisten im Tiermodell anxiolytische Wirkung (Hendrie & Neill, 1992); für den therapeutischen Gebrauch im Humanbereich ist ihre Gabe hingegen wenig vielversprechend (Shlik, Vasar, & Bradwejn, 1997; Van Megen et al., 1997).

## 2.3 Effekte von CCK auf Lernen und Gedächtnis: Tierstudien

Lern- und Gedächtnisprozesse sind tierexperimentell zunächst mit aversiven und appetitiven Paradigmen untersucht worden, später auch unter Einbeziehung natürlicher Lernformen wie Habituation (Abschnitt 2.3.2). Jüngere Studien haben vermehrt Lernen und Gedächtnis im Rahmen von Aufgaben zur Navigation und zum räumlichen Gedächtnis untersucht, was insbesondere für die Fragestellung des dritten Experiments der vorliegenden Arbeit bedeutsam ist (Abschnitt 2.3.3). Der Beschreibung dieser Studien wird ein Exkurs über Verabreichungszeitpunkte von Substanzen in pharmakologischen Studien voran gestellt (Abschnitt 2.3.1). Die entsprechende Terminologie ist zum einen für das Verständnis der tierexperimentellen Studien relevant, zum zweiten wird darauf auch in den Experimenten dieser Arbeit zurückgegriffen.

### 2.3.1 Exkurs: Phasen der Gedächtnisbildung und ihre experimentelle Erfassung bei pharmakologischen Fragestellungen

Bei pharmakologisch orientierten Gedächtnisstudien sind die Zeitpunkte der Substanzapplikation bedeutsam. Diese müssen so gewählt werden, dass die verabreichte Substanz möglichst spezifisch auf die jeweils relevante Phase der Gedächtnisbildung wirken kann. Es lassen sich vier zeitlich aufeinander folgende und ineinander übergehende Phasen unterscheiden, die für die Bildung und Erinnerung einer Gedächtnisspur von Bedeutung sind (Brand & Markowitsch, 2003; Dudai, 2002): Akquisition beziehungsweise Enkodierung (Bildung der

Erstrepräsentation eines Perzepts), Konsolidierung (Stabilisierung aufgenommener Informationen im Gedächtnis), dauerhafte Speicherung und Abruf. Diese sind durch Verletzungen verschiedener Hirnareale (Parkin, 2001) oder pharmakologische Manipulationen (Curran, 2000; McGaugh & Izquierdo, 2000) stör- beziehungsweise beeinflussbar.

Huston und Schwarting (1998) sowie Schwarting (2003) unterscheiden drei prinzipielle Zeitpunkte, zu denen in pharmakologischen Gedächtnisexperimenten Substanzgaben erfolgen: *pre-trial*, *post-trial* und *pre-retention*. Bei der *pre-trial*-Gabe erfolgt die Verabreichung vor dem Lerndurchgang, womit Prozesse während der Enkodierung manipuliert werden können. Bei der *post-trial*-Verabreichung wird eine Substanz unmittelbar nach einem Lerndurchgang appliziert, also direkt nach der Aufnahme des zu behaltenden Materials. Damit wird sichergestellt, dass die verabreichte Substanz auf die Phase der Konsolidierung wirkt. Der Zeitpunkt der Substanzgabe im *post-trial*-Design kann weiter variiert werden. Damit wird kontrolliert, ob die Substanzwirkung in einer kritischen Phase der Gedächtniskonsolidierung erfolgen muss oder ob möglicherweise die Speicherung des Gedächtnismaterials beeinflussbar ist. Verabreicht man eine Substanz *pre-retention*, also kurz vor dem Abruf, so kann überprüft werden, ob die Substanz nur diesen Gedächtnisprozess beeinflusst.

### 2.3.2 Aversives Lernen, appetitives Lernen und Habituation

Angeichts der Rolle von CCK bei der Modulation von Angst und Panik und seiner Verteilung im Gehirn ist es nicht verwunderlich, dass das Neuropeptid auch eine Rolle bei aversiv motivierten Lernprozessen spielt (Review bei Itoh & Lal, 1990). Die Mehrzahl tierexperimenteller Studien weist darauf hin, dass die Applikation von CCK-8S zu verschiedenen Zeitpunkten eine Verbesserung des aversiven Lernens bewirkt (Deupree & Hsiao, 1988; Fekete, Kadar, Penke, & Telegdy, 1981) und experimentell induzierten Amnesien entgegenwirkt (Itoh, Takashima, & Katsuura, 1988; Katsuura & Itoh, 1986a). Dieser Effekt ist bei passiven Vermeidungsaufgaben, bei denen die Vermeidung eines zuvor mit Bestrafung assoziierten Reizes erfasst wird, besonders gut untersucht. CCK-4 hat wahrscheinlich eine gegensätzliche (gedächtnisverschlechternde) Wirkung (Itoh, Katsuura, & Takashima, 1987; Katsuura & Itoh, 1986b), ebenso wie spezifische Antagonisten für CCK-8S (Itoh, Takashima, & Maeda, 1992).

Die starke Kolokalisation von CCK mit Dopamin hat dazu geführt, die Funktion des Neuropeptids bei appetitiven Lern- und Gedächtnisprozessen zu untersuchen (Review bei Rotzinger & Vaccarino, 2003; Vaccarino, 1995). Eine in diesem Zusammenhang besonders gut untersuchte Hirnregion ist der Nucleus accumbens. Es kristallisiert sich heraus, dass über den caudalen (medio-posterioren) Teil des Nucleus accumbens stärker CCK<sub>A</sub>-Rezeptor-abhängige und dopaminagonistische Wirkungen vermittelt werden, die einen fördernden Ein-

fluss auf appetitives Lernen und Gedächtnis ausüben. Über den rostralen (anterioren) Nucleus accumbens werden hingegen eher  $\text{CCK}_B$ -Rezeptor-abhängige und dopaminantagonistische Wirkungen vermittelt, die einen hemmenden Effekt auf appetitives Lernen und Gedächtnis ausüben (Crawley, 1994, 1995; Vaccarino, 1995). Für diese funktionelle Unterteilung des Nucleus accumbens sprechen auch Studien zum Einfluss von CCK auf die Dopamin-vermittelte lokomotorische Aktivität (Crawley, 1992; Marshall, Barnes, Hughes, Woodruff, & Hunter, 1991).

Wenn andere Lern- und Gedächtnisformen untersucht werden, müssen aversive und appetitive Elemente der verwendeten Stimulation als Störvariablen angesehen werden, da sie potentiell mit den Auswirkungen der jeweils untersuchten Behandlung interagieren können. Im Rest dieses Abschnitts sowie im nächsten Abschnitt werden Studien dargestellt, deren methodisches Vorgehen häufig eine Minimierung aversiver und appetitiver Einflüsse auf die Lern- und Gedächtnisleistung einschloss. So wurde in einigen Experimenten der Einfluss von CCK auf verschiedene Arten der Habituation untersucht. Gerhardt, Voits, Fink und Huston (1994) konnten zeigen, dass die sofortige systemische post-trial-Injektion von CCK-8S sowie Boc-CCK-4 eine verbesserte Habituation in zwei verschiedenen Explorationsparadigmen (open field und hole-board) bewirkte. Es ergaben sich hier keine Hinweise auf aversive oder verstärkende Eigenschaften der beiden Peptidfragmente. Injektionen zu anderen Zeitpunkten ergaben keinen Effekt. Das Ergebnis der Habituation mit dem hole-board wurde von Voits, Fink, Gerhardt und Huston (1995) repliziert. In einer Reihe von Studien untersuchte die Arbeitsgruppe um Martine Lemaire den Einfluss differentieller Hemmung der  $\text{CCK}$ -Rezeptorsubtypen auf eine andere Form der Habituation, bei der die Stärke des Explorationsverhaltens, das eine alte Ratte natürlicherweise gegenüber einer neu dargebotenen jungen Ratte zeigt, anhand verschiedener Indikatoren gemessen wird. Von der Arbeitsgruppe wurde dafür der Begriff der olfaktorischen Wiedererkennung benutzt. Es zeigte sich, dass die sofortige systemische post-trial-Applikationen des  $\text{CCK}_A$ -Rezeptorantagonisten Devazepid die olfaktorische Gedächtnisleistung verschlechterte, wohingegen der  $\text{CCK}_B$ -Rezeptorantagonist L-365,260 zu einer Verbesserung führte (Lemaire, Piot, Roques, Böhme, & Blanchard, 1992). Diese Befunde wurden in einer weiteren Arbeit repliziert und erweitert, insbesondere durch die Anwendung spezifischer Agonisten für die Rezeptorsubtypen (Lemaire, Böhme, Piot, Roques, & Blanchard, 1994). So zeigte sich, dass die  $\text{CCK}_A$ -Rezeptoragonisten CCK-8 und Compound 5 sowie die  $\text{CCK}_B$ -Rezeptorantagonisten CI-988 und IY-262691 die olfaktorische Wiedererkennung verbesserten, während der  $\text{CCK}_B$ -Rezeptoragonist BC-264 und das Tetrapeptid CCK-4 diese verschlechterten. Zudem deuten weitere Ergebnisse von Lemaire, Barnéoud, et al. (1994) darauf hin, dass der Nervus vagus für den  $\text{CCK}_A$ -Rezeptor-vermittelten Effekt nach systemischer intraperitonealer (ip)-

Applikation eine wichtige Relaystation in das zentrale Nervensystem darstellt, wohingegen für den CCK<sub>B</sub>-Rezeptor-vermittelten Effekt intakte hippocampale Strukturen, insbesondere der Tractus perforans, von Bedeutung waren. Die Ergebnisse aller drei Studien wurden von den Autoren als Evidenz für eine bidirektionale CCKerge Gedächtnismodulation angesehen, mit einer gedächtniserleichternden Funktion der CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren und einer gedächtnisinhibierenden Funktion der CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren.

### 2.3.3 Räumliches Gedächtnis und Navigation

Viele der im vorherigen Abschnitt geschilderten Befunde belegen die Wichtigkeit von CCK für verschiedene Lern- und Gedächtnisprozesse. Etliche legen eine gegenläufige Rolle der beiden CCK-Rezeptorsubtypen bei diesen Prozessen nahe. Wie sieht die Befundlage in tierexperimentellen Studien zum räumlichen Gedächtnis und zum Navigationsverhalten aus? Dieser Frage wurde mit verschiedenen Paradigmen nachgegangen, unter anderem mit dem Morris-Watermaze (Morris, 1981; Morris, Garraud, Rawlins, & O'Keefe, 1982). In diesem Paradigma müssen die Versuchstiere schwimmend die Position einer in einem Wasserbecken verborgenen Plattform wiederfinden. Die Verbesserung der Gedächtnisleistung nach Verabreichung einer Substanz zeigt sich nach mehreren Lerndurchgängen beispielsweise in einer kürzeren Schwimmzeit bis zur Plattform im Vergleich zu einer Placebo-Gruppe. Voits, Hasenöhl, Huston und Fink (2001) fanden in einer Studie mit alten Versuchstieren einen verbessernden Effekt wiederholter ip-Injektion von CCK-8S in einem der erhobenen Parameter (Schwimmen über der Stelle der entfernten Plattform), wohingegen sich in anderen Parametern kein Effekt zeigte. In der bereits in Abschnitt 2.3.2 erwähnten Studie von Itoh et al. (1992) zeigte sich, dass die sofortige post-trial ip-Injektion der CCK<sub>A</sub>-Antagonisten L-364,718 und CR 1409 eine Verschlechterung der Leistung im Morris-Watermaze bewirkte. Verschiedene Studien fanden zudem eine Verschlechterung der Leistung in diesem Paradigma bei OLETF-Ratten, genetisch manipulierten Tieren ohne CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren (Li, Aou, Hori, & Oomura, 2002; Matsuhita et al., 2003; s. auch Nomoto et al., 1999, für einen entsprechenden Befund mit OLETF-Ratten in einem Radial-Labyrinth). Zwar deuten diese Befunde auf eine aufrechterhaltende beziehungsweise förderliche Funktion der CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren bei räumlichem Gedächtnis hin. Einschränkend wird darauf hingewiesen, dass OLETF-Ratten im Vergleich zu Kontrolltieren auch andere behaviorale Defizite aufweisen, beispielsweise Hypoaktivität und stärkere Ängstlichkeit, die eine eindeutige Interpretation der Befunde erschweren.

Die bisher in diesem Abschnitt genannten Befunde sprechen ebenfalls für die gedächtnisfördernde Funktion des CCK<sub>A</sub>-Rezeptors im Bereich des räumlichen Lernens. Im Gegensatz zu der von manchen Autoren postulierten CCK<sub>B</sub>-vermittelten Gedächtnisverschlechterung ste-

hen allerdings Befunde, die eine gedächtnisfördernde Wirkung dieses Rezeptortyps im Bereich des räumlichen Gedächtnisses zeigen konnten. So untersuchten Rex und Fink (2004) den Einfluss des CCK<sub>B</sub>-Agonisten Boc-CCK-4 auf die Leistung im Morris-Watermaze bei jungen Ratten, deren dopaminerge Neurone neonatal neurotoxisch zerstört worden waren. Boc-CCK-4 führte zu einer Wiederherstellung der Lernkurve bei den Ratten mit Dopaminverminderung. Wie lassen sich diese gegensätzlichen Ergebnisse zur Rolle des CCK<sub>B</sub>-Rezeptors erklären? In den letzten Jahren mehren sich die Hinweise für eine physiologische und funktionelle Heterogenität der CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren, und für diese Subtypen des CCK<sub>B</sub>-Rezeptors wurde die Unterscheidung zwischen CCK<sub>B1</sub>- und CCK<sub>B2</sub>-Rezeptoren eingeführt (Millon et al., 1997). Mehrere Arbeiten sind dann der Frage nachgegangen, ob die beiden Subtypen räumliches Gedächtnis differentiell beeinflussen. Dabei wurde auf ein bestimmtes Paradigma in einem Y-Labyrinth zurückgegriffen, dem *two-trial memory task* (Dellu, Mayo, Cherkaoui, Le Moal, & Simon, 1992). In diesem Paradigma wird die angeborene Tendenz der Versuchstiere zur Exploration neuer Umgebungen genutzt. Die Aufgabe ist weitgehend frei von motivationalen, emotionalen oder motorischen Störvariablen. Im ersten Versuchsdurchgang wird den Ratten erlaubt, zwei von drei Armen eines Y-Labyrinths zu explorieren. Im zweiten Durchgang ist der dritte Arm zugänglich, und es wird die Zeit im neuen Arm und die Häufigkeit seines Aufsuchens gemessen. Kontrolltiere explorieren bei Testung zwei Stunden nach der Erstexploration den dritten Arm häufiger als die anderen beiden Arme. Hingegen werden alle drei Arme ungefähr gleich häufig aufgesucht, wenn der zweite Durchgang sechs Stunden nach der ersten Exploration stattfindet – die Kontrolltiere erkennen den neuen Arm dann nicht mehr als neu. Das zweistündige Zeitintervall eignet sich daher, um gedächtnisverschlechternde Effekte eines Pharmakons zu erfassen, die sich dann im Vergleich zur Placebo-Gruppe in einer Verringerung der Exploration des neuen Arms manifestieren. Das sechsstündige Zeitintervall eignet sich gut, um gedächtnisverbessernde Effekte einer pharmakologischen Behandlung zu messen, die sich dann in einer Verlängerung der Exploration des neuen Arms im Vergleich zur Kontrollgruppe zeigen. Bei Léna, Simon, Roques und Daugé (1999) führte die ip-Injektion des CCK<sub>B</sub>-Rezeptoragonisten BC 264 vor dem Abruf zu einer deutlichen Verbesserung der räumlichen Gedächtnisleistung in diesem Paradigma, wohingegen der CCK<sub>B</sub>-Rezeptoragonist BC 197 räumliches Gedächtnis verschlechterte. Die Autoren stellten die Hypothese eines CCK<sub>B1</sub>-vermittelten gedächtnisverschlechternden Effekts und eines CCK<sub>B2</sub>-vermittelten gedächtnisverbessernden Effektes auf. Aufgrund anderer Befunde (Charrier, Dangoumau, Puech, Hamon, & Thiebot, 1995; Ladurelle, Keller, Blommaert, Roques, & Daugé, 1997) konnte ausgeschlossen werden, dass die Effekte von BC 264 auf Veränderungen der lokomotorischen Aktivität oder auf anxiogene Wirkungen zurückgingen. Die Effekte von BC 197 hingegen könnten auch auf seinen anxiogenen Wirkungen beruhen (Derrien, McCourt-Tranchepain, Ducos, Roques, & Durieux, 1994).

Die Befunde zu den gedächtnisverbessernden Wirkungen des CCK<sub>B2</sub>-Rezeptors wurden in mehreren Studien unter Verwendung des gleichen Gedächtnisparadigmas repliziert und erweitert. Taghzouti et al. (1999) fanden eine Verbesserung räumlichen Gedächtnisses nach ip-Injektion des BC 264-Analogons Propionyl-BC 264 bei alten und jungen Ratten. Der Effekt trat bei sofortiger Gabe nach der Akquisitionsphase sowie bei Gabe vor dem Abruf auf, nicht aber bei Applikation vor der Akquisitionsphase. In die gleiche Richtung wies auch die Studie von Bellier et al. (2004), die den neu entwickelten CCK<sub>B2</sub>-Rezeptoragonisten BBL 454 einsetzten. In einer Untersuchung von Sebret et al. (1999) fand sich bei Gabe von BC 264 sowohl nach ip-Applikation als auch nach direkter Injektion in das dorsale Subiculum/die CA1-Region des Hippocampus eine Verbesserung der räumlichen Gedächtnisleistung. Die Injektionen erfolgten jeweils vor dem Abruf. Injektionen in den Nucleus caudatus, das Putamen oder den präfrontalen Cortex hatten keinen Effekt. Die hippocampale Injektion des CCK<sub>B</sub>-Antagonisten L-365,260 vor der Akquisition und vor dem Abruf verschlechterte die räumliche Gedächtnisleistung. Léna, Dhôtel, Garbay und Daugé (2001) zeigten erneut die bereits beschriebenen gegenläufigen Effekte zwischen den systemisch applizierten CCK<sub>B</sub>-Agonisten BC 264 und BC 197 auf die räumliche Gedächtnisleistung. Zudem zeigten sie, dass dieser Effekt möglicherweise über dopaminerge D<sub>2</sub>-Rezeptoren des anterioren Nucleus accumbens vermittelt wird.

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten: Die Mehrzahl der Befunde zur Rolle von CCK bei Gedächtnisaufgaben unabhängig von affektiver Valenz beziehungsweise bei räumlichem Gedächtnis deutet auf eine förderliche Rolle des CCK<sub>A</sub>-Rezeptors hin. Die vorgeschlagene Bidirektionalität der Rezeptorenwirkung – Gedächtnisförderung via Stimulation des CCK<sub>A</sub>-Rezeptors und Gedächtnisinhibition via Stimulation des CCK<sub>B</sub>-Rezeptors – lässt sich in dieser einfachen Form jedoch nicht aufrecht erhalten. Dies wird möglicherweise auch durch die Heterogenität des CCK<sub>B</sub>-Rezeptors bedingt: Die Stimulation des CCK<sub>B1</sub>-Rezeptors führt, zumindest im Y-Maze, zu gedächtnisinhibierenden Effekten, die Stimulation von CCK<sub>B2</sub>-Rezeptoren zu gedächtnisfördernden Effekten. Der Hippocampus ist wesentlich an der Vermittlung der gedächtnisfördernden Effekte beteiligt.

## 2.4 Effekte von CCK auf die menschliche Informationsverarbeitung

Im Gegensatz zur großen Anzahl tierexperimenteller Studien zu den Wirkungen von CCK auf Lernen und Gedächtnis existieren nur verhältnismäßig wenige Untersuchungen zu den Effekten des Neuropeptids auf Prozesse der menschlichen Informationsverarbeitung. Diese lassen sich zwei Bereichen zuordnen. Zum einen wurde in einer kleinen Zahl von Studien die Wirkung des Neuropeptids auf Gedächtnisleistungen untersucht (Abschnitt 2.4.1). In einem

zweiten Forschungsstrang steht der Effekt des Neuropeptids auf Aufmerksamkeitsprozesse und die dazugehörigen elektrophysiologischen Korrelate im Vordergrund (Abschnitt 2.4.2). Da in den entsprechenden Studien oft die intranasale Applikationsform verwendet wurde, die auch für die drei Experimente dieser Arbeit von Relevanz ist, werden im Anschluss Hypothesen zum Weg des Neuropeptids von der Nase in das Gehirn genannt (Abschnitt 2.4.3).

### 2.4.1 Effekte von CCK auf menschliches Gedächtnis

Bislang existieren nur vier humanexperimentelle Untersuchungen zur Wirkung von CCK auf Gedächtnisprozesse. In der ersten dieser Untersuchungen (Hommer, Pickar, Crawley, Weingartner, & Paul, 1985) erhielten sieben gesunde Probanden in einem within-subjects-Design im Abstand von einigen Tagen intramuskuläre (im) Injektionen zweier Dosen des CCK-Analogons Ceruletid (0.3 µg/kg oder 0.6 µg/kg) oder eine Placebolösung. 30 Minuten nach den Injektionen bearbeiteten die Probanden eine kurze kognitive Testbatterie. Zunächst wurde ihnen eine Liste mit 12 gut bekannten und kategorial verwandten Worten (z.B. Transportmittel, Vogelarten) vorgelesen, die eine Hälfte einmal, die andere Hälfte zweimal. Die jeweils wiederholten Wörter sollten beim Vorlesen identifiziert werden, was von den Autoren als Test der Vigilanz konzipiert war. Nach einer 90-sekündigen Distraktoraufgabe sollten die Probanden so viele der gehörten Wörter wie möglich erinnern, was als Test für das Kurzzeitgedächtnis gedacht war. Danach sollte die Abrufleistung in Form eines Wiedererkennungstests geprüft werden, wobei den Probanden die 12 alten Wörter und 12 neue Wörter vorgelesen wurden. Zusätzlich zur Identifikation alter Wörter sollte erinnert werden, ob ein Wort ein- oder zweimal in der Originalliste präsentiert worden war. Die Erinnerung der Präsentationshäufigkeit vorher gehörter Worte wurde von den Autoren als Maß für automatische (wenig beanspruchende) Gedächtnisprozesse betrachtet. Abschließend sollten die Probanden in 90 Sekunden so viele Wörter wie möglich aus einer anderen Kategorie benennen, was als Maß für Langzeit- (Wissens-) Gedächtnis gewertet wurde. Keine der beiden Ceruletid-dosierungen zeigte eine Auswirkung auf eines der verwendeten Gedächtnismaße, die Gabe von Ceruletid unterschied sich somit nicht von der Placeboinjektion. Die höhere der beiden Dosierungen führte zu einem signifikant stärkeren Müdigkeitsgefühl, welches die Autoren auf periphere Wirkungen über den Nervus vagus zurückführten.

Grasing et al. (1996) untersuchten die Toleranz und die Pharmakokinetik des CCK<sub>B</sub>-Antagonisten L-365,260 und setzten neben verschiedenen anderen psychometrischen Maßen auch die bei Hommer et al. (1985) verwendete Testbatterie ein. In der Bedingung mit multiplen Dosierungen erhielten fünf Gruppen mit je acht Probanden über 11 Tage hinweg alle sechs Stunden orale Gaben von L-365,260. Die Dosierungen pro Gruppe betrugen entweder 2.5 mg, 5.0 mg, 10 mg oder 25 mg, die fünfte Gruppe erhielt Placebo. Die Testbatterie



wurde zu sechs Zeitpunkten durchgeführt, jeweils vor und nach der ersten täglichen Gabe an den Tagen 1, 4, und 11. Es zeigte sich kein Effekt von L-365,260 auf die Gedächtnisleistungen, weder zwischen den unterschiedlichen Gruppen noch innerhalb der Gruppen. Die Gabe des Antagonisten hatte ebenfalls keinen Einfluss auf verschiedene Stimmungsratings der Probanden.

Pietrowsky, Specht, Fehm und Born (1994) untersuchten in zwei Experimenten den Effekt von Ceruletid und Nahrungsaufnahme auf Gedächtnis, wobei Experiment 1 als within-subjects-Design angelegt war und Experiment 2 als between-subjects-Design. Im Gegensatz zu den anderen Studien stand hier der motivationale Kontext der Gedächtnisbildung stärker im Vordergrund. In Experiment 1 erhielten die Probanden zunächst entweder eine intravenöse (iv) Placebolösung oder eine Lösung von 6.75 µg Ceruletid oder sie nahmen vor den Testungen ein reguläres Frühstück zu sich und erhielten dann eine Kochsalzinfusion. Die Ceruletid- und die Placebo-Gruppe kamen nüchtern zur Untersuchung. Den Probanden wurden nach den Infusionen insgesamt 100 Dias zu zehn Blöcken dargeboten, auf denen sich die Namen von neutralen, nahrungsrelevanten oder sexbezogenen Objekten befanden. Nach jedem Block wurde eine Distraktoraufgabe bearbeitet, in deren Anschluss die Probanden alle erinnerbaren Wörter des Blocks aufschreiben sollten. Im zweiten Experiment (Treatment wie in Experiment 1) wurden den Probanden 15 Minuten nach Beendigung der Infusion 60 Bilder dargeboten, die erneut zu den drei genannten Stimuluskategorien zählten. Im Anschluss daran wurden 60 weitere Dias dargeboten, wovon 30 bereits in der ersten Serie gezeigt worden waren. Die Probanden sollten in dieser Wiedererkennungsaufgabe nach der Darbietung jedes Bildes entscheiden, ob es sich um ein altes oder neues Bild handelte. In Experiment 1 ergab sich in der Frühstücksbedingung eine signifikante Verbesserung im freien Abruf neutraler Wörter sowie eine signifikante Verschlechterung im Abruf nahrungs- und sexbezogener Wörter im Vergleich zu Placebo. Es zeigte sich auch eine Verschlechterung im freien Abruf nahrungsbezogener Worte in der Ceruletid-Bedingung, die allerdings nicht signifikant wurde. Im zweiten Experiment hatte die Einnahme des Frühstücks einen ähnlichen Effekt auf die Wiedererkennung: eine Verbesserung der Wiedererkennung neutraler und eine Verschlechterung der Wiedererkennung nahrungs- und sexbezogener Reize im Vergleich zu Placebo. Die Infusion von Ceruletid führte zu einer Verbesserung neutraler und einer Verschlechterung der Wiedererkennung nahrungsbezogener Wörter. Die Autoren schlossen, mit Referenz auf Squire, Knowlton und Musen (1993), dass Ceruletid alleine möglicherweise hauptsächlich Einfluss auf Einspeicherungsprozesse nimmt und im Vergleich zu einer Mahlzeit weniger starke kognitive Sättigungseffekte ausübt. Die Ergebnisse wurden auch von Pietrowsky, Born und Fehm (1995) auch dahingehend diskutiert, dass Sättigkeit möglicherweise zu einem Abzug von Aufmerksamkeit von nahrungsbezogenen Reizen führt

und damit gleichzeitig eine Erhöhung der Aufmerksamkeitsressourcen für andere (neutrale) Reize einhergeht.

In einer Studie von Shlik, Koszycki und Bradwejn (1998) wurden die Effekte des CCK<sub>B</sub>-Agonisten CCK-4 auf den freien Abruf und die Wiedererkennung von Wortmaterial untersucht. Die Probanden erhielten entweder eine einstündige Infusion von 0.5 mg CCK-4 oder eine Placeboinfusion. Da die Autoren verschiedene Phasen der Gedächtnisbildung und deren Beeinflussung durch das Neuropeptid abbilden wollten, sollten die Probanden zu verschiedenen Infusionszeitpunkten drei verschiedene Wortlisten mit je 20 Wörtern lernen und abrufen. Unmittelbar nach dem freien Abruf einer Liste, für den die Probanden zwei Minuten Zeit hatten, wurde jeweils die Wiedererkennungsleistung überprüft. Liste 1 wurde zehn Minuten vor Beginn der Infusion vorgelegt, der freie Abruf und die Wiedererkennung erfolgten fünf Minuten nach Beginn der Infusion. Liste 2 wurde 20 Minuten nach Infusionsbeginn vorgelegt, freier Abruf und Wiedererkennung erfolgten nach 35 Minuten. Die letzte Liste erhielten die Probanden nach 50 Minuten, die Gedächtnistestung erfolgte fünf Minuten nach Beendigung der Infusion. Innerhalb der CCK-4-Gruppe kam es zu einer signifikanten Verschlechterung des freien Abrufs bei der zweiten Gedächtnistestung im Vergleich zur ersten Messung. Die Wiedererkennungsleistung zum zweiten Zeitpunkt war sowohl im Vergleich zum ersten Zeitpunkt innerhalb der CCK-4-Gruppe als auch im Vergleich zur Placebogruppe beeinträchtigt. Es zeigten sich keine Hinweise für Gruppenunterschiede in einer ebenfalls mehrfach erhobenen psychomotorischen Aufgabe. In der CCK-Gruppe gab es eine negative Korrelation zwischen Schläfrigkeit und Wiedererkennungsleistung beim dritten Messzeitpunkt. Als eine Möglichkeit für die Verschlechterung der Gedächtnisleistung diskutierten die Autoren eine Wirkung von CCK-4 über zentrale CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren.

In der Zusammenschau der Ergebnisse lässt sich festhalten, dass die Befundlage zur Wirkung des Neuropeptids auf menschliche Gedächtnisleistungen sehr uneinheitlich ist. Das methodische Vorgehen war in allen Studien unterschiedlich, es wurden häufig verschiedene Substanzen, Dosierungen und Applikationswege gewählt. Die methodischen Vorgehensweisen müssen aus gedächtnisexperimenteller Sicht teilweise kritisch beurteilt werden (vgl. auch Abschnitt 4). Es zeigte sich eine Gedächtnisverbesserung bei Darbietung neutralen Wortmaterials durch Ceruletid (Pietrowsky et al., 1994) und eine Verschlechterung durch CCK-4 (Shlik et al., 1998), wobei die Zuordnung dieser Wirkungen zu spezifischen Rezeptoren im Humanbereich spekulativ ist. In den beiden Studien war der Effekt stärker bei Wiedererkennungsaufgaben als beim freien Abruf.

### 2.4.2 Effekte von CCK auf elektrophysiologische Korrelate menschlicher Informationsverarbeitung

In den im letzten Abschnitt referierten Gedächtnisstudien wurden hauptsächlich behaviorale Maße (etwa die Anzahl erinnerter Wörter) als abhängige Variablen erhoben. Bei den folgenden Arbeiten wurde die elektrische Aktivität des Gehirns nach Verabreichung von CCK oder Placebo während der Bearbeitung verschiedener Aufgaben mittels Elektroden auf der Kopfhaut erfasst (sog. ereigniskorrelierte Potentiale, EKP; Fabiani, Gratton, & Coles, 2000). In den EKP spiegelt sich die kollektive Aktivität großer Neuronenverbände auf ein bestimmtes Reizereignis wider. In den im Folgenden dargestellten Studien wurden ausschließlich EKP nach akustischer Stimulation (AEKP) abgeleitet und in Bezug zur Administration von CCK oder seinem Analogon Ceruletid oder einer Placebosubstanz interpretiert. Die Aufgaben erforderten von den Probanden definierte Aufmerksamkeitsleistungen, beispielsweise die motorische Reaktion (Knopfdruck) auf selten dargebotene Töne und die Unterdrückung einer Reaktion bei häufig dargebotenen Tönen anderer Frequenz (sog. Oddball-Paradigma).

In verschiedenen Studien konnten Effekte des CCK-Analogons Ceruletid auf elektrophysiologische Korrelate kognitiver Verarbeitungsprozesse nach iv-Administration nachgewiesen werden (Dodt, Sarnighausen, Pietrowsky, Fehm, & Born, 1996; Pietrowsky, Fehm, Er, Bathelt, & Born, 1990; Pietrowsky, Preuss, Born, Pauschinger, & Fehm, 1989; Pietrowsky, Rudolf, Mölle, Fehm, & Born, 1997; Pietrowsky, Schieman, Fehm, & Born, 1993; Schreiber et al., 1995). Die periphere Verabreichungsform von CCK und anderen Neuropeptiden ist aber mit potentiellen Nebenwirkungen belastet (z.B. Shlik et al., 1998), und es besteht die Möglichkeit, dass der elektrophysiologische Effekt zunächst über Teile des peripheren Nervensystems, wie den Nervus vagus, vermittelt wird. In den letzten Jahren ist die intranasale Applikation von Peptidhormonen für die Induktion zentralnervöser Prozesse populärer geworden. Im Folgenden werden ausschließlich Ergebnisse von Studien mit dieser Applikationsform beschrieben, da sie auch in den in dieser Arbeit dargestellten Experimenten Verwendung fand.

In der ersten Studie mit intranasaler Applikation verglichen Pietrowsky, Thiemann, Kern, Fehm und Born (1996) die Wirkungen der intranasalen (in) Gabe von 10 µg CCK-8S mit einer 30-minütigen Infusion von 0.25 µg CCK (iv), 2.5 µg CCK (iv) und Placebo auf AEKP in einem Oddball-Paradigma. Der P3-Komplex des AEKP, eine elektrophysiologisch ableitbare EKP-Komponente, die etwa 300 ms nach Reizdarbietung beginnt, war nach der in-Applikation im Vergleich zu Placebo und iv-Darbietung von 0.25 µg CCK deutlich vergrößert. Am ausgeprägtesten war dieser Effekt für die sogenannte slow-wave-Komponente des P3-Komplexes, die 500-700 ms nach Reizdarbietung auftritt. Zudem war der Effekt nach in-

Gabe von CCK größer als nach iv-Gabe von 2.5 µg CCK, und er trat bei Frauen deutlicher hervor als bei Männern. Frühere EKP-Komponenten (N1 und P2) wurden durch die CCK-Gabe nicht beeinflusst. Sowohl die in-Gabe als auch die iv-Gabe von 0.25 µg CCK führten zu einem leichten Anstieg des CCK-Spiegels im peripher entnommenen Blutplasma zehn Minuten nach Beginn der Infusion, die iv-Gabe von 2.5 µg CCK führte zu einem sehr starken Anstieg des peripheren CCK-Spiegels, der erst bei Beendigung der Infusion wieder den Basalwert erreichte. In keinem der erfassten behavioralen (Reaktionszeiten auf Zielreize, Anzahl falscher Reaktionen) oder subjektiven (Einschätzung von gegenwärtiger Aktivierung oder Stimmung) Maße ergaben sich Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen. Die Autoren schlossen auf eine verstärkte zentralnervöse Wirkung des Neuropeptids nach in-Gabe. Aufgrund der Ergebnislage wurde vermutet, CCK bewirke möglicherweise nur eine Vergrößerung derjenigen (späten) EKP-Komponenten, die kontrollierte Prozesse der Reizverarbeitung indizieren, wohingegen diejenigen (frühen) EKP-Komponenten, die mit automatischen Prozessen der Reizverarbeitung assoziiert sind, nicht durch das Neuropeptid beeinflusst würden.

In weiteren Studien der gleichen Arbeitsgruppe wurden diese Befunde repliziert und erweitert. Pietrowsky, Claassen, Frercks, Fehm und Born (2001) untersuchten den Effekt der einmaligen in-Gabe von 10 µg CCK-8S auf die mittels Oddball-Paradigma hervorgerufenen EKP zu verschiedenen Zeitpunkten (15, 30, 60, 90, 120 und 240 Minuten nach Administration). Auch in dieser Untersuchung zeigte sich über alle Zeitpunkte hinweg eine deutliche Vergrößerung des P3-Komplexes nach CCK-Gabe im Vergleich zu Placebo. Der Effekt war bei Frauen stärker ausgeprägt als bei Männern, insbesondere 30 und 120 Minuten nach CCK-Applikation. Auch in dieser Studie ging der Effekt stärker auf die slow-wave-Komponente des P3-Komplexes zurück. Zu keinem Messzeitpunkt zeigten sich Unterschiede in den CCK-Blutplasmawerten zwischen CCK und Placebo. Denecke, Czehak und Pietrowsky (2002) verglichen den Effekt zweier unterschiedlicher Dosierungen des CCK-8S (10 µg und 20 µg) auf EKP. Beide Dosierungen führten, bedingt durch den vergrößerten slow-wave-Komplex, zu deutlichen Vergrößerungen des P3-Komplexes im Vergleich zu einer Placebolösung. Frühe Komponenten des EKP wurden nicht beeinflusst. Der Effekt war in der Tendenz größer bei weiblichen Probanden. Im Vergleich zur Placebo-Bedingung zeigte sich in den beiden CCK-Bedingungen eine geringere Fehlerrate bei der Detektion des selteneren Tons. Zwar führte die 20 µg-Dosierung deskriptiv zu einem vergrößerten P3-Komplex im Vergleich zur 10 µg-Bedingung, dieser Unterschied wurde aber nicht signifikant. Die Autoren vermuteten daher, dass der elektrophysiologische Effekt möglicherweise über einen saturierbaren receptorabhängigen Mechanismus vermittelt werde. Diese Interpretation wird durch einen weiteren Befund von Denecke, Meyer, Feldkamp, Fritzen und Pietrowsky (2004) gestützt. Im

Vergleich zur Placebo-Bedingung führte die viermalige in-Gabe von 10 µg CCK-8S in Abständen von 30 Minuten zu einer stetigen Vergrößerung des P3-Komplexes. Die Autoren schlossen, dass die wiederholte Gabe des Peptids eine Sättigung des postulierten rezeptor-gebundenen Mechanismus verhinderte. In der CCK-Bedingung zeigte sich eine signifikante Verkürzung der Reaktionszeit bei der Bestimmung der Zieltöne im Vergleich zur Placebo-Bedingung. Die Blutplasmawerte unterschieden sich nicht zwischen CCK- und Placebo-Bedingung.

Zusammenfassend lässt sich folgendes festhalten: Die Mehrzahl der Befunde weist darauf hin, dass die Gabe von CCK zu einer Vergrößerung endogener EKP-Komponenten führt. Bei allen bisherigen Studien mit intranasaler Applikationsweise zeigten sich Vergrößerungen im P3-Komplex, und hier insbesondere in der slow-wave Komponente. Dies könnte auf eine Verbesserung kontrollierter Reizverarbeitungsprozesse durch das Neuropeptid hinweisen. Es scheint ein direkter Weg des Neuropeptids von der Nase in das Gehirn zu existieren, bei dem keine oder nur wenig Substanz in das Blutplasma übertritt. Die existierenden Ergebnisse zu den Wirkungen von CCK auf behaviorale Aufmerksamkeitsmaße sind uneinheitlich. Bei Frauen ist die slow-wave-Vergrößerung manchmal stärker ausgeprägt als bei Männern.

### 2.4.3 Der nose-brain-pathway für Neuropeptide

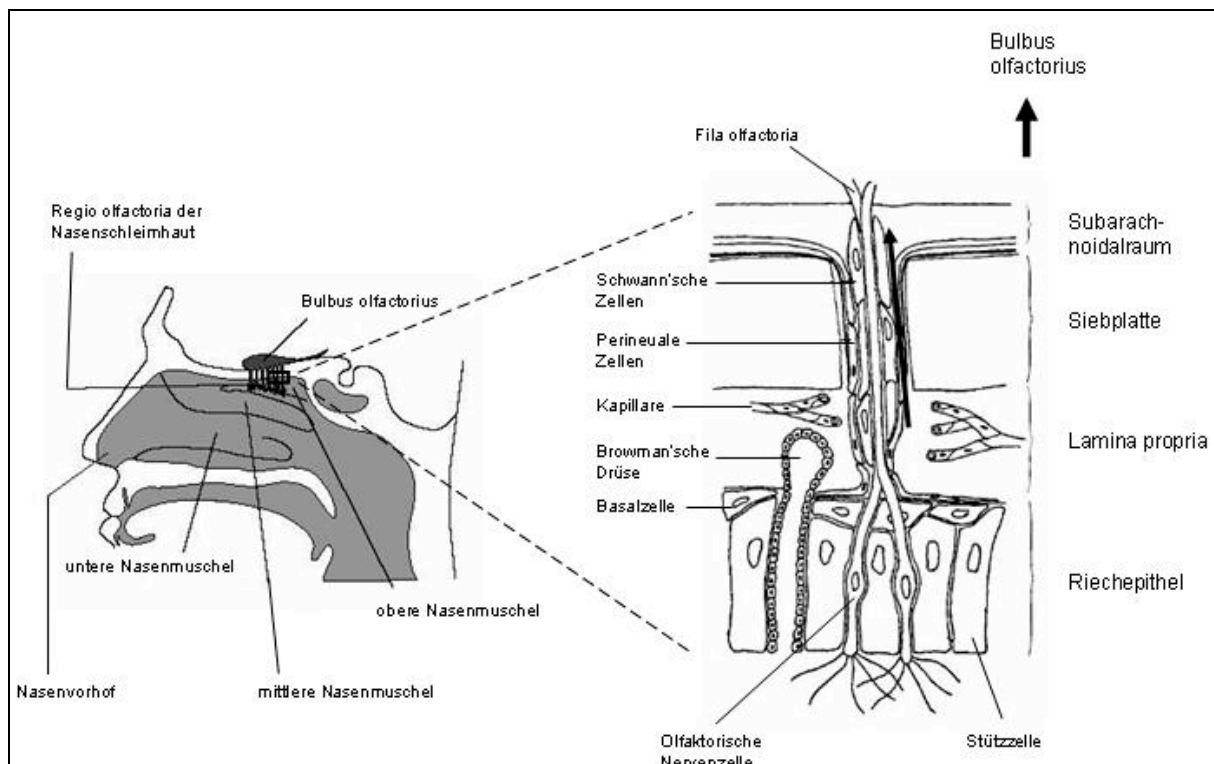
Der fehlende oder allenfalls geringe Anstieg der CCK-Konzentration im Blutplasma nach intranasaler Applikation führte zu der Schlussfolgerung, dass ein Übertritt von CCK in den systemischen Blutkreislauf mit anschließender Transmission in das ZNS (z.B. über die circumventrikulären Organe, spezifische Transportmechanismen in der Blut-Hirn-Schranke oder den Nervus vagus) die beschriebenen elektrophysiologischen und behavioralen Effekte nach in-Administration nicht hinreichend erklären kann. Die geschilderten Studien legen die Existenz eines direkten Transmissionsweges für CCK von der Nase in das Gehirn nahe (sog. *nose-brain-pathway*). Eine solche Peptidpassage scheint auch für andere Neuropeptide zu existieren, beispielsweise Insulin (Stockhorst, De Fries, Steingrüber, & Scherbaum, 2004), Vasopressin (Pietrowsky, Strüben, Mölle, Fehm, & Born, 1996), Oxytocin (Heinrichs, Meinlschmidt, Wippich, Ehlert, & Hellhammer, 2004) oder Neuropeptid Y (Hallschmid, Benedict, Born, Fehm, & Kern, 2004).

Anatomie und Funktionsweise des nose-brain-pathways sind noch nicht vollständig geklärt. Derzeit werden zwei prinzipielle Transportrouten diskutiert, eine intraneuronale und eine extraneuronale (Illum, 2000, 2004; Stockhorst & Pietrowsky, 2004). Beim intraneuronalen Transport werden Substanzen wahrscheinlich zunächst mittels Endocytose in sensorische olfaktorische Neurone internalisiert. Danach passieren sie über axonalen Transport entlang

des Nervenfaserbündels das Siebbein und gelangen zum Bulbus olfactorius. Von dort bestehen neuronale Verbindungen zu verschiedenen Strukturen des ZNS. Die Existenz dieses Transportweges wurde im Tierexperiment für eine Reihe von Substanzen nachgewiesen, etwa Goldpartikel (P. G. Gopinath, G. Gopinath, & Kumar, 1978) oder Meerrettich-Peroxidase (Baker & Spencer, 1986; Thorne, Emory, Ala, & Frey, 1995). Allerdings nimmt der Transport über diese Route wahrscheinlich mehrere Stunden in Anspruch, was somit die in Abschnitt 2.5.2 geschilderten schnellen zentralnervösen Wirkungen nach in-Administration nicht erklären kann. Aufgrund dieses hohen Zeitaufwands bei der intraneuronalen Passage betrachteten Denecke et al. (2002, vgl. Abschnitt 2) es auch als unwahrscheinlich, dass es sich bei dem von ihnen vermuteten saturierbaren rezeptorgebundenen Mechanismus um einen aktiven Transportprozess in olfaktorische Nervenzellen handele. Wahrscheinlicher sei eine Sättigung der regulären CCK-Rezeptoren an zentralnervösen Strukturen, die die im EKP messbare elektrophysiologische Antwort des Gehirns generieren (weiter unten in diesem Abschnitt).

Die Beteiligung der extraneuronalen Passage bei der Vermittlung der Peptideffekte nach intranasaler Applikation ist insgesamt wahrscheinlicher. Hier wird davon ausgegangen, dass ein Substanztransport entweder a) transzellulär über rezeptorgebundene Transcytose oder passive Diffusion (beides insbesondere bei lipophilen Substanzen relevant) oder b) parazellulär über tight junctions zwischen olfaktorischen Nervenzellen und Stützzellen des Riechepithels stattfindet (Illum, 2000, 2004). Im Anschluss an die Passage durch das Epithel und nach Überwindung der Lamina propria könnten die Substanzen in den perineuralen Raum gelangen, der die olfaktorischen Neurone beim Durchtritt des Siebbeins umgibt (Jackson, Tigges, & Arnold, 1979; Mathison, Nagilla, & Kompella, 1998). Dieser kann als Extension des Subarachnoidalraums angesehen werden, denn die darin befindliche Flüssigkeit steht in direktem Kontakt mit dem Liquor cerebrospinalis. Der perineurale Raum stellt somit die direkte anatomische Verbindung zwischen olfaktorischem Epithel und Liquor dar. Über den Liquor können die Substanzen dann die verschiedenen Strukturen des ZNS erreichen und ihre spezifischen Effekte ausüben, im Falle der Neuropeptide durch Bindung an die jeweiligen Rezeptoren. Tierexperimentelle Untersuchungen mit verschiedenen Substanzen zeigen, dass der extraneuronale Transport unter Nutzung der natürlichen Fließgeschwindigkeit der Liquorflüssigkeit (sog. passiver *bulk-flow*) im Gegensatz zum intraneuronalen Transport wesentlich schneller erfolgt und die Substanzen bereits einige Minuten nach der nasalen Applikation in ZNS und im Liquor nachweisbar sind (für Lidokain vgl. Chou & Donovan, 1998; für Kokain vgl. Chow, Chen, & Natsuura, 1999). Zudem konnten Born et al. (2002) in einer Humanstudie bereits zehn Minuten nach in-Administration der Neuropeptide MSH/ACTH, Vasopressin und Insulin einen Anstieg der entsprechenden Peptidkonzentrationen im Liquor

nachweisen (vgl. auch Riekkinen et al., 1987). Auch wenn eine solche Studie für CCK bisher noch aussteht, so ist das Ergebnis doch ein starker weiterer Hinweis für die Existenz eines direkten extraneuronalen nose-brain-pathways für Neuropeptide beim Menschen. Es sei noch angemerkt, dass eine Sättigung des von Denecke et al. (2002) postulierten Mechanismus auch auf Ebene aktiver Transportprozesse im olfaktorischen Epithelium oder der Arachnoidea stattfinden könnte, also während der extraneuronalen Passage des Peptides in den Liquor cerebrospinalis. Allerdings weist Pardridge (1991, S. 107) darauf hin, dass solche Transportprozesse für Peptide im Nasenepithel noch nicht nachgewiesen werden konnten. Abbildung 2.1 skizziert die extraneuronalen Peptidpassagen und die dafür relevanten anatomischen Strukturen.



**Abbildung 2.1** Anatomie der Nase (links) und Schema der anatomischen Verbindung zwischen Nasenepithel und dem Liquor cerebrospinalis im Subarachnoidalraum (rechts). Der dünne lange Pfeil deutet die Fließrichtung intranasal verabreichter Neuropeptide an; im Perineuralraum entsteht der erste Kontakt mit dem Liquor cerebrospinalis. Modifiziert nach Dahlin (2000) und Mathison et al. (1998). Weitere Erläuterungen im Text.

Theoretisch wäre auch denkbar, dass CCK an Rezeptoren in spezifischen neuronalen Strukturen der Nase bindet, von wo aus die entstehenden elektrischen Signale in das ZNS weitergeleitet und dort verarbeitet werden. Bei einer solchen Vermittlung würde das Neuropeptid vermutlich einem geringeren proteolytischen Abbau unterliegen und müsste weniger

physiologische Barrieren überwinden, besäße somit möglicherweise eine höhere Wirkpotenz. Entsprechende Kandidatenstrukturen könnten das Nebengeruchssystem (auch als vomeronasales Organ bezeichnet, Brennan, 2001), freie Nervenendigungen des nasal-trigeminalen Systems (Doty, 1995) oder aber der Nervus terminalis (Schwanzke-Fukuda & Pfaff, 1995) sein. Bisher sind aber in keiner dieser Strukturen CCK-Rezeptoren beschrieben worden, die die kurzfristigen Effekte des Peptids vermitteln könnten. Allerdings konnten intraneuronale Transportprozesse sowohl im vomeronasalen Organ (Itaya, 1987) als auch im nasal-trigeminalen System (Thorne, Pronk, Padmanabhan, & Frey 2004) nachgewiesen werden. Es wäre denkbar, dass diese bei langfristigen Wirkungen intranasal applizierter Substanzen eine Rolle spielen.

Zusammengefasst kommen die Effekte nach intranasaler CCK-Administration wahrscheinlich aufgrund einer extraneuronalen Peptidpassage zustande, bei der CCK durch das Nasenepithel in den Liquor diffundiert, nach passivem bulk-flow-Transport an Rezeptoren verschiedener Strukturen des ZNS bindet und damit die weiteren Wirkungen auslöst. Dieser Prozess dauert nur wenige Minuten. Die intraneuronale Passage vermittelt wahrscheinlich nur langfristige Peptidwirkungen, die Substanzen unterliegen dabei aber stärkerem Abbau beziehungsweise, je nach Halbwertszeit, stärkerem Zerfall, so dass weniger Wirksubstanz die Zielstrukturen erreicht. Vomeronasales Organ, nasale Trigeminusendigungen oder Nervus terminalis kommen aufgrund fehlender CCK-Rezeptoren nicht für die Erklärung kurzfristiger Wirkungen des Peptids in Betracht.



### 3. Gedächtnispsychologische Grundlagen

In den folgenden Abschnitten werden die konzeptionellen Grundlagen der Paradigmen dargestellt, die in den Experimenten der vorliegenden Arbeit verwendet wurden. Dies ist zum einen die Prozessdissoziationsprozedur von Jacoby (1991), zum zweiten ein virtuelles Labyrinth, welches basierend auf Überlegungen von Siegel und White (1975) entwickelt wurde. Es werden auch Befunde zu den Hirnarealen dargestellt, die während der Bearbeitung dieser oder verwandter Paradigmen Aktivität zeigen. Einige davon decken sich mit Arealen, in denen CCK und seine Rezeptoren in hoher Konzentration vorhanden sind. Diese Übereinstimmung liefert einen Hinweis darauf, dass die Nutzung dieser Methoden potentiell überhaupt zu einer Aktivierung CCK-erger Strukturen führen kann.

#### 3.1 Kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse

Die in den Experimenten 1 und 2 dieser Arbeit verwendete Methode zur Erfassung kontrollierter und automatischer Gedächtnisprozesse, die Prozessdissoziationsprozedur, ist aus einer Kritik an Verfahren entstanden, die sogenanntes explizites und implizites Gedächtnis messen sollen. Daher wird zunächst kurz auf die Grundlagen dieser Gedächtnistaxonomie eingegangen (Abschnitt 3.1.1) und im Anschluss daran auf die Kritik des üblichen Vorgehens bei Verfahren, die explizites und implizites Gedächtnis messen sollen (Abschnitt 3.1.2). Die Prozessdissoziationsprozedur selbst wird danach vorgestellt (Abschnitt 3.1.3), gefolgt von einigen Anmerkungen zu der bei ihr verwendeten Terminologie und ihren theoretischen Wurzeln (Abschnitt 3.1.4). Sodann werden Annahmen, Probleme und Weiterentwicklungen der Prozessdissoziationsprozedur aufgezeigt, die auch im Rahmen der hier dargestellten Studien relevant sind (Abschnitt 3.1.5), bevor dann auf neuroanatomische Korrelate kontrollierter und automatischer Gedächtnisprozesse eingegangen wird (Abschnitt 3.1.6).

##### 3.1.1 Explizites und implizites Gedächtnis

In vielen psychologischen Gedächtnisstudien werden klassischerweise Aufgaben verwendet, die den intentionalen Abruf vorher gelernter Materials von Probanden fordern. In den 60er, 70er und insbesondere frühen 80er Jahren des 20. Jahrhunderts mehrten sich allerdings Hinweise darauf, dass für einen erfolgreichen Abruf bei bestimmten Aufgaben kein intentionales Erinnern erforderlich ist. So hatten neuropsychologische Untersuchungen gezeigt, dass stark amnestische Patienten mit Läsionen medio-temporaler und diencephaler Hirnregionen intaktes Gedächtnis bei bestimmten Aufgabentypen zeigten, etwa bei motorischen Fertigkeiten wie Spiegelzeichnen (Milner, Corkin, & Teuber, 1968) und bei der fragmentierten geförderten Reproduktion (Warrington & Weiskrantz, 1974). In der Kognitiven Psychologie war das Wiederholungspriming untersucht worden, etwa im Rahmen lexikalischer Entschei-

dungsaufgaben (z.B. Murrell & Morton, 1974; Scarborough, Gerard, & Cortese, 1979). Es bezeichnet eine Erleichterung der Verarbeitung oder Identifikation eines Stimulus als Konsequenz seiner früheren Darbietung im Experiment, ohne dass eine explizite Referenz zu dieser Darbietung vorgenommen wird.

Graf und Schacter (1985) haben aufgrund dieser und weiterer Befunde die Unterscheidung zwischen *implizitem* und *explizitem* Gedächtnis eingeführt (Übersichtsarbeiten bei Richardson-Klavehn & Bjork, 1988; Roediger & McDermott, 1993). Schacter (1987) definiert die beiden Begriffe folgendermaßen: "Implicit memory is revealed when previous experiences facilitate performance on a task that does not require conscious or intentional recollection of those experiences; explicit memory is revealed when performance on a task requires conscious recollection of previous experiences" (S. 501). In dieser Definition deutet sich bereits an, dass die Begriffe *implicit* und *explicit* mehrdeutig benutzt werden. Sie beziehen sich sowohl auf die Methoden der Gedächtnisprüfung als auch auf den Status der Bewusstheit zum Zeitpunkt des Abrufs. Es existieren andere verwandte Einteilungen. Von Squire und seiner Arbeitsgruppe (etwa Squire & Knowlton, 1995) stammt die ebenfalls einschlägige Unterscheidung zwischen deklarativem und nondeklarativem Gedächtnis; Johnson und Hasher (1987) und in der Folge Richardson-Klavehn und Bjork sprechen von direkten und indirekten Gedächtnistests.

### 3.1.2 Der Dissoziationsansatz: Vorgehen und Kritik

Zur Demonstration impliziter Gedächtniseffekte wird am häufigsten der Dissoziationsansatz verwendet. Dabei wird die Performanz in einem impliziten Gedächtnistest (ohne Referenz zur früheren Lernsituation) mit der in einem expliziten Gedächtnistest (mit Referenz zur früheren Lernsituation) kontrastiert. Wenn die experimentelle Manipulation der unabhängigen Variablen zu unterschiedlichen oder sogar gegensätzlichen Ergebnissen im impliziten und im expliziten Gedächtnistest führt, wird dies gewöhnlich im Sinne einer funktionalen Dissoziation interpretiert, also auf funktional verschiedene Gedächtnissysteme zurückgehend. Ein Beispiel für den Dissoziationsansatz stellt die oben erwähnte klassische Studie von Warrington und Weiskrantz (1974) dar, in der amnestische Patienten defizitäre explizite Gedächtnisperformanz und intakte implizite Gedächtnisperformanz demonstrierten.

Ein Problem des Dissoziationsansatzes ist die inhärente Annahme, mit expliziten Tests ein bestimmtes Gedächtnissystem beziehungsweise einen bestimmten Abruftypus erschöpfend (exhaustiv) und ausschließlich (exklusiv) zu erfassen und mit impliziten Tests entsprechend ein anderes Gedächtnissystem/einen anderen Abruftypus (vgl. auch Reingold & Merikle, 1993). Es wird somit davon ausgegangen, dass ein Prüfverfahren mehr oder weniger „rein“

(„process-pure“; z.B. Jacoby & Kelley, 1992, S. 223) für die Erfassung eines Gedächtnissystems geeignet sei. Dies muss aber nicht zutreffen. Verschiedene Autoren (z.B. Buchner & Brandt, 2002; Reingold & Toth, 1996) haben dargestellt, dass ein eigentlich zur Erfassung impliziten Gedächtnisses konzipierter Test durchaus auch explizite Gedächtnisleistungen bei Probanden hervorrufen kann. Umgekehrt können Aspekte des impliziten Gedächtnisses die Leistung in einem expliziten Gedächtnistest beeinflussen. Diese Problematik ist als Kontaminationsproblem bezeichnet worden (vgl. Buchner & Brandt, 2002).

Die Interpretation experimenteller Dissoziationen im Sinne von funktionalen Unterschieden zwischen expliziten und impliziten Gedächtnisleistungen wird auch aus testtheoretischer Sicht in Frage gestellt. Sowohl Buchner und Wippich (2000) als auch Meier und Perrig (2000) fanden eine geringere Reliabilität impliziter Testverfahren im Vergleich zur höheren Reliabilität expliziter Testverfahren. Verallgemeinert hat dies zur Folge, dass Unterschiede zwischen zwei Gruppen (z.B. zwischen Gesunden und amnestischen Patienten) mit impliziten Tests generell seltener entdeckt werden als mit expliziten Tests. Eine Implikation dieser Annahme ist, dass Dissoziationen zwischen impliziten und expliziten Tests allein aufgrund ihrer unterschiedlichen Reliabilitäten auftreten – sie wären also automatisch auch dann beobachtbar, wenn implizite und explizite Tests nicht verschiedene Gedächtnissysteme, sondern ein homogenes Gedächtnissystem erfassen. Buchner und Brandt (2002) haben diese Problematik als Reliabilitätsproblem bezeichnet.

### 3.1.3 Die Prozessdissoziationsprozedur: Grundmodell

Das Kontaminationsproblem des Dissoziationsansatzes hat Jacoby (1991) dazu veranlasst, eine neue Methode zu entwickeln, welche nicht länger von der Prozessreinheit impliziter und expliziter Gedächtnisaufgaben ausgeht: die Prozessdissoziationsprozedur. Jacoby greift in seiner Terminologie nicht mehr auf die Begriffe *explizit* und *implizit* zurück. Statt dessen spricht er von *kontrollierten* beziehungsweise *automatischen* Gedächtnisprozessen, eine Terminologie, die zum Teil auch andere theoretische Voraussetzungen und Implikationen besitzt (vgl. dazu auch die nachfolgenden Abschnitte).

Die Grundidee der Prozessdissoziationsprozedur ist, dass immer sowohl kontrollierte als auch automatische Gedächtnisprozesse zur Leistung in einem Gedächtnistest beitragen. Entsprechend erfolgt eine Abschätzung der separaten Beiträge kontrollierter und automatischer Gedächtnisprozesse zur Gedächtnisleistung innerhalb einer experimentellen Prozedur. Die Prozessdissoziationsprozedur bei Wiedererkennungsurteilen besteht aus drei Phasen. Die ersten beiden davon sind als Lernphasen und die dritte als Testphase konzipiert. Phase 1 wird typischerweise als inzidentelle Lernsituation gestaltet, in der Probanden ein Set von

Wörtern prozessieren (z.B. Wörter lesen). In Phase 2 werden weitere Wörter dargeboten, wobei sich der Darbietungsmodus von dem in Phase 1 unterscheidet (z.B. Wörter hören). In Phase 3 wird ein Wiedererkennungstest durchgeführt, in dem alle Wörter aus Phase 1, Phase 2 und neue Wörter (Distraktoren) dargeboten werden. Diese Testphase besteht nun aus zwei Bedingungen. In der Inklusionsbedingung werden Probanden dazu aufgefordert, Items (Wörter) aus den Phasen 1 und 2 als „alt“ zu bezeichnen und Distraktoren aus der Testphase als „neu“. In der Exklusionsbedingung soll nur auf die Wörter aus Phase 2 mit „alt“ geantwortet werden, Wörter aus Phase 1 und die neuen Distraktoritems verlangen die Antwort „neu“. Die Wörter aus Phase 1 sollen somit – und das ist der entscheidende Punkt – ausgeschlossen werden, was der Bedingung ihren Namen verleiht. Die Wörter aus Phase 2 fungieren ausschließlich als Items, relativ zu denen die Wörter aus Phase 1 ein- beziehungsweise ausgeschlossen werden können. Sie besitzen in der Regel für die Auswertung keine Relevanz. Tabelle 3.1 fasst das Vorgehen bei der Prozessdissoziationsprozedur zusammen.

Tabelle 3.1

Vorgehen in einem typischen Experiment der Prozessdissoziationsprozedur mit Wiedererkennungsurteilen. In Anführungsstrichen sind jeweils die von den Probanden geforderten Antworten angegeben. Der entscheidende Unterschied zwischen Inklusions- und Exklusionsbedingung besteht in der Instruktion der Probanden bezüglich der Wörter aus Phase 1 (Hervorhebung). Weitere Erläuterungen im Text.

| 1. Lernphase             |                                |                                |                       |
|--------------------------|--------------------------------|--------------------------------|-----------------------|
|                          | Wörter<br>Phase 1              | Wörter<br>Phase 2              |                       |
| 2. Wiedererkennungsphase |                                |                                |                       |
| Inklusion:               | Wörter aus<br>Phase 1<br>„alt“ | Wörter aus<br>Phase 2<br>„alt“ | Distraktoren<br>„neu“ |
| Exklusion:               | Wörter aus<br>Phase 1<br>„neu“ | Wörter aus<br>Phase 2<br>„alt“ | Distraktoren<br>„neu“ |

Jacobys (1991) Modellannahmen lassen sich anhand einfacher algebraischer Gleichungen darstellen. Es wird angenommen, dass kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse in der Inklusionsbedingung in die gleiche Richtung wirken und somit die Gedächtnisleistung erleichtern. Diese Bedingung wird daher auch als Fazilitationsbedingung bezeichnet. Probanden sollten ein Wort entweder auf der Basis eines kontrollierten Abrufs (mit Wahrschein-

lichkeit  $c$ ) oder, falls dies fehlschlägt (mit Wahrscheinlichkeit  $1 - c$ ), auf der Basis eines automatischen Gedächtnisprozesses (mit Wahrscheinlichkeit  $a$ ) identifizieren. Die Wahrscheinlichkeit  $p_{li}$  für eine „alt“-Antwort auf ein Wort aus Phase 1 in der Inklusionsbedingung ist somit

$$p_{li} = c + (1 - c) \cdot a. \quad (1)$$

In der Exklusionsbedingung hingegen sollten die beiden Prozesse interferieren und zu unterschiedlichen Lösungen führen. Aufgrund dieser Anordnung wird die Exklusionsbedingung auch als Interferenz- oder Oppositionsbedingung bezeichnet und hat damit in Konzeption und Theorie Ähnlichkeiten mit anderen Interferenzparadigmen wie der Stroop-Aufgabe (Stroop, 1935) oder der Flanker-Aufgabe (Eriksen & Eriksen, 1974) zur Untersuchung automatischer Prozesse der Informationsverarbeitung. Kontrollierte Gedächtnisprozesse sollten (mit Wahrscheinlichkeit  $c$ ) zu „neu“-Antworten auf Wörter der Phase 1 führen, also ganz im Sinne der Exklusionsinstruktion. Wenn aber das Wort nicht aufgrund eines kontrollierten Abrufprozesses (mit Wahrscheinlichkeit  $1 - c$ ) identifiziert werden kann, sondern nur auf der Basis automatischer Gedächtnisprozesse (mit Wahrscheinlichkeit  $a$ ), dann sollte laut Jacoby eine „alt“-Antwort erfolgen, die ja der eigentlichen Aufgabenanforderung widerspricht. Die Wahrscheinlichkeit  $p_{le}$  für eine „alt“-Antwort auf ein Wort aus Phase 1 in der Inklusionsbedingung ist entsprechend

$$p_{le} = (1 - c) \cdot a. \quad (2)$$

Nun können die Parameter abgeleitet werden, die die zugrunde liegenden kognitiven Prozesse, also kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse, repräsentieren sollen. Durch Einsetzen von Gleichung (2) in Gleichung (1) erhält man

$$c = p_{li} - p_{le}. \quad (3)$$

Wenn die Wahrscheinlichkeit für einen kontrollierten Abruf  $c$  geschätzt wurde, kann die zweite Gleichung nach  $a$  aufgelöst werden, der Wahrscheinlichkeit für einen automatischen Gedächtnisprozess. Es ergibt sich

$$a = \frac{p_{le}}{(1 - c)}. \quad (4)$$

Im Experiment wird die Wahrscheinlichkeit für einen kontrollierten Gedächtnisprozess ermittelt, indem die relative Häufigkeit der „alt“-Antworten in der Exklusionsbedingung von der relativen Häufigkeit der „alt“-Antworten in der Inklusionsbedingung subtrahiert wird. Die Wahrscheinlichkeit für einen automatischen Gedächtnisabruf wird dann ermittelt, indem die Werte für  $p_{1e}$  und  $c$  in Gleichung (4) eingesetzt werden.

Die Prozessdissoziationsprozedur ist nach ihrer Einführung auf große Resonanz gestoßen und hat verschiedene Forschungsstränge stimuliert. Sie wurde im klinischen Bereich beispielsweise zur Untersuchung kontrollierter und automatischer Gedächtnisprozesse bei amnestischen Patienten (Verfaellie & Treadwell, 1993), Patienten mit Alzheimer-Demenz (Knight, 1998; Smith & Knight, 2002) und schizophrenen Patienten (Kazes et al., 1999) eingesetzt. In den letzten Jahren wurde sie außerdem zunehmend bei psychopharmakologischen Fragestellungen verwendet, etwa zur Untersuchung der kognitiven Effekte von Alkohol (Fillmore, Vogel-Sprott & Gavrilescu, 1999), Anästhetika (Kerssens, Lubke, Klein, Van der Woerd, & Bonke, 2002; Stapleton & Andrade, 2000) oder verschiedener Benzodiazepine beziehungsweise Benzodiazepin-ähnlicher Substanzen (Fillmore, Kelly, Rush, & Hays, 2001; Pompéia, Lucchesi, Bueno, Manzano, & Tufik, 2004). Bisher existieren allerdings noch keine Befunde zur Wirkung eines Neuropeptids auf die Parameter der Prozessdissoziationsprozedur.

### 3.1.4 Prozessdissoziationsprozedur: Terminologie und theoretische Wurzeln

In der Literatur finden sich eine Reihe unterschiedlicher Bezeichnungen für die beiden Parameter der Prozessdissoziationsprozedur. Jacoby selbst hat bei Einführung der Methode 1991 die Termini *kontrollierte* sowie *automatische* Gedächtnisprozesse benutzt. Kontrollierte Gedächtnisprozesse wurden auch als *intentionales* Gedächtnis bezeichnet. In der gleichen Publikation wurde zudem auf die Bezeichnungen *Recollection* und *Familiarität* für kontrollierte respektive automatische Gedächtnisprozesse zurückgegriffen. Diese entstammen Zweiprozesstheorien der Wiedererkennung. Sie werden dort zur Kennzeichnung der beiden Prozesse benutzt, aus denen sich nach gegenwärtiger Auffassung die Wiedererkennung zusammensetzt (Überblick bei Yonelinas, 2002). Jacoby bezieht sich in seiner ursprünglich Konzeption der Prozessdissoziationsprozedur explizit auf die Zweiprozesstheorie von Mandler (1980). Während unter dem Begriff der *Recollection* elaboriertere Prozesse des Abrufs zusammengefasst werden (introspektiv entspricht dies beispielsweise der Kenntnis, wie eine gerade getroffene Person heißt oder wo man sie erstmals gesehen hat), kennzeichnet der Begriff der *Familiarität* die Vertrautheit mit einem Stimulus ohne tiefere Elaboration (introspektiv entspricht dies beispielsweise dem Eindruck der Bekanntheit einer Person, ohne

sich an weitere Details zu erinnern) – in der deutschsprachigen Literatur wird oft auch von *Vertrautheit* oder vertrautheitsbasierten Prozessen gesprochen (Buchner & Brandt, 2002). Andere Autoren (Reingold & Toth, 1996) sprechen von *bewusst kontrollierten* (*consciously controlled*) und *unbewussten* (*unconscious*) Prozessen.

Buchner (1997) weist auf die unterschiedliche theoretische Herkunft der oben genannten Begriffe hin. Während die Begrifflichkeiten *kontrolliert* und *automatisch* der kognitiven Psychologie und den dort verwurzelten Theorien entstammen, stehen die Begrifflichkeiten *bewusst* und *unbewusst* für die Qualität der subjektiven mentalen Erfahrung einer Person. Zwar werden diese Begriffe (sowie drittens das Konzept der Intentionalität) oft simultan benutzt. Es besteht aber vermutlich keine eindeutige Übereinstimmung zwischen diesen Konstrukten. Buchner empfiehlt daher zur Benennung der Parameter beziehungsweise der damit assoziierten Gedächtnisprozesse die Benutzung der Begriffe *kontrolliert* und *automatisch*. Die Angemessenheit dieser Terminologie ergibt sich auch bei Betrachtung der typischen Aufgabenmanipulationen, von denen angenommen wird, dass sie kontrollierte Gedächtnisprozesse beeinträchtigen und automatische Gedächtnisprozesse unbeeinflusst lassen. Dabei bearbeiten Probanden während der primären Aufgabe (z.B. einem Wiedererkennungstest) gleichzeitig eine zweite Aufgabe (z.B. eine Aufmerksamkeitsaufgabe). Die Idee ist, dass kontrollierte Gedächtnisprozesse, die per se viele kognitive Ressourcen beanspruchen, durch die zusätzliche Ressourcenbeanspruchung der Zweitaufgabe beeinträchtigt werden. Die automatischen Gedächtnisprozesse hingegen benötigen nur minimale kognitive Ressourcen und bleiben daher unter Bedingungen mit und ohne gleichzeitige Zweitaufgabe unbeeinflusst (Überblick bei Kelley & Jacoby, 2000). Diese Art der Aufgabenmanipulation steht somit in der Tradition klassischer Arbeiten zur kontrollierten und automatischen Informationsverarbeitung (Hasher & Zacks, 1979; Schneider & Shiffrin, 1977; Shiffrin & Schneider, 1977). Zudem passt der Begriff der Kontrolle gut zur Definition des Parameters *c*: Dieser wird dann größer, wenn ein Proband sein Antwortverhalten gut mit den Erfordernissen der Instruktion in Übereinstimmung bringen kann, also Kontrolle darüber ausübt. Je weniger dies der Fall ist, desto kleiner wird *c* und desto stärker wird das Antwortverhalten von *a* bestimmt.

Den Empfehlungen von Buchner (1997) folgend werden in der vorliegenden Arbeit zur Kennzeichnung der beiden mit der Prozessdissoziationsprozedur erfassten Gedächtnisprozesse die Termini *kontrolliert* und *automatisch* sowie die dazu gehörigen in Abschnitt 2.1.3 eingeführten Parameterabkürzungen *c* und *a* verwendet. Als Synonym für automatische Gedächtnisprozesse werden auch die Begriffe der Familiarität und Vertrautheit gebraucht. Die Verwendung des Begriffs *Recollection* ist im Deutschen nicht üblich und soll auch hier unterbleiben.

### 3.1.5 Prozessdissoziationsprozedur: Annahmen und Probleme

Jacoby (1991) hat bei der Einführung der Prozessdissoziationsprozedur bereits die dieser Methode zugrunde liegenden Annahmen vorgestellt, ohne die die im vorherigen Abschnitt eingeführten Formeln nicht sinnvoll abgeleitet werden könnten. Die erste Annahme betrifft die Relation zwischen den beiden geschätzten Parametern:  $c$  und  $a$  müssen stochastisch unabhängig voneinander sein. Als Argument für die Unabhängigkeitsannahme wurden mehrfach die im vorherigen Abschnitt beschriebenen funktionalen Dissoziationen zwischen den Parametern angeführt (Kelley & Jacoby, 2000). Die zweite Annahme besagt, dass die Antwortwahrscheinlichkeit aufgrund kontrollierter Gedächtnisprozesse in der Inklusions- und der Exklusionsbedingung gleich sein soll. Annahme drei postuliert entsprechend Gleichheit der Antwortwahrscheinlichkeiten aufgrund automatischer Gedächtnisprozesse in der Inklusions- und der Exklusionsbedingung. Die drei Annahmen sind wiederholt kritisiert worden. So haben etwa Curran und Hintzman (1995) sowie Richardson-Klavehn, Gardiner und Java (1996) die Angemessenheit der Unabhängigkeitsannahme und die in diesem Sinne angeführten Belege in Frage gestellt. Graf und Komatsu (1994) sowie Komatsu, Graf und Uttl (1995) haben darauf hingewiesen, dass die Anwendung der Prozessdissoziationsprozedur in einem Wiedererkennungsparadigma zu Verletzungen der Gleichheitspostulate in den Annahmen zwei und drei führen kann. Bislang ist die Diskussion über die der Methode zugrunde liegenden Annahmen nach wie vor nicht abgeschlossen (vgl. beispielsweise Jacoby, 1998; Reingold & Toth, 1996; Richardson-Klavehn 1996). Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird die Unabhängigkeitsvariante der Prozessdissoziationsprozedur mit entsprechender Vorsicht übernommen.

Ein weiteres Problem der ursprünglichen Konzeption von Jacoby (1991) ist, dass herkömmliche inferenzstatistische Vergleiche der Parameter (z.B. t-tests oder ANOVAs) verschiedener experimenteller Bedingungen nur within-subjects möglich sind, da nur so eine Schätzung der Parameter  $c$  und  $a$  für jeden einzelnen Probanden erfolgen kann. Allerdings geht eine within-subjects-Manipulation mit größeren Nachteilen einher. Buchner, Erdfelder und Vaterrodt-Plünnecke (1995) führen mögliche Probleme der Testreihenfolge von Inklusions- und Exklusionsbedingung an, Graf und Komatsu (1994) haben die hohe Schwierigkeit der Instruktionen kritisiert, wenn jeder Proband sowohl die Inklusions- als auch die Exklusionsbedingung bearbeiten muss. Buchner et al. haben außerdem das Fehlen eines Bias- beziehungsweise Rateparameters in der Originalprozedur von Jacoby bemängelt.

Für die im letzten Absatz genannten Probleme haben Buchner et al. (1995) Lösungsvorschläge entwickelt, die in dieser Arbeit aufgegriffen werden. Die Besonderheit des Ansatzes von Buchner et al. liegt in der multinomialen Erweiterung von Jacobys (1991) ursprünglichem



Modell der Prozessdissoziationsprozedur. Diese beinhaltet die Möglichkeit zur Ermittlung von Konfidenzintervallen für die Schätzungen kontrollierter und automatischer Gedächtnisanteile sowie die Schätzung von Rateparametern und deren Beitrag zur Wiedererkennungsleistung der Probanden. Das experimentelle Vorgehen ist im Gegensatz zu Jacoby (1991) als between-subjects-Design angelegt, was die Schwierigkeit des Instruktionsverständnisses für die Probanden verringern sollte, das heißt eine Probandengruppe arbeitet nur unter Inklusionsinstruktionen, eine davon unabhängige Gruppe nur unter Exklusionsinstruktionen. Ebenfalls im Gegensatz zu Jacoby wird eine inferenzstatistische Analyse der im between-subjects-Design enthaltenen Daten möglich, obwohl ja kein kompletter Datensatz aus Inklusions- und Exklusionsbedingung für jeden einzelnen Probanden vorliegt. Die Grundidee der multinomialen Modellierung, das in dieser Arbeit verwendete Modell und das inferenzstatistische Hypothesentesten werden in Abschnitt 5.2 weiter erläutert, in den Methodenteilen der Experimente 1 und 2 finden sich jeweils die konkreten Vorgehensweisen für die Experimente.

### 3.1.6 Neuroanatomie von kontrolliertem Abruf und Familiarität

Die in diesem Abschnitt dargestellten Befunde beziehen sich größtenteils auf Studien zur Wiedererkennung, welche zumeist die Begriffe *Recollection* und *Familiarität* verwenden. Vor dem Hintergrund der in Abschnitt 3.1.4 getroffenen Terminologievereinbarung soll hier synonym für *Recollection* der Begriff des kontrollierten Abrufs benutzt werden.

John Aggleton und Malcolm Brown haben ein Modell für die neuroanatomischen Korrelate der Wiedererkennung entwickelt, welches auf verschiedenen tierexperimentellen Befunden, klinischen Daten von amnestischen Patienten und Ergebnissen aus Studien mit bildgebenden Verfahren basiert (Aggleton & Brown, 1999; Brown & Aggleton, 2001). Die Grundidee des Modells ist, dass jede der beiden Wiedererkennungskomponenten jeweils stärker von unterschiedlichen neuroanatomischen Systemen abhängig ist. Der Theorie nach sind bei kontrollierten Abrufprozessen in erster Linie der Hippocampus, der anteriore Thalamus und der diese beiden Strukturen verbindende Fornix von Bedeutung. Bei familiaritätsbasierten Gedächtnisprozessen hingegen sind der perirhinale Cortex (eine anteriore Region des Gyrus parahippocampalis), der mediale dorsale Thalamus und die Verbindungen dieser beiden Strukturen beteiligt. Zudem spielen verschiedene präfrontale Areale, die direkte Projektionen aus den genannten thalamischen Gebieten erhalten, eine wichtige Rolle für beide Prozesse, wobei die Bedeutung dieser Strukturen für kontrollierte Abrufprozesse insgesamt besser belegt scheint (Yonelinas, 2002). Brown und Aggleton treffen zudem Aussagen über die Eigenschaften der beiden neuronalen Systeme. Das hippocampale, mit kontrolliertem Abruf assoziierte System, besitzt demnach eher langsamere Prozessierungsgeschwindigkeit und arbeitet stärker assoziativ. Das perirhinale, mit Familiarität assoziierte System, arbeitet hinge-

gen schnell, automatisch und mit geringem Prozessierungsaufwand. Interessanterweise sind diese Eigenschaften bereits in den früheren einflussreichen Theorien zur Charakterisierung kontrollierter und automatischer Informationsverarbeitung genannt worden (Schneider & Shiffrin, 1977; Hasher & Zacks, 1979), die ja auch Teil der Theorienbildung zur Prozessdissoziationsprozedur sind (vgl. Abschnitt 3.1.4).

Daten aus Studien mit neuropsychologischen Patienten lassen sich mit den Vorstellungen von Aggleton und Brown (1999) sowie Brown und Aggleton (2001) in Einklang bringen. Bei Patienten mit selektiven Läsionen des Hippocampus oder des Fornix ist der freie Abruf in der Regel wesentlich stärker beeinträchtigt als die Wiedererkennung (z.B. Aggleton et al., 2000), manchmal liegen die Wiedererkennungsleistungen dieser Patienten sogar im Bereich gesunder Menschen (Aggleton & Shaw, 1996). Das starke Abrufdefizit bei hippocampalen Läsionen legt die Vermutung nahe, dass der Hippocampus für kontrollierte abrufbasierte Gedächtnisprozesse eine besondere Rolle spielt. Bei größeren Läsionen des Temporallappens inklusive der parahippocampalen Region finden sich oft stärkere Defizite in den Wiedererkennungsleistungen der Patienten (Hamann & Squire, 1997; Kopelman & Stanhope, 1998), was als Hinweis für die Wichtigkeit der den Hippocampus umgebenden Regionen für Familiarität gewertet werden kann. Bei Studien mit amnestischen Patienten, in denen verschiedene Schätzmethoden zur Quantifizierung der beiden Prozesse angewendet wurden, zeigten sich weitgehend konvergierende Ergebnisse. So konnte sowohl auf der Grundlage des Prozessdissoziationsansatzes (z.B. Bastin et al., 2004), der remember/know-Prozedur (z.B. Blaxton & Theodore, 1997) und auch von Receiver Operating Charakteristika (ROC; z.B. Yonelinas, Kroll, Dobbins, Lazzara, & Knight, 1998) gezeigt werden, dass bei Studien, die Patienten mit großen Läsionen des medialen Temporallappens beinhalten, der kontrollierte Abruf bei den Patienten wesentlich beeinträchtigt wurde, wohingegen die Beeinträchtigung des Familiaritätsprozesses deutlich geringer ausfiel. Zudem existieren Studien mit bildgebenden Verfahren, deren Ergebnisse sich ebenfalls in Teilen mit den Überlegungen von Aggleton und Brown in Einklang bringen lassen (Henson, Rugg, Shallice, Josephs, & Dolan, 1999; Henson, Cansino, Herron, Robb, & Rugg, 2003; Ranganath et al., 2003). Allerdings zeigen sich dabei in der Regel auch Aktivitäten in einer Vielzahl anderer Hirnregionen. Yonelinas, Otten, Shaw und Rugg (2005) fanden beispielsweise sowohl innerhalb des parietalen als auch des frontalen Cortex differenzierbare Subregionen, die entweder jeweils stärker mit kontrolliertem Abruf oder Familiarität assoziiert waren.

Insgesamt liegt somit einige Evidenz für die Überlegungen von Aggleton und Brown (1999; Brown & Aggleton, 2001) vor, wobei die Befunde aus der Neuropsychologie derzeit eindeutiger sind als die aus der Bildgebung.

Die Ausführungen des Abschnitts 3.1 bezogen sich auf Aspekte, die insbesondere im Hinblick auf die Experimente 1 und 2 der vorliegenden Arbeit relevant sind. Im Folgenden werden die grundlegenden Überlegungen für das dritte Experiment dargestellt, in dem die Wirkung von Cholecystokinin auf räumliches Gedächtnis und Navigation untersucht wurde.

## 3.2 Räumliches Gedächtnis und Navigation

Bei der Interaktion mit der Welt um uns herum konstruieren wir fortlaufend mentale Repräsentationen dieser Welt und unseres Platzes in ihr. Raumkognition und die dazugehörigen Aspekte des Erwerbs, der Verarbeitung und des Abrufs räumlicher Informationen spielen somit eine große Rolle in unserem Alltag. Bedeutsame Ergebnisse der psychologischen Forschung zur Raumkognition stammten zunächst aus dem tierexperimentellen Bereich. Dazu gehört zum einen Tolmans (1948) revolutionäre Annahme einer kognitiven Landkarte (*cognitive map*) der Umwelt bei Ratten. Zum zweiten lieferte die Entdeckung von Ortszellen (*place cells*) – Pyramidenzellen im Hippocampus von Ratten mit ortsspezifischer Aktivität – wichtige physiologische Grundlagen für die Erforschung räumlicher Navigation (O'Keefe & Nadel, 1978). Die Untersuchung des menschlichen räumlichen Gedächtnisses begann vornehmlich in den 70er Jahren des letzten Jahrhunderts. Dieser Forschungszweig orientiert sich stärker an den Besonderheiten des dreidimensionalen Raumes und weniger an den Thematiken der „traditionellen“ Gedächtnisforschung, wie etwa den Einflussfaktoren auf Enkodierung und Abruf (Tversky, 2000). Eine wichtige Gemeinsamkeit beider Forschungsstränge ist allerdings der Befund eines stark rekonstruktiven und organisierenden Charakters des Gedächtnisses.

Zunächst erfolgt ein Überblick über einige der Paradigmen, die üblicherweise zur Untersuchung räumlicher Gedächtnis- und Navigationsleistungen beim Menschen eingesetzt werden (Abschnitt 3.2.1). Sodann wird die Einteilung von Elementen der Raumrepräsentation nach Siegel und White (1975) vorgestellt (Abschnitt 3.2.2), die auch Grundlage für die Variablenoperationalisierung im dritten Experiment dieser Arbeit war. Im Anschluss werden die wichtigsten Befunde zur Frage von Geschlechtsunterschieden beim räumlichen Gedächtnis und der Navigation erläutert (Abschnitt 3.2.3) und danach einige Überlegungen zu Hirnarealen, die an räumlichen Gedächtnisleistungen beteiligt sind (Abschnitt 3.2.4).

### 3.2.1 Räumliches Gedächtnis und Navigation: Paradigmen

Viele klassische Tests zur Erfassung von Raumkognition und räumlichem Gedächtnis im Humanbereich werden als Papier-Bleistift-Varianten auf dem Tisch (*table-top*) dargeboten und erfordern eine Vielzahl visueller Transformationen des Stimulusmaterials, beispielsweise die mentale Manipulation geometrischer Objekte (*mentale Rotation*, Vandenberg & Kuse, 1978) oder die Erinnerung von Wegen und Landmarken auf einer Karte (z.B. Galea & Kimu-

ra, 1993). Eine Kritik an den table-top-Tests ist, dass sie nicht die Prozesse während der eigentlichen Navigation erfassen und entsprechend aus Ergebnissen solcher Tests keine direkten Schlussfolgerungen über Prozesse während der Navigation möglich seien und umgekehrt (Maguire, Burgess & O'Keefe, 1999; Moffat, Hampson & Hatzipantelis, 1998). Beispielsweise unterscheiden sich die beiden Arten räumlicher Information hinsichtlich der Perspektive, aus der heraus der Beobachter agieren muss – eine Vogelperspektive bei table-top-Tests im Vergleich zu einer Beobachter-zentrierten Perspektive bei der Navigation. Ein weiterer Unterschied besteht im jeweiligen Sichtfeld. Bei den table-top-Tests befindet sich die gesamte relevante Information immer in der Sicht des Probanden, wohingegen in einer komplexen Umgebung, durch die man navigieren muss, ein Großteil der relevanten Information nicht gesehen werden kann.

In den letzten Jahren wurden daher Navigationsprozesse zunehmend anders untersucht. Zum einen navigierten Probanden dabei in realen Umgebungen (z.B. McNamara, Rump & Werner, 2003), wobei in einigen dieser Studien explizit der Versuch unternommen wurde, tierexperimentelle Paradigmen auf den Humanbereich zu übertragen (z.B. Bohbot et al., 2002). Zum zweiten sind computersimulierte virtuelle Umgebungen, die ein höheres Maß an Stimuluskontrolle ermöglichen, für die Untersuchung von Navigationsverhalten und damit zusammenhängenden Gedächtnisprozessen populär geworden. Die Darbietung der virtuellen Umgebung erfolgt in der Regel via Monitor. Zwar gibt es auch in virtuellen Umgebungen einige Unterschiede im Vergleich zur Navigation im realen Raum, wie ein oft eingeschränkteres Gesichtsfeld oder die Abwesenheit vestibulärer oder propriozeptiver Information (Maguire et al. 1999). Trotz solcher Einschränkungen konnte aber gezeigt werden, dass kognitive Landkarten, die in virtuellen Umgebungen aufgebaut werden, mit denen aus realen Umgebungen vergleichbar sind (Ruddle, Payne, & Jones, 1997). Außerdem werden die in virtuellen Umgebungen entstandenen Raumrepräsentationen auf die nachfolgende Navigation in den entsprechenden realen Umgebungen übertragen beziehungsweise korrelieren hoch mit diesen (Arthur, Hancock, & Chrysler, 1997; Witmer, Bailey, & Knerr, 1996). Des Weiteren gibt es auch im Bereich virtueller Umgebungen Bemühungen, einschlägige tierexperimentelle Paradigmen zu räumlichem Gedächtnis für die Erforschung des menschlichen Navigationslernens nutzbar zu machen. So entwickelten Jacobs, Laurance und Thoma (1998) eine virtuelle Variante des Morris-Watermazes, und replizierten die ursprünglichen Ergebnisse von Morris (1981; vgl. auch Abschnitt 3.2.3).

Diese Ausführungen machen deutlich, dass die Untersuchung räumlicher Gedächtnisleistungen mit Hilfe virtueller Umgebungen eine interessante Alternative zu herkömmlichen table-top-Tests bietet. Virtuelle Umgebungen erlauben möglicherweise eine größere Annäherung

an die Gedächtnisprozesse während realer Navigation. Im dritten Experiment der vorliegenden Arbeit sollte daher die Wirkung von CCK auf räumliche Gedächtnisprozesse in einem virtuellen Labyrinth überprüft werden. Für die Operationalisierung der abhängigen Variablen war dabei eine Aufteilung des bei der Navigation erworbenen Wissens in drei Kategorien von Bedeutung, welche im nächsten Abschnitt vorgestellt werden.

### 3.2.2 Elemente mentaler Raumrepräsentationen

Siegel und White (1975) haben in einem einflussreichen Artikel drei Elemente vorgeschlagen, die zur Bildung mentaler Raumrepräsentationen benötigt werden, nämlich Landmarken, Routen und Konfigurationen. Landmarken sind nach Siegel und White „...unique patterns of perceptual events at a specific location, they are predominantly visual for human adults, they are the strategic foci to and from which one travels, and they are used as proximate or intermediate course-maintaining devices“ (S. 23). Beispiele für Landmarken sind bestimmte Gebäude, Reklametafeln oder Gegenstände in Straßen. Laut der Autoren sind Landmarken wichtig für die Identifizierung eines spezifischen geographischen Orts, und sie stellen außerdem die Grundlage für die Bildung räumlicher Repräsentationen dar. Routen sind für die Autoren „...nonstereotypic sensorimotor routines for which one has expectations about landmarks and other decision points. If one knows at the beginning of a "journey" that one is going to see a particular landmark (or an ordered sequence of landmarks), one has a route" (S. 24). Die Autoren sehen Routenwissen auch als eine Art von Sequenzwissen an, welches über die sequentielle Abfolge von Landmarken bestimmt ist; Routen verbinden somit verschiedene Landmarken miteinander. Zudem sollen Landmarken- und Routenwissen gemeinsam möglicherweise notwendige und hinreichende Elemente für die Entwicklung einer „Minimalrepräsentation“ des Raums sein, die letztlich bereits ein Wegefinden ermöglicht. Für eine elaboriertere Prozessierung räumlicher Informationen sehen die Autoren allerdings die Entwicklung eines Konfigurations- oder Überblickswissens als unabdingbar an, das sich in gestaltartiger Weise ausbildet (S. 24/25):

There seem to be at least three types of such knowledge of configurations: A perceived outline of a terrain (e.g., the outline of the United States map); a graphic skeleton (e.g., a schematic portrayal, a spatial representation of London as a set of routes leading from a diagrammatic image of the subway system); and a figurative metaphor (e.g., the "boot" of Italy). These configurations enhance wayfinding, and they may be a necessary condition for intervention of new routes.

Siegel und White argumentieren, dass Erwachsene bei der Bildung einer neuen Raumrepräsentation zunächst Landmarkenwissen, dann Routenwissen und schließlich Überblickswissen aufbauen, und dass diese Sequenz auch in der kognitiven Entwicklung von Kindern abläuft (zur Kritik dieser Sequenzidee vgl. Tversky, 2000).

### 3.2.3 Geschlechtsunterschiede im räumlichen Gedächtnis

Männer und Frauen unterscheiden sich im Durchschnitt bei einer Reihe kognitiver Aufgaben (Übersichten bei Halpern, 2000; Kimura, 1999). Einer der konsistentesten Befunde ist die Überlegenheit von Männern bei einer Vielzahl von table-top-Tests, die das Prozessieren räumlicher Information erfordern, etwa bei der Zuordnung von Ländern zur Weltkarte (sog. *world map knowledge*, Dabbs, Chang, Strong, & Milun, 1998), beim Erinnern einer gezeigten Route (Galea & Kimura, 1993) und besonders stark bei Tests zur mentalen Rotation (Collins & Kimura, 1997; Dabbs et al., 1998; Parsons et al., 2004). Dieser Vorteil existiert bereits bei Kindern verschiedener Altersstufen (Kerns & Berenbaum, 1991; Rosser, Ensing, Glider, & Lane, 1984), und er wird auch bei anderen Säugetieren beobachtet, etwa bei Ratten (Seymour, Dou, & Juraska, 1996) oder Rhesusaffen (Lacreuse, Herndon, Killiany, Rosene, & Moss, 1999).

Interessanterweise schneiden Frauen in Tests zu zwei Teilleistungen des räumlichen Gedächtnisses im Mittel oft besser ab als Männer. Erstens gibt es Hinweise darauf, dass Frauen über ein besseres Gedächtnis für die Position von Objekten inmitten einer Objektanordnung verfügen. In einem Experiment von Eals und Silverman (1994) wurde beispielsweise Probanden zunächst eine Übersicht mit konkreten Zeichnungen verschiedener Objekte vorgelegt. Danach wurde ihnen eine zweite Anordnung gezeigt, in der die Positionen verschiedener Objektpaare gegeneinander ausgetauscht worden waren. Frauen konnten diese vertauschten Objekte besser identifizieren als Männer. Dieses Ergebnis wurde mit etwas modifizierten Versuchsanordnungen repliziert (Kimura, 1999; McBurney, Gaulin, Devineni, & Adams, 1997). Zweitens scheinen Frauen ein besseres Gedächtnis für Landmarken zu besitzen als Männer. So haben Galea und Kimura (1993) gezeigt, dass sich Frauen nach dem Lernen einer Route auf einer Landkarte mehr Details der Landmarken und mehr Straßennamen merken konnten als Männer, welche wiederum mehr Details über Richtungen und Distanzen abriefen als Frauen. MacFadden, Elias und Saucier (2003) replizierten diese Befunde und erweiterten sie insofern, als dass sie geschlechtsspezifische Exploration oder Aufmerksamkeitszuwendung beim Lernen der Landkarten ausschließen konnten. Es existieren allerdings auch Hinweise darauf, dass Männer Landmarken auf einer Landkarte besser zum Erwerb von Routenwissen nutzen können als Frauen (Gwinn, Fernando, James, & Wilson, 2002).

Wie sieht die Befundlage zu Geschlechtsunterschieden bei der Navigation in virtuellen Umgebungen aus? Manche Arbeitsgruppen zeigten eine deutlich bessere Navigationsleistung männlicher Probanden in einer virtuellen Variante des Morris-Watermaze (Astur, Ortiz, & Sutherland, 1998; Astur, Tropp, Sava, Constable, & Markus, 2004; Driscoll, Hamilton, Yeo,

Brooks, & Sutherland, 2005). In beide Studien von Astur et al. (1998, 2004) fanden beispielsweise männliche Probanden die versteckte Plattform im Morris-Watermaze schneller als weibliche Probanden. Tlauka, Brolese, Pomeroy und Hobbs (2005) verglichen die Navigationsleistung von Männern und Frauen in zwei virtuellen Einkaufszentren und fanden, dass männliche Probanden in der Mehrzahl der abhängigen Variablen besser abschnitten als die weiblichen Probanden. Unter anderem navigierten Männer schneller vom Anfangs- zum Endpunkt und konnten auf einer Übersichtskarte eine genauere Einschätzung der Position bestimmter Zielobjekte im Labyrinth vornehmen als Frauen. Moffat et al. (1998) fanden, dass Frauen in zwei verschiedenen virtuellen Labyrinthen ohne Landmarken deutlich mehr Zeit benötigten und mehr Fehler machten als Männer. Es existieren allerdings auch Untersuchungen ohne Geschlechtsunterschiede in der Navigationsleistung. So zeigte sich in der genannten Studie von Astur et al. (2004) kein Geschlechtsunterschied in einer virtuellen Variante des 8-Arm-Radialmazes. Parsons et al. (2004) replizierten zwar den bekannten Befund einer besseren mentalen Rotation männlicher Probanden mit einer traditionellen Papier-Bleistift-Version des Tests, fanden aber keinen Geschlechtsunterschied in einem virtuellen Test, der ebenfalls Rotation beinhaltete. In anderen Studien stand die Untersuchung der Rolle von Landmarken in virtuellen Umgebungen im Vordergrund. Sandstrom, Kaufman und Huettel (1998) fanden, dass Frauen bei der Navigation durch ein virtuelles Watermaze hauptsächlich auf Landmarkeninformationen zurückgriffen, wohingegen Männer leichter sowohl Landmarkeninformation als auch geometrische Hinweisreize zur Navigation nutzten. Cutmore, Hine, Maberly, Langford, & Hawgood (2000) konnten zeigen, dass Männer in einer virtuellen Umgebung Routenwissen durch die Nutzung von Landmarken schneller erwarben als Frauen. Bei Jansen-Osmann und Wiedenbauer (2004) erinnerten die weiblichen Probanden nach der Navigation durch ein virtuelles Labyrinth mehr Namen und korrekte Positionen von Landmarken als die männlichen Probanden. In einem Experiment von Chabanne, Péruch und Thinus-Blanc (2004) mussten die Probanden in einem virtuellen Labyrinth navigieren, um das Arrangement bestimmter Zielobjekte zu lernen. Frauen während der Menstruation, die mit niedrigen Konzentrationen der Hormone Östrogen und Progesteron einhergeht, zeigten ein ebenso gutes Gedächtnis bei der nachfolgenden Lokation der Zielreize wie Männer, unabhängig von der Gegenwart der Landmarken. Während der postovulatorischen Phase war die Leistung der Frauen in der Bedingung ohne Landmarken schlechter als die der Männer. Allerdings erinnerten Frauen in dieser Zyklusphase mehr Landmarken als Männer.

Zusammengefasst lässt sich festhalten, dass männliche Probanden in der Mehrzahl der Tests zur Raumkognition besser abschneiden als Frauen. Ausgenommen davon ist das Gedächtnis für Landmarken und Objektpositionen: In table-top-Tests erzielten weibliche Pro-

banden dabei oft bessere Ergebnisse. In virtuellen Umgebungen greifen Frauen offenbar stärker als Männer während der Navigation auf Landmarken zurück und scheinen auch mehr Landmarken zu erinnern. Dennoch ist die Navigationsleistung männlicher Probanden oft besser; dies gilt für Maße, die nach Siegel und White (1975) dem Routen- und Überblickswissen zugeordnet werden können.

### 3.2.4 Neuroanatomie des räumlichen Gedächtnisses

Im Humanbereich sind in den letzten Jahren eine Reihe von Studien mit bildgebenden Verfahren wie der funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) oder der Positronenemissionstomographie (PET) durchgeführt worden, die Aufschluss über die beteiligten Hirnregionen während der Navigation in virtuellen Umgebungen geben. In einer bekannten PET-Studie von Maguire et al. (1998) navigierten die Probanden durch eine komplexe virtuelle Stadt. Sie hatten zunächst Zeit zur Exploration und sollten im Anschluss daran bestimmte Ziele entweder auf direktem Wege oder auf erzwungenen Umwegen finden. Erfolgreiche Navigation mit Zielfindung ging mit einer signifikanten Aktivierung der rechten Hippocampusformation einher. Zudem zeigte sich eine signifikante positive Korrelation zwischen der Genauigkeit des Richtungshaltens und der Aktivierung des rechten Hippocampus und des rechten inferioren parietalen Cortex. Auch die linke Hippocampusformation war mit erfolgreicher Navigation assoziiert, jedoch nicht mit der Genauigkeit des Richtungshaltens. Die Schnelligkeit korrekter Navigation ging außerdem mit verstärkter Aktivierung des rechten Nucleus caudatus einher, erfolgreiche Navigation bei eingebauten Umwegen war mit stärkerer Aktivierung im linksfrontalen Cortex assoziiert. Die Autoren schlussfolgerten, dass die aktivierten Hirnregionen zu einem neuronalen „Navigationsnetzwerk“ gehören, in dem jeder Region eine spezifische Rolle zukommt: dem rechten Hippocampus für die räumliche (Anordnungs-) Repräsentation der Umwelt; dem linken Hippocampus für die aktive Aufrechterhaltung wichtiger episodischer Aspekte während der Navigation; dem rechten inferioren parietalen Cortex bei der Errechnung der korrekten Körperbewegung und -ausrichtung im Raum; dem rechten Nucleus caudatus bei der Kontrolle durchgeführter oder geplanter Bewegungen und dem linksfrontalen Cortex für den Strategiewechsel bei Schwierigkeiten (Hindernissen) während der Navigation. Zusätzlich wird eine weitere Region des medialen Temporallappens, der Gyrus parahippocampalis, besonders beim Abruf von Landmarken oder Szenen im räumlichen Kontext aktiviert (Aguirre, Detre, Alsop, & D'Esposito, 1996; Maguire, Frackowiak & Frith, 1997). Nachfolgende Studien konnten viele dieser Ergebnisse replizieren und weiter differenzieren (z.B. Burgess, Maguire, Spiers, & O'Keefe, 2001; Hartley, Maguire, Spiers, & Burgess, 2003).



Eine Studie, die explizit Geschlechtsunterschiede der Gehirnaktivierung während der Navigation untersucht hat, stammt von Grön, Wunderlich, Spitzer, Tomczak und Riepe (2000). Die Probanden sollten dabei den Weg aus einem virtuellen Labyrinth mit Landmarken finden. Männer schafften dies deutlich schneller als Frauen. Es existierte eine starke Überlappung der signifikant aktivierten Hirnregionen zwischen Männern und Frauen. So fanden sich, in Übereinstimmung mit den bereits aufgeführten Studien, bei beiden Geschlechtern starke Aktivierungen des rechten Hippocampus und des Gyrus parahippocampalis. Bei Männern zeigte sich allerdings eine distinkte Aktivierung des linken Hippocampus im Vergleich zu Frauen, und bei Frauen eine distinkte rechtsparietale und rechtspräfrontale Aktivierung im Vergleich zu Männern. Die Autoren spekulieren vor dem Hintergrund der stärkeren weiblichen Landmarkenorientierung, dass die präfrontale Aktivierung die Beanspruchung des Arbeitsgedächtnisses beim „on-line“-Halten der Landmarken reflektiere. Die links-hippocampale Aktivierung bei Männern könne entweder auf die Prozessierung multipler geometrischer Hinweisreize oder aber auf eine stärkere Nutzung episodischer Gedächtnisinhalte bei der Navigation hindeuten. Insgesamt muss allerdings festgehalten werden, dass die funktionelle Bedeutung von geschlechtsspezifischen Unterschieden der Hirnorganisation bisher nicht hinreichend verstanden ist (Kimura, 1999).

## 4. Gegenstand der vorliegenden Arbeit

In Abschnitt 2 wurde verdeutlicht, dass CCK bei der Modulation von Gedächtnis und anderen Informationsverarbeitungsprozessen eine Rolle spielt. Die humanexperimentelle Befundlage ist jedoch sehr uneinheitlich. In den beiden Experimenten, die einen Effekt auf Gedächtnis zeigten (Pietrowsky et al., 1994; Shlik et al., 1998), war dieser bei Wiedererkennungsaufgaben stärker als beim freien Abruf. Bei allen vier Untersuchungen bestand aufgrund der seriellen Abfolge von freiem Abruf und Wiedererkennung eine gewisse Wahrscheinlichkeit der gegenseitigen Beeinflussung dieser Maße. Bei Hommer et al. (1985) und Grasing et al. (1996) waren die Probandenzahlen insgesamt sehr gering. Das dort verwendete Maß für automatische Gedächtnisverarbeitung – die Erinnerung der Präsentationshäufigkeit vorher gehörter Worte – wurde nicht theoretisch hergeleitet oder diskutiert. Hinter dem Maß steht die Annahme einer prozessuren Erfassung automatischen Gedächtnisses, die kritisch betrachtet werden kann (vgl. Abschnitt 3.1.2). Grundsätzlich ist aber die Unterscheidung zwischen kontrollierten und automatischen Gedächtniskomponenten durchaus sinnvoll: dies gilt auch bei pharmakologischen Fragestellungen (vgl. Abschnitt 3.1.3). Die Prozessdissoziationsprozedur (Jacoby, 1991) wurde zur Messung dieser beiden Gedächtniskomponenten entwickelt und soll einige der Kritikpunkte an bisherigen Verfahren auffangen. Aggleton und Brown (1999) haben postuliert, dass kontrollierte Gedächtnisprozesse stärker mit einem hippocampalen Hirnsystem assoziiert sind und automatische Gedächtnisprozesse eher mit einem perirhinalen Hirnsystem. In beiden Systemen lassen sich auch CCK und seine Rezeptoren nachweisen.

In den meisten tierexperimentellen Studien, die den Effekt von CCK auf räumliches Gedächtnis untersucht haben, zeigte sich im Vergleich zur Placebogabe eine verbessernde Wirkung von CCK in den erfassten Gedächtnismaßen. Eine wichtige neuroanatomische Struktur bei der Vermittlung dieses Effekts ist der Hippocampus. Er ist auch beim Menschen bedeutsam für Navigation und räumliches Gedächtnis, wie Bildgebungsstudien unter Nutzung virtueller Realität nahe legen. Erstaunlicherweise existieren im Humanbereich keine Studien zur Wirkung von CCK auf räumliches Gedächtnis, obwohl möglicherweise gerade in diesem Gedächtnisbereich eine größere Vergleichbarkeit mit tierexperimentellen Daten gegeben ist.

In einer großen Anzahl tierexperimenteller Untersuchungen wurde eine post-trial-Applikation gewählt; es kann als gesichert angesehen werden, dass CCK auf die Konsolidierung von Gedächtnisprozessen Einfluss nimmt. In den bisherigen humanexperimentellen Studien wurde nicht systematisch untersucht, wie sich das Neuropeptid auf unterschiedliche Stadien der Gedächtnisbildung auswirkt. Bei Grasing et al. (1996) und Shlik et al. (1998) erfolgte die Ap-

plikation des Neuropeptids jeweils zu mehreren Zeitpunkten, so dass sich keine genaue Aussage über die betroffene Phase der Gedächtnisbildung ableiten lässt. Bei Hommer et al. (1985) und Pietrowsky et al. (1994) erfolgte die Applikation ausschließlich pre-trial, so dass in erster Linie die Enkodierung manipuliert wurde.

Die intranasale Administration von CCK im Humanbereich führte durchgängig zu Vergrößerungen später EKP-Komponenten und in manchen Studien auch zu Verbesserungen in den erhobenen behavioralen Aufmerksamkeitsmaßen. Zudem mehren sich die Hinweise auf einen schnellen Peptidtransport von der Nase in das Gehirn. Es kann somit als sehr wahrscheinlich angesehen werden, dass die intranasale Applikation von CCK tatsächlich zu zentralnervösen Effekten führt. Bisher wurde die intranasale Applikationsform allerdings noch nicht für die Untersuchung von Gedächtnisfunktionen genutzt. Die Vergrößerung des P3-Komplexes in diesen Studien wurde oft als Verbesserung kontrollierter Informationsverarbeitungsprozesse interpretiert. Auch wenn die Analogie zur entsprechenden Terminologie in der Gedächtnisliteratur sicherlich nur behutsam hergestellt werden darf, stellt sich die Frage, ob es eine Parallele des Effekts bei Gedächtnismaßen gibt, das heißt, ob CCK ausschließlich auf kontrollierte oder auch auf automatische Gedächtnisprozesse wirkt.

In einigen der EKP-Studien sind stärkere Effekte von CCK bei Frauen gefunden worden. Es existiert aber keine tier- oder humanexperimentelle Studie zu geschlechtsspezifischen Wirkungen des Neuropeptids auf Gedächtnisleistungen. Allerdings gibt es viele Studien zu geschlechtsspezifischen Unterschieden im Navigationsverhalten und im räumlichen Gedächtnis. Insgesamt schneiden Männer bei entsprechenden Aufgaben besser ab, oft in Maßen, die, die Terminologie von Siegel und White (1975) aufgreifend, dem Routen- und Überblickswissen zugeordnet werden können. Frauen scheinen aber einen Vorteil beim Erinnern von Objektpositionen beziehungsweise Landmarken zu besitzen.

In der vorliegenden Arbeit sollte daher zum einen untersucht werden, welche Auswirkungen die Administration von CCK auf kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse hat, und zwar in verschiedenen Phasen der Gedächtnisbildung. Zur Erfassung dieser Gedächtnisprozesse wurde eine Variante der Prozessdissoziationsprozedur für Wiedererkennungsurteile eingesetzt. In Experiment 1 wurde das CCK post-trial, also nach den Lerndurchgängen verabreicht. Damit sollte eine Wirkung auf die Phase der Konsolidierung sichergestellt werden. In Experiment 2 wurde das CCK pre-trial verabreicht, also vor den Lerndurchgängen. Damit sollte die Enkodierung des Wortmaterials gezielt beeinflusst werden. Zum anderen wurde in Experiment 3 die Wirkung des Neuropeptids auf räumliche Gedächtnisprozesse und Navigation untersucht. Hier wurde auch überprüft, ob sich in den erhobenen Variablen Ge-

schlechtsunterschiede zeigten und ob CCK eine andere Wirkung bei Männern als bei Frauen ausübt. Die Untersuchung erfolgte mittels eines virtuellen Labyrinths, und die Selektion der abhängigen Variablen orientierte sich an der von Siegel und White (1975) vorgeschlagenen Unterscheidung zwischen Landmarken-, Routen- und Überblickswissen. Die Administration von CCK im dritten Experiment erfolgte post-trial, da auch hier die Wirkung auf die Konsolidierung erfasst werden sollte. In allen Experimenten wurde die intranasale Administrationsform verwendet. Die Probanden erhielten entweder 40 µg sulfatiertes CCK-8 (CCK-8S) oder 40 µg einer Placebolösung.

## 5. Allgemeine Methoden

Im Folgenden werden zunächst die methodischen Aspekte beschrieben, die für alle drei durchgeführten Experimente galten (Abschnitt 5.1). Sodann werden die ausschließlich für Experiment 1 und 2 geltenden methodischen Besonderheiten aufgeführt (Abschnitt 5.2).

### 5.1 Übergreifende Methoden der Experimente 1, 2 und 3

Die übergreifenden methodischen Aspekte, die in allen Experimenten gleich gehandhabt wurden, betreffen die Rekrutierung der Probanden (Abschnitt 5.1.1), die CCK-Aufbereitung und -Applikation (Abschnitt 5.1.2) und die Gruppenzuordnung (Abschnitt 5.1.3).

#### 5.1.1 Probanden

An jedem Experiment nahmen 64 Probanden teil, jeweils 32 Männer und 32 Frauen. Diese wurden über Zeitungsannoncen und Aushänge auf dem Universitätscampus rekrutiert. Die Probanden durften nicht jünger als 18 und nicht älter als 40 Jahre alt sein. Alle Probanden mussten Nichtraucher sein. Weitere Ausschlusskriterien waren die Einnahme von Medikamenten zum Versuchszeitpunkt, das Vorliegen akuter oder chronischer internistischer, neurologischer oder psychischer Erkrankungen sowie Schwangerschaft. Diese Daten wurden in Form von Selbstauskünften während des ersten Kontakts mit den Probanden in den Tagen vor der eigentlichen Experimentalsitzung eingeholt. Die Einnahme oraler Kontrazeptiva war von den Ausschlusskriterien ausgenommen. Studenten im Hauptstudium des Fachs Psychologie wurden von den Untersuchungen ausgeschlossen.

Alle Probanden erhielten die Instruktion, in den vier Nächten vor der Versuchsteilnahme normal zu schlafen. Um endogene CCK-Sekretion zu vermeiden, mussten die Probanden nüchtern zum jeweiligen morgendlichen Versuchstermin erscheinen. Zudem wurden sie instruiert, in den 12 Stunden vor dem Versuch keine Nahrung und keine Getränke zu sich zu nehmen. Die Einnahme von Wasser war von dieser Regelung ausgenommen. Die Versuche 1 und 2 wurden von der Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität genehmigt, Versuch 3 von der Ethikkommission der Deutschen Gesellschaft für Psychologie. Für die Versuchsteilnahme wurde in jedem Experiment eine Entlohnung von € 10,- gezahlt. Vor Beginn jedes Experiments erfolgte eine ausführliche schriftliche Aufklärung, danach gaben die Probanden eine schriftliche Einverständniserklärung ab. Die Probanden konnten die Versuche jederzeit und ohne Angabe von Gründen abbrechen.

### 5.1.2 Aufbereitung und Applikation des CCK

Das CCK wurde über die Firma Calbiochem-Novabiochem (Schwalbach, Deutschland) bezogen. In allen Experimenten wurde die sulfatierte Form des Octapeptids CCK-8 verwendet, das CCK-8S [Asp-Tyr(SO<sub>3</sub>H)-Met-Gly-Trp-Met-Asp-Phe-NH<sub>2</sub>]. Der Einfachheit halber wird im Folgenden weiterhin die Abkürzung CCK gebraucht. Die Lieferung des CCK erfolgte in kristallinen Dosen zu je 1 mg, welche nach Ankunft unmittelbar bei -20 °C tiefgekühlt wurden. Kurz vor den Versuchstagen wurden diese in sterilem Wasser (Aqua ad injectabilia) gelöst und sodann auf die Nasensprayfläschchen aufgeteilt, die während der Versuche zum Einsatz kamen. Die Lösung wurde so verdünnt, dass pro Hub Nasenspray eine Menge von 10 µg CCK enthalten war und pro Versuchsperson eine Nasensprayflasche benötigt wurde. Unmittelbar nach der Aufteilung und dem Verdünnen wurden alle Fläschchen wieder bei -20 °C eingefroren. An den Versuchstagen wurden die Fläschchen 15 Minuten vor Versuchsbeginn aus dem Gefrierschrank genommen, so dass die Lösung bis zur Applikation auftauen konnte. Als Placebobedingung diente ebenfalls steriles Wasser (Aqua ad injectabilia). Die in den Fläschchen enthaltenen Mengen des Wassers wurden denen des gelösten CCK angepasst. Für Probanden und Versuchsleiter waren die Fläschchen nicht unterscheidbar. Das Auftauen am Versuchstag entsprach dem des CCK.

Die Probanden erhielten in allen Experimenten in Abhängigkeit von der Gruppenzugehörigkeit entweder 40 µg CCK oder Placebolösung. In den CCK-Gruppen applizierten sich die Probanden insgesamt vier Hübe à 10 µg CCK abwechselnd in beide Nasenlöcher, also zwei Hübe pro Nasenloch. Das Treatment in den Placebo-Gruppen bestand entsprechend aus vier Hüben mit sterilem Wasser. Die Applikation wurde den Teilnehmern kurz vorher vom Versuchsleiter demonstriert. Dieser war auch während der Applikation anwesend.

### 5.1.3 Gruppenzuordnung

Alle Versuche erfolgten doppelblind. Die Zuweisung der Probanden auf die Gruppen erfolgte nach dem Zufallsprinzip.

## 5.2 Methodische Besonderheiten der Experimente 1 und 2

In den ersten beiden Experimenten wurde die Prozessdissoziationsprozedur eingesetzt, und die Schätzung der Parameter für kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse sowie das statistische Hypothesentesten erfolgten mittels multinomialer Modellierung. In den folgenden Abschnitten wird das Prinzip der multinomialen Modellierung anhand des durch die Prozessdissoziationsprozedur implementierten Modells erläutert (Abschnitt 5.2.1). Anschlie-

ßend wird auf das statistische Hypothesentesten im Rahmen der multinomialen Modellierung eingegangen, welches auch in den ersten beiden Experimenten erfolgte (Abschnitt 5.2.2).

### 5.2.1 Multinomiale Modellierung und die Schätzung der Parameter der Prozessdissoziationsprozedur

Multinomiale Modelle sind stochastische Modelle, deren Ziel es ist, auf der Basis von beobachtbaren Ereignishäufigkeiten die Wahrscheinlichkeit unbeobachtbarer latenter kognitiver Prozesse zu schätzen (Übersichten bei Batchelder & Riefer, 1999; Erdfelder, 2000). Die Grundannahme ist, dass beobachtbares Verhalten das Resultat einer oder mehrerer Ebenen kognitiver Prozesse ist. Die statistische Testung erfolgt auf der Ebene der Parameter, die unmittelbar diese hypothetischen Prozesse repräsentieren.

Die im Rahmen dieser Arbeit relevanten Gedächtnisprozesse kontrollierter Abruf und automatische Vertrautheit sind Beispiele für solche latenten kognitiven Prozesse. Wie in Abschnitt 3.1.5 erwähnt, haben Buchner et al. (1995) ein multinomiales Modell der Prozessdissoziationsprozedur entwickelt, welches neben Schätzern für kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse Schätzer für Rateprozesse beinhaltet und weitere Vorteile gegenüber der ursprünglichen Konzeption von Jacoby (1991) bietet. Die Annahmen darüber, welche kognitiven Prozesse im Rahmen dieses Modells zu welchen beobachtbaren Antworten führen, können in Form eines sogenannten Prozessbaums illustriert werden. Dieser ist in Abbildung 5.1 dargestellt.

Für das Verständnis der in dieser Arbeit durchgeführten Analysen ist bedeutsam, dass sowohl für die CCK- als auch für die Placebo-Bedingung ein solcher Prozessbaum erstellt werden kann. Alle im Folgenden dargestellten Prinzipien der Parametererstellung werden zwar in allgemeiner Form erläutert; sie gelten in der vorliegenden Arbeit aber immer für beide Bedingungen.

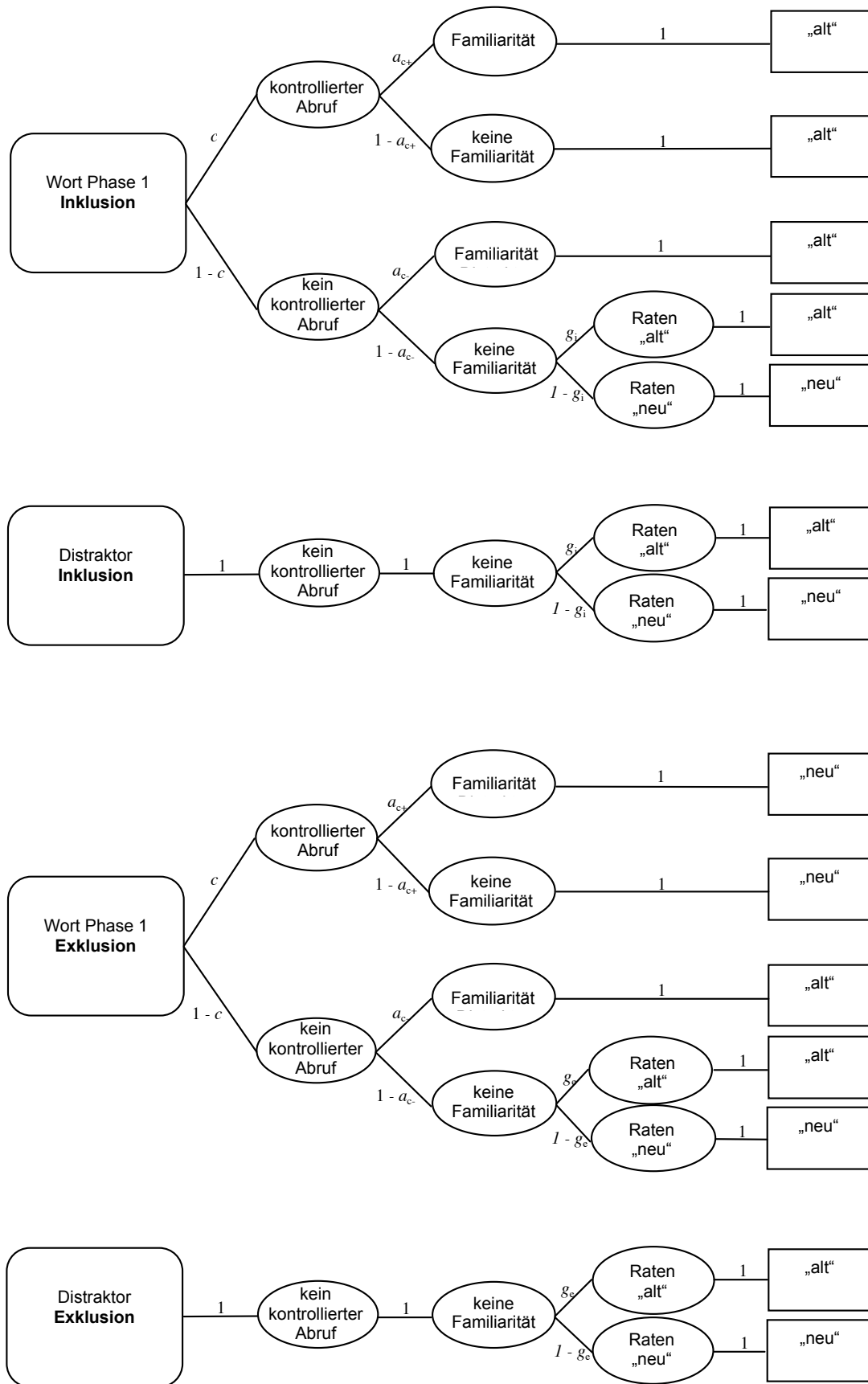


Abbildung 5.1: Prozessbaum des in dieser Arbeit verwendeten erweiterten multinomialen Modells der Prozessdissoziationsprozedur. Modifiziert nach Buchner et al. (1995). Erläuterungen im Text.



Die Rechtecke repräsentieren die beobachtbaren Testsituationen (abgerundete Rechtecke, links) und die beobachtbaren Antworten der Probanden (normale Rechtecke, rechts). Die Parameter entlang der Äste repräsentieren die Wahrscheinlichkeiten, mit denen bestimmte interne kognitive, nicht beobachtbare Zustände (Ovale) erreicht werden. Der Parameter  $c$  repräsentiert die Wahrscheinlichkeit eines kontrollierten Abrufs eines Worts aus Phase 1. Wie aus der Abbildung ersichtlich wird, ist  $c$  als unbedingte Wahrscheinlichkeit konzipiert, während es sich bei den Parametern  $a_{c+}$  und  $a_{c-}$  um bedingte Wahrscheinlichkeiten handelt. Der Parameter  $a_{c+}$  stellt die bedingte Wahrscheinlichkeit automatischer Gedächtnisprozesse dar, wenn ein Wort aus Phase 1 bereits kontrolliert abgerufen wurde. In Analogie dazu beschreibt  $a_{c-}$  die bedingte Wahrscheinlichkeit automatischer Gedächtnisprozesse, wenn vorher kein kontrollierter Abruf erfolgte ( $1 - c$ ).

Im Gegensatz zum ursprünglichen Modell von Jacoby (1991) werden mit den Parametern  $g_i$  und  $g_e$  Schätzer für die Ratetendenz der Probanden eingeführt. Parameter  $g_i$  bezeichnet die Ratetendenz in der Inklusionsbedingung, Parameter  $g_e$  die Ratetendenz in der Exklusionsbedingung. Für die beiden Bedingungen werden unterschiedliche Ratewahrscheinlichkeiten angenommen, da es durchaus möglich ist, dass in der Inklusionsbedingung ein anderer Antwortbias wirkt als in der Exklusionsbedingung. In das Modell geht die Annahme ein, dass Probanden dann raten, wenn ein Item aus Phase 1 weder kontrolliert noch automatisch abgerufen werden kann (jeweils unterer Ast des Prozessbaums für Items der Phase 1 in der Inklusions- und der Exklusionsbedingung). Um identifizierbare Rateparameter zu erhalten, ist allerdings die Analyse von „alt“- und „neu“-Antworten auf Wörter der Phase 1 unzureichend. Die Annahme bei den für diese Analyse eingeführten Distraktoritems ist, dass sie den weder kontrolliert noch automatisch abrufbaren Worten aus Phase 1 kognitiv äquivalent sind: Sie können keinen der beiden Gedächtnisprozesse „anstoßen“, da sie erstmals in der Wiedererkennungphase dargeboten werden. Sie sind zu diesem Zeitpunkt neu und können daher nicht als Items aus Phase 1 abgerufen werden. „Alt“-Antworten auf Distraktoritems sollten somit die gleiche Wahrscheinlichkeit besitzen wie „alt“-Antworten auf weder kontrolliert noch automatisch abgerufene Wörter der Phase 1. Je höher der Wert, den die Schätzer für die Rateprozesse annehmen, desto stärker die Tendenz eines Probanden zu einer „alt“-Antwort in der Abwesenheit erfolgreicher kontrollierter oder automatischer Gedächtnisprozesse.

In Abschnitt 3.1.3 wurden die Gleichungen vorgestellt, die Grundlage des ursprünglichen Modells der Prozessdissoziationsprozedur von Jacoby (1991) sind. Entsprechende Gleichungen lassen sich für die multinomiale Erweiterung des Modells formulieren, welche ebenfalls die Annahme der Unabhängigkeit zwischen kontrollierten und automatischen Gedächtnisprozessen beinhaltet (vgl. Buchner et al., 1995). Die Gleichungen ergeben sich,

wenn man die Wahrscheinlichkeiten entlang der einzelnen Äste des in Abbildung 5.1 dargestellten Prozessbaums multipliziert (von links nach rechts) und dann alle zu dem jeweiligen Term gehörenden Wahrscheinlichkeiten addiert (von oben nach unten). Es werden zunächst vier unabhängige Modellgleichungen formuliert, und zwar für „alt“-Antworten auf Wörter in Phase 1 der Inklusionsbedingung ( $p_{li}$ , Gleichung 5), für „alt“-Antworten auf Distraktoritems in der Inklusionsbedingung ( $p_{di}$ , Gleichung 6), für „alt“-Antworten auf Wörter in Phase 1 der Exklusionsbedingung ( $p_{le}$ , Gleichung 7) und für „alt“-Antworten auf Distraktoritems in der Exklusionsbedingung ( $p_{de}$ , Gleichung 8):

$$p_{li} = c + (1 - c) \cdot [a_{c-} + (1 - a_{c-}) \cdot g_i] \quad (5)$$

$$p_{di} = g_i \quad (6)$$

$$p_{le} = (1 - c) \cdot [a_{c-} + (1 - a_{c-}) \cdot g_e] \quad (7)$$

$$p_{de} = g_e \cdot \quad (8)$$

Die Identifizierbarkeit der Parameter  $g_i$  und  $g_e$  wird durch die Gleichungen 6 und 8 ermöglicht, welche sich inhaltlich wiederum aus den obigen Überlegungen zu den Rateprozessen ableiten. Die Auflösung der Modellgleichungen 5 und 7 nach  $c$  und  $a_{c-}$  ergibt nun:

$$c = \frac{p_{li} - \frac{1 - p_{di}}{1 - p_{de}} \cdot (p_{le} - p_{de}) - p_{di}}{1 + p_{de} \cdot \frac{1 - p_{di}}{1 - p_{de}} - p_{di}} \quad (9)$$

und

$$a_{c-} = \frac{\frac{p_{le}}{1 - c} - p_{de}}{1 - p_{de}} \quad (10)$$

Da in dieser Arbeit immer Daten von Probanden aus der CCK-Gruppe und aus der Placebo-Gruppe vorliegen, resultieren insgesamt acht unabhängige Modellgleichungen, vier für die CCK-Gruppe und vier für die Placebo-Gruppe. Entsprechend lassen sich für jede Bedingung auch die vier Parameter  $c$ ,  $a$ ,  $g_i$  und  $g_e$  erstellen.

Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass Parameter  $a_{c+}$  nicht in den obigen Gleichungen auftaucht, obwohl er Gegenstand des Prozessbaums ist. Parameter  $a_{c+}$  ist für das Modell nicht identifizierbar, da er sich aus den Modellgleichungen hinauskürzt. Es ist daher nicht möglich, einen Schätzer für diesen Parameter zu bestimmen. Dieses Problem besteht genau genommen schon in Jacobys Ursprungsfassung der Prozessdissoziationsprozedur. Wie Buchner et al. (1995) allerdings darlegen, impliziert Jacobys Annahme der Unabhängigkeit zwischen kontrollierten und automatischen Gedächtnisprozessen die Gleichsetzung von  $a_{c+}$  und  $a_{c-}$  ( $a_{c+} = a_{c-}$ ). Unabhängigkeit wäre nicht mehr gewährleistet, wenn einer der automatischen Gedächtnisparameter größer oder kleiner als der andere wäre. Durch die Gleichsetzung ergibt sich wiederum, dass  $a_{c-}$  als alleiniger Parameter für automatische Gedächtnisprozesse ausreicht. In der vorliegenden Arbeit wird zukünftig der Einfachheit halber ausschließlich von  $a$  die Rede sein, die zusätzliche Indizierung entfällt.

Die Schätzung der Gedächtnisprozesse ( $c$  und  $a$ ) und der Rateprozesse ( $g_i$  und  $g_e$ ) erfolgte anhand der „alt“-Antworten der Teilnehmer auf Wörter der Phase 1 und der Distraktorwörter in der Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur. Wie üblich in Experimenten mit der Prozessdissoziationsprozedur, wurden Antworten auf Wörter aus Phase 2 nicht analysiert. Die Parameterschätzung bei der multinomialen Modellierung erfolgt mittels der Maximum-Likelihood-Methode (Riefer & Batchelder, 1988). Grundsätzlich wird dabei eine Likelihood-Funktion generiert, die die Wahrscheinlichkeit der in das Modell eingehenden Daten als Funktion der Parameterwerte ausdrückt. Maximum-Likelihood-Schätzer der Parameter sind die Werte, die die Likelihood-Funktion maximieren; das bedeutet, es wird die größtmögliche Übereinstimmung zwischen empirisch beobachteten kategorialen Häufigkeiten und den erwarteten Häufigkeiten, die eine Funktion der geschätzten Parameterwerte sind, erzeugt. Die Bestimmung der Maximum-Likelihood-Schätzer erfolgt normalerweise iterativ. Das letztlich erstellte Modell mit den relevanten Parametern (hier:  $c$ ,  $a$ ,  $g_i$  und  $g_e$ , jeweils für CCK- und Placebo-Gruppe) wird als unrestringiertes Basismodell bezeichnet.

### 5.2.2 Statistisches Testen bei der multinomialen Modellierung

Wie bereits angedeutet, sieht der Ansatz der multinomialen Modellierung die statistische Hypothesenprüfung direkt auf der Ebene der postulierten kognitiven Prozesse und nicht indirekt auf der Ebene der Rohwerte vor. Die Hypothesentestung erfolgt, indem man dem unrestringierten Basismodell Restriktionen „auferlegt“, beispielsweise durch Gleichsetzung eines bestimmten Parameters des Modells mit einem anderen Parameter oder einem bestimmten Wert. Nach Einführung einer solchen Restriktion können dann Abweichungen der neu erhaltenen erwarteten kategorialen Häufigkeiten (die ja, wie oben ausgeführt, aus den Maximum-Likelihood-Schätzern resultieren) von den empirisch beobachteten Häufigkeiten

bestimmt werden. Dies geschieht mittels der log-likelihood-ratio-Statistik  $G^2$ , die asymptotisch  $\chi^2$ -verteilt ist. Bei ausreichender Stichprobengröße stellt somit der Vergleich der aus den empirischen Daten ermittelten Statistik  $G^2$  mit dem kritischen Wert der  $\chi^2$ -Verteilung einen approximativen Test auf die Anpassungsgüte des Modells dar. Eine Restriktion, bei der  $G^2$  einen vorher festgelegten kritischen Wert der relevanten  $\chi^2$ -Verteilung überschreitet (und damit signifikant wird), bedeutet, dass das erstellte Modell nicht mit den empirischen Daten übereinstimmt und verworfen werden muss.

Was bedeutet dies für die Anwendung in der vorliegenden Arbeit? Dies soll kurz anhand des Parameters für kontrollierte Gedächtnisprozesse erläutert werden (zum weiteren Vorgehen vgl. Abschnitte 6.2.4 und 7.2.4). Wenn CCK tatsächlich Einfluss auf den kontrollierten Gedächtnisparameter  $c$  nimmt, dann sollte dieser in der CCK-Gruppe deutlich über oder unter dem entsprechenden Parameter in der Placebo-Gruppe liegen. Eine Gleichsetzung der Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse in beiden Gruppen, das heißt eine Restriktion  $c_{\text{CCK}} = c_{\text{Placebo}}$ , sollte dann zu einem Übereinstimmungsverlust zwischen den empirischen Häufigkeiten und den aufgrund des restringierten Modells erwarteten Häufigkeiten führen – die entsprechende  $G^2$ -Statistik würde signifikant werden. Würde hingegen die Gleichsetzung keinen signifikanten Übereinstimmungsverlust bewirken, wäre die Schlussfolgerung dergestalt, dass sich die Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse zwischen CCK- und Placebo-Gruppe nicht stark genug voneinander unterscheiden. Diese Logik gilt für alle Parameter des Modells, für die entsprechende Restriktionen erfolgen.

## 6. Experiment 1

### 6.1 Fragestellungen und Hypothesen

Die post-trial-Applikation von CCK hat Einfluss auf die Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, wie viele der tierexperimentellen Studien zeigen konnten (Abschnitte 2.3.2 und 2.3.3). Studien mit menschlichen Probanden sind der Frage nach Konsolidierungsprozessen bisher nicht explizit nachgegangen. Des Weiteren gibt es Hinweise darauf, dass die intranasale Gabe von CCK auf elektrophysiologische Indikatoren kontrollierter Informationsverarbeitungsprozesse wirkt; die wiederholt gezeigten Vergrößerungen des P3-Komplexes sind als Verbesserung der kontrollierten Informationsverarbeitung interpretiert worden (Abschnitt 2.4.2). Die bisherigen humanexperimentellen Befunde legen zudem nahe, dass die Wiedererkennung gelernter Materials leichter durch das Neuropeptid beeinflusst wird als der freie Abruf.

Im vorliegenden Experiment wurde der Frage nachgegangen, wie sich die post-trial-Gabe von CCK auf Parameter kontrollierter und automatischer verbaler Wiedererkennungsprozesse auswirkt. Das Neuropeptid wurde somit unmittelbar nach den Lerndurchgängen (Phase 1 und Phase 2 der Prozessdissoziationsprozedur) verabreicht und sollte damit auf die Phase der Konsolidierung des Wortmaterials wirken. Es wurde erwartet, dass CCK Einfluss auf die kontrollierten Gedächtnisprozesse nimmt. Aus der Literatur lässt sich bisher keine spezifische Hypothese zur Wirkung auf automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse aufstellen. Zudem wurden in der verwendeten Variante der Prozessdissoziationsprozedur zur Kontrolle der Antworttendenz Rateparameter errechnet, mit denen keine spezifischen Hypothesen verknüpft waren. Die erhobenen physiologischen, behavioralen und subjektiven Maße dienten als Kontrollvariablen. Wünschenswert war hier, dass keine dieser Variablen spezifisch durch das Neuropeptid beeinflusst wird.

### 6.2 Methode

#### 6.2.1 Probanden

Für alle 64 Probanden galten die in Abschnitt 5.1.1 definierten Ausschlusskriterien. Die Probanden der CCK-Gruppe ( $n = 32$ ,  $M = 25.69$ ,  $SD = 5.63$ , Altersrange 19 – 39 Jahre) und die Probanden in der Placebo-Gruppe ( $n = 32$ ,  $M = 26.84$ ,  $SD = 5.12$ , Altersrange 18 – 38 Jahre) waren hinsichtlich ihres Alters vergleichbar,  $t(62) = -0.86$ ,  $p = .394$  (zweiseitig).

## 6.2.2 Materialien

### 6.2.2.1 Prozessdissoziationsprozedur

Wie bei Jacoby (1991) wurde in den ersten beiden Experimenten eine Prozessdissoziationsprozedur mit Wiedererkennung verbalen Stimulusmaterials realisiert. Dafür wurden zunächst aus einem nach Bildhaftigkeit, Konkretheit, Bedeutungsgehalt und Worthäufigkeit beurteilten Wortpool (Baschek, Bredenkamp, Oehrle, & Wippich, 1977) 80 Wörter ausgewählt. Es handelt sich dabei um deutsche Substantive im Singular mit einer Länge zwischen fünf und sieben Buchstaben (z.B. Hammer, Flasche, Salat). Die Wörter wurden zuerst hinsichtlich der Dimensionen Bildhaftigkeit und Konkretheit ausgesucht. Nur Wörter mit einem Mittelwert  $\geq 6$  und einer Standardabweichung  $\leq 1.5$  in beiden Skalen (Likert Format; 1 = sehr niedrig, 7 = sehr hoch) wurden eingeschlossen. Danach wurden diese ihren Skalenwerten entsprechend in eine Rangreihenfolge gebracht und per Zufall auf vier verschiedene Wortlisten aufgeteilt, beginnend mit dem am höchsten bewerteten Wort. Nach der Randomisierung existierten somit vier verschiedene und hinsichtlich Bildhaftigkeit und Konkretheit parallele Wortlisten. Im nächsten Schritt wurden drei Listen mit jeweils 20 Wörtern aus den vier Listen extrahiert, die zusätzlich hinsichtlich Mittelwert und Standardabweichung der Worthäufigkeit parallel waren. Die vierte Liste diente somit als „Lieferant“ für die drei finalen Listen. Abschließend wurde sichergestellt, dass Wörter mit Umlauten ungefähr gleich auf alle drei Listen verteilt waren. Wörter von einer Liste wurden in Phase 1 der Prozessdissoziationsprozedur dargeboten, Wörter einer zweiten Liste in Phase 2 und Wörter einer dritten Liste wurden als Distraktortems im Wiedererkennungsteil (Phase 3) hinzugefügt. Die Wortreihenfolge innerhalb einer Liste sowie die Sequenz der Listen in den drei Präsentationsbedingungen (den drei Phasen der Prozessdissoziationsprozedur) waren randomisiert. Jede Liste wurde somit in jeder Bedingung verwendet.

Die Aufgabe der Probanden in Phase 1 war es, auf einem Computerbildschirm dargebotene Wörter laut vorzulesen und so schnell wie möglich per Druck auf die Tasten „R“ beziehungsweise „P“ zu entscheiden, ob die Wörter den Buchstaben „R“ beinhalteten oder nicht. In der folgenden Phase 2 bestand die Aufgabe der Probanden darin, die Wörter laut vorzulesen, die Buchstaben darin zu zählen und die korrekte Buchstabenanzahl auf einer unter den Wörtern befindlichen Auswahlleiste mit Nummern von 1 bis 10 so schnell wie möglich per Mausklick anzugeben. Die in den ersten beiden Phasen verwendeten Aufgabentypen sollten gewährleisten, dass die Probanden alle Wörter prozessierten, die Wörter eine vergleichbare (niedrige) Verarbeitungstiefe besaßen und die Phasen zugleich hinreichend unterscheidbar blieben. Die Wiedererkennungsphase (Phase 3) wurde zwecks Verhinderung individueller Übung nicht erwähnt. In den ersten beiden Phasen wurde jedes Wort einzeln für fünf Sekun-

den in der Mitte des Bildschirms dargeboten, unabhängig von der individuellen Reaktion eines Probanden. Die Länge der Wörter auf dem Bildschirm betrug 4.5 – 9.0 cm und ihre Höhe betrug 1.3 cm. Der Wortpräsentation folgte ein zweisekündiges Weißbild. In der Wiedererkennungphase hatten die Probanden in der Inklusionsbedingung die Instruktion, ein dargebotenes Wort als „alt“ zu erkennen, wenn sie vorher den Buchstaben „R“ darin gesucht oder die Buchstaben darin gezählt hatten. Sie sollten es als „neu“ bezeichnen, wenn es sich um ein neues Wort handelte. Im Gegensatz dazu sollten die Probanden in der Exklusionsbedingung ein Wort nur dann als „alt“ bezeichnen, wenn sie die Buchstaben darin gezählt hatten und als „neu“, wenn sie den Buchstaben „R“ darin gesucht hatten oder wenn es sich um ein neues Wort handelte. Auch in der Wiedererkennungphase wurde jedes Testwort in der Mitte des Bildschirms dargeboten. Die Antwort wurde von den Probanden per Mausklick auf zwei Felder unterhalb des Wortes mit der Aufschrift „alt“ und „neu“ gegeben. In der Wiedererkennungphase existierte kein Zeitlimit für diese Aufgabe.

#### 6.2.2.2 Kontrollvariablen

In pharmakologischen Untersuchungen stellt sich oft die Frage, ob der Effekt der untersuchten Substanz auf eine bestimmte interessierende Variable (z.B. einen Gedächtnisparameter) nicht über die Wirkung dieser Substanz auf andere Einflussgrößen (z.B. Aufmerksamkeit) vermittelt wird. Um dies im vorliegenden Versuch zu überprüfen und auszuschließen, wurde eine Reihe behavioraler (Go/NoGo-Paradigma, akustische und optische Vigilanz), physiologischer (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzrate, Speichelcortisol) und subjektiver (Trait- und Stateangst, Aktiviertheit) Kontrollvariablen erhoben, die Einfluss auf Gedächtnisleistungen haben können. Diese werden im Folgenden beschrieben.

*Behaviorale Kontrollvariablen:* Wie in Abschnitt 2.4.2 erwähnt, fanden sich in manchen Studien Effekte von CCK auf behaviorale Aufmerksamkeitsmaße. Um den Einfluss von CCK auf behaviorale Komponenten der Aufmerksamkeit zu überprüfen, bearbeiteten alle Versuchspersonen nach der Wiedererkennungphase der Prozessdissoziationsprozedur ein Go/NoGo-Paradigma aus der computergestützten Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm, 1999). Die Go/NoGo-Aufgabe erfordert eine selektive Reaktion auf spezifische Reize und die Unterdrückung einer Reaktion auf irrelevante Reize. Das Stimulusmaterial bestand aus fünf Rechtecken mit jeweils unterschiedlicher Füllung. Zwei davon waren kritische Zielreize. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, so schnell wie möglich per Tastendruck zu reagieren, wenn diese Zielreize auf dem Bildschirm erschienen. Insgesamt wurden 60 Stimuli hintereinander in randomisierter Reihenfolge dargeboten. Die Reaktionszeiten auf die Go-Reaktionen, die Anzahl richtiger Reaktionen, die Auslasser und die Anzahl falscher Reaktionen wurden aufgezeichnet. Als Go-Reaktionen wurden korrekte Re-

aktionen definiert, wenn eine Reaktion auch gefordert war, wobei maximal 24 korrekte Reaktionen erreicht werden konnten. Eine falsche Reaktion wurde dann gezählt, wenn fälschlicherweise eine Reaktion auf einen irrelevanten Reiz erfolgte, wobei maximal 36 Fehler produziert werden konnten. Auslasser waren solche Situationen, in denen auf einen kritischen Reiz nicht mit Tastendruck reagiert wurde. Im Programm werden automatisch Ausreißer der Go-Reaktionen identifiziert und von der Analyse ausgeschlossen. Ein Ausreißer ist dabei als der Mittelwert der individuellen Reaktionszeit plus das 2.35-fache der individuellen Standardabweichung definiert.

Zur Kontrolle des Geschehens in der Konsolidierungsphase und zur Verhinderung individueller Übungsstrategien bearbeiteten die Probanden zwei aufeinander folgende computerisierte „Füllaufgaben“ zwischen den beiden Lernphasen und der Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur. Die Aufgaben erfassen akustische sowie optische Vigilanz, also die Aufrechterhaltung der Aufmerksamkeit über einen längeren Zeitraum, und sind ebenfalls der Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (Zimmermann & Fimm, 1999) entnommen. In der akustischen Vigilanzaufgabe wurden den Probanden alternierend Töne hoher Frequenz (1000 Hz) und Töne niedriger Frequenz (440 Hz) über einen externen Lautsprecher dargeboten, mit einem Interstimulusintervall von einer Sekunde. Die Probanden sollten immer dann so schnell wie möglich per Tastendruck reagieren, wenn zwei Mal hintereinander ein Ton gleicher Frequenz zu hören war. In der optischen Vigilanzaufgabe bewegte sich ein kleiner Balken in vertikaler Richtung am Bildschirm auf und ab, wobei die Amplitude der jeweiligen Ausschläge variierte. Die Probanden sollten größere Ausschläge des Balkens nach oben identifizieren und nach der Entdeckung so schnell wie möglich mit Tastendruck reagieren. Beide Vigilanzaufgaben dauerten neun Minuten, und es wurde eine hohe Häufigkeit kritischer Stimuli gewählt (d.h. aufeinanderfolgende Töne gleicher Frequenz sowie größere Amplitudenabweichungen des Balkens). Die Leistungen der Probanden in den beiden Vigilanzaufgaben wurden nicht ausgewertet.

*Physiologische Kontrollvariablen:* Neben der Kontrolle des Effekts von CCK auf die Aufmerksamkeit sollte sichergestellt werden, dass die verschiedenen Gruppen zu Beginn und im Verlauf des Experiments physiologisch vergleichbar waren. Zu diesem Zweck wurden zu drei Messzeitpunkten (vgl. Abschnitt 6.2.3) systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzrate und Speichelproben zur späteren Cortisolbestimmung erfasst beziehungsweise entnommen. Blutdruck und Herzrate wurden von einem automatischen Sphygmomanometer (OMRON M4-N) nach der Riva-Rocci-Methode aufgezeichnet. Die Angabe des Blutdrucks erfolgte in Millimeter Quecksilbersäule (mmHg), die der Herzrate in Schlägen pro Minute (bpm). Für die Cortisolbestimmung wurden Speichelproben mit einer Salivette (Sarstedt) entnommen und



sofort nach der Testung bei  $-20^{\circ}\text{C}$  tiefgefroren, um später analysiert zu werden (delayed salivacortisol fluorescence immunoassay, DELFIA). Die Angabe erfolgte hier in Nanomol pro Liter (nmol/l).

*Subjektive Kontrollvariablen:* Aus der Literatur ist bekannt, dass CCK sowohl das von Probanden selbst wahrgenommene Aktivierungsniveau (Pietrowsky et al., 1997) als auch die Einschätzung subjektiv erlebter Angst und Panik (vgl. Abschnitt 2.2) beeinflussen kann. Daher wurden zu drei Messzeitpunkten entsprechende Selbstbeurteilungsbögen vorgelegt. Zur Erfassung des Aktivierungsniveaus füllten die Probanden die deutsche Version der gekürzten Adjektiv-Checkliste (AD-ACL; deutsche Version: Imhof, 1998) aus. Die AD-ACL besteht aus zwanzig Items, welche sich den bipolaren Dimensionen Energetische Aktiviertheit (Dimension A) und Gespanntheit (Dimension B) zuordnen lassen. Die Probanden sollen ihr momentanes Aktivierungsniveau anhand von Adjektiven auf einer vierstufigen Likert-Skala einschätzen (Beispieladjektive aus Dimension A: aktiv, dynamisch; Beispieladjektive aus Dimension B: beunruhigt, nervös). Das Angstniveau wurde mit der deutschen Version des State-Trait-Angstinventars erhoben (STAI; deutsche Version: Laux, Glanzmann, Schaffner, & Spielberger, 1981), welches Angst als Persönlichkeitseigenschaft (Trait-Skala, STAI-T) oder situationsabhängigen Zustand (State-Skala, STAI-S) erfasst. Beide Skalen bestehen aus 20 Items im vierstufigen Likert-Format. Die STAI-T wurde nur einmal zur Baselinemessung ausgefüllt. Bei allen der genannten Skalen wurden Summenscores gebildet.

### 6.2.3 Versuchsablauf

Die Experimentalsitzungen fanden entweder um 9.00 Uhr oder um 11.00 Uhr vormittags statt und dauerten etwa 75 Minuten. Nach der Aufklärung und der Einverständniserklärung erfolgte die Baselinemessung für Blutdruck, Herzrate sowie Speichelcortisol, danach füllten die Probanden STAI-T, STAI-S und AD-ACL aus. Dann wurden die ersten beiden Phasen (Lernphasen) der Prozessdissoziationsprozedur durchgeführt. Im Anschluss erfolgte je nach Gruppenzugehörigkeit die Administration von CCK oder Placebo. Nach der Applikation bearbeiteten die Probanden hintereinander die Füllaufgaben zur akustischen und optischen Vigilanz. Sodann folgte zum zweiten Mal die Messung von Blutdruck und Herzrate, die Entnahme der Speichelproben und die Bearbeitung von STAI-S und AD-ACL. Im Anschluss, insgesamt 30 Minuten nach CCK-Applikation, fand die Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur statt. Nach der Wiedererkennungsphase wurden zum dritten Mal Blutdruck, Herzrate, Speichelcortisol, STAI-S und AD-ACL erfasst. Zuletzt erfolgte die Durchführung des Go/NoGo-Paradigmas. Danach wurden die Probanden bezahlt, und weitere Fragen die Studie betreffend wurden beantwortet.

Während sämtlicher Phasen der Prozessdissoziationsprozedur sowie der Aufmerksamkeitsaufgaben wurden die Instruktionen auf dem Bildschirm dargeboten. Die Probanden konnten die Instruktionen dann in der für sie angemessenen Geschwindigkeit studieren. Um das prozedurale Verständnis der Probanden sicherzustellen, wurden vor jeder Phase der Prozessdissoziationsprozedur und den Aufmerksamkeitsaufgaben Beispielitems dargeboten. Nur nach korrekter Lösung dieser Aufgaben wurde mit den eigentlichen Testitems fortgefahren. Zudem bestand nach der Bearbeitung der Beispielaufgaben die Möglichkeit, offene Fragen mit dem Versuchsleiter zu klären. Alle Phasen der Prozessdissoziationsprozedur sowie das Go/NoGo-Paradigma und die Vigilanzaufgaben wurden auf einem 17"-Monitor dargeboten und via PC gestartet. Alle Probanden waren mit der Bedienung von Tastatur und Maus vertraut. Die Reaktionen im Go/NoGo-Paradigma und bei den Vigilanzaufgaben erfolgten auf eine von der Computertastatur unabhängige Taste. Der PC befand sich in einem schalldämpften Raum. Während der Dauer des Experiments saßen die Probanden vor dem Bildschirm. Der Versuchsleiter konnte die Schritte der Probanden am Computer an einem zusätzlichen Bildschirm in einem nebenan befindlichen Raum verfolgen. Der Versuchsraum wurde von ihm für die Messung von Blutdruck und Herzrate, das Austeilen der Salivetten und Fragebögen und das Starten der jeweiligen Programme betreten.

#### 6.2.4 Design und statistische Auswertung

Der Studie lag ein 2 (Substanz: CCK vs. Placebo) x 2 (Bedingung in Phase 3 der Prozessdissoziationsprozedur: Inklusion vs. Exklusion) doppelblindes Kontrollgruppendesign zugrunde. Jeder der vier Versuchsgruppen waren per Randomisierung 16 Probanden zugeordnet (acht männlich, acht weiblich). Es wurde eine between-subjects-Manipulation bei den beiden Bedingungen der Prozessdissoziationsprozedur gewählt, da diese einige Vorteile gegenüber einem within-subjects-Vorgehen besitzt. Dazu gehören beispielsweise geringere Schwierigkeiten mit dem Instruktionsverständnis seitens der Probanden, die Vermeidung von Problemen der Testreihenfolge sowie die Verringerung von Fehlervarianz (Buchner et al., 1995).

Wie bereits in Abschnitt 5.2.2 ausgeführt, dienten die über alle Probanden kumulierten absoluten Häufigkeiten der „alt“- und „neu“-Antworten auf Wörter aus Phase 1 und Distraktoren in der Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur als Grundlage für die Konstruktion des multinomialen Modells. Zur Überprüfung des Effekts von CCK auf die Gedächtnis- und Rateparameter erfolgten nacheinander vier verschiedene Restriktionen, bei denen der jeweilige Modellparameter in der CCK-Gruppe mit dem in der Placebo-Gruppe gleichgesetzt wurde. Die Restriktionen bezogen sich somit auf den Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse  $c$  ( $c_{\text{CCK}} = c_{\text{Placebo}}$ ), auf den Parameter für automatische Gedächtnis-

nisprozesse  $a$  ( $a_{\text{CCK}} = a_{\text{Placebo}}$ ), auf den Rateparameter in der Inklusionsbedingung  $g_i$  ( $g_{i\_CCK} = g_{i\_Placebo}$ ) sowie den Rateparameter in der Exklusionsbedingung  $g_e$  ( $g_{e\_CCK} = g_{e\_Placebo}$ ). Die Modellerstellung und das Hypothesentesten mittels der log-likelihood-ratio-Statistik  $G^2$  erfolgten mit dem Programm Apple-Tree (Rothkegel, 1999).

Es wurde ausschließlich der Einfluss des Substanzfaktors auf die Kontrollvariablen analysiert. Der zweite Faktor (Bedingung in Phase 3 der Prozessdissoziationsprozedur) spielte in diesem Zusammenhang keine Rolle und wurde dementsprechend nicht in die Analyse der Kontrollvariablen einbezogen. Die Reaktionszeiten, die Anzahl richtiger Reaktionen und die Anzahl falscher Reaktionen im Go/NoGo-Paradigma sowie die STAI-T wurden mittels unabhängiger zweiseitiger t-Tests analysiert. Die Analyse des Speichelcortisols, der kardiovaskulären Daten sowie der STAI-S, AD-ACL-A und AD-ACL-B erfolgte mittels Messwiederholungs-ANOVA mit einem between-subjects Faktor (Substanz) und einem within-subjects Faktor (Messzeitpunkt). Die Testung der F-Werte erfolgte mittels Greenhouse-Geisser-Adjustierung. Die Go/NoGo-Daten, die physiologischen sowie die Selbstbeurteilungsdaten wurden mit dem Statistikprogramm SPSS ausgewertet.

Im Rahmen des ersten Experiments waren die Restriktionen der Parameter für kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse relevant für das Hypothesentesten. Das  $\alpha$ -Niveau wurde dabei auf .05 festgelegt. Für die Kontrollvariablen wurde ebenfalls ein  $p \leq .05$  festgelegt; die Kontrollvariablen dienten aber nicht der Überprüfung einer spezifischen Hypothese. Bei den Analysen der Kontrollvariablen wird das partielle  $\eta^2$  als Effektstärkemaß angegeben. Bei der Darstellung der Greenhouse-Geisser-adjustierten Werte werden die vollständigen Freiheitsgrade zusammen mit dem Korrekturfaktor  $\varepsilon$  angegeben.

## 6.3 Ergebnisse

### 6.3.1 Wirkungen von CCK auf die Gedächtnisparameter der Prozessdissoziationsprozedur

Die absoluten Häufigkeiten, aus denen die Modellparameter errechnet wurden, können Tabelle 6.1 entnommen werden. Der Vollständigkeit halber enthält diese auch die Häufigkeiten von „alt“- und „neu“-Antworten aus Phase 2 der Prozessdissoziationsprozedur.

Tabelle 6.1

Kumulierte absolute Häufigkeiten der „alt“- und „neu“-Antworten auf Wörter aus Phase 1, Phase 2 und Distraktortems während der Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur in CCK- und Placebo-Gruppe.

| Bedingung | CCK                |       |              |       | Placebo            |       |              |       |
|-----------|--------------------|-------|--------------|-------|--------------------|-------|--------------|-------|
|           | Wörter aus Phase 1 |       | Distraktoren |       | Wörter aus Phase 1 |       | Distraktoren |       |
|           | „alt“              | „neu“ | „alt“        | „neu“ | „alt“              | „neu“ | „alt“        | „neu“ |
| Inklusion | 202                | 118   | 52           | 268   | 222                | 98    | 58           | 262   |
| Exklusion | 145                | 175   | 45           | 275   | 119                | 201   | 45           | 275   |

| Bedingung | CCK                |       | Placebo            |       |
|-----------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|           | Wörter aus Phase 2 |       | Wörter aus Phase 2 |       |
|           | „alt“              | „neu“ | „alt“              | „neu“ |
| Inklusion | 236                | 84    | 229                | 91    |
| Exklusion | 183                | 137   | 181                | 139   |

Da das in dieser Arbeit verwendete multinomiale Modell ebenso viele identifizierbare Parameter wie unabhängige Kategoriewahrscheinlichkeiten enthält (insgesamt acht, vier für die CCK- und vier für die Placebo-Gruppe, vgl. Abschnitt 5.2), hat der Test auf Anpassungsgüte dieses Modells null Freiheitsgrade. Jede Restriktion hatte somit den „Gewinn“ eines Freiheitsgrades zur Folge. Das Modell stimmte perfekt mit den empirischen Daten überein. In Abbildung 6.1 sind die Parameterschätzungen für Experiment 1 mit den jeweiligen Konfidenzintervallen dargestellt. Der Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse lag in der CCK-Gruppe (.17) deutlich unterhalb des entsprechenden Parameters in der Placebo-Gruppe (.31). Die Konfidenzintervalle beider Parameter überlappten sich kaum. Die Restriktion  $c_{\text{CCK}} = c_{\text{Placebo}}$  führte zu einem signifikanten Verlust der Anpassung zwischen dem restringierten Modell und den Daten,  $G^2(1) = 5.78$ ,  $p = .016$ ; die Gabe von CCK führte somit zu einer signifikanten Reduktion kontrollierter Gedächtnisprozesse. Es existierte kaum ein Unterschied in den Familiaritätsschätzungen zwischen der CCK-Gruppe (.47) und der Placebo-Gruppe (.46), die entsprechende Restriktion  $a_{\text{CCK}} = a_{\text{Placebo}}$  hatte keinen Verlust der Modellanpassung zur Folge,  $G^2(1) = 0.05$ ,  $p = .822$ . Die Parameterhöhe illustriert, dass automatische, familia-

ritätsbasierte Gedächtnisprozesse in beiden Gruppen stärker zur Wiedererkennung beitragen als kontrollierte Gedächtnisprozesse. Die Rateparameter waren insgesamt niedrig und unterschieden sich sowohl in der Inklusionsbedingung (CCK: .16; Placebo: .18) als auch in der Exklusionsbedingung (CCK: .14; Placebo: .14) kaum beziehungsweise gar nicht. Die entsprechenden Restriktionen führten folglich nicht zu einem Verlust der Modellanpassung (Inklusion,  $g_{i\_CCK} = g_{i\_Placebo}$ :  $G^2(1) = 0.40$ ,  $p = .529$ ; Exklusion,  $g_{e\_CCK} = g_{e\_Placebo}$ :  $G^2(1) = 0.00$ ,  $p = .999$ ).

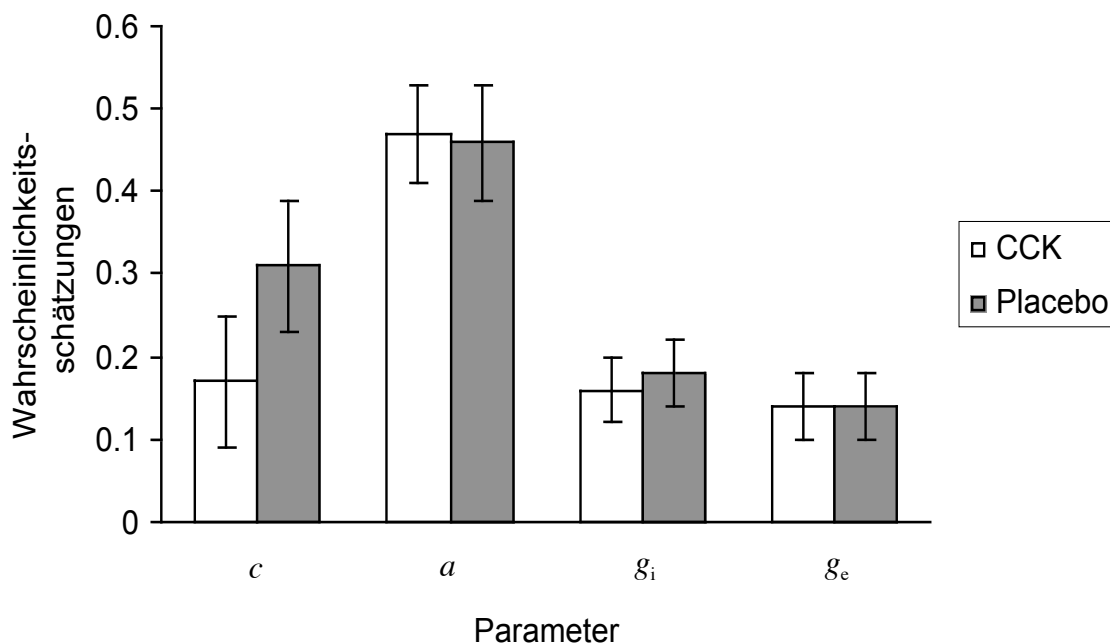


Abbildung 6.1: Wahrscheinlichkeitsschätzungen für die Parameter der Prozessdissoziationsprozedur in der CCK- und der Placebo-Gruppe.  $c$ : Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse;  $a$ : Parameter für automatische Gedächtnisprozesse;  $g_i$ : Rateparameter in der Inklusionsbedingung;  $g_e$ : Rateparameter in der Exklusionsbedingung. Die Fehlerbalken repräsentieren die 95%-Konfidenzintervalle.

### 6.3.2 Kontrollvariablen

**Behaviorale Kontrollvariablen:** Die Mittelwerte und Standardabweichungen für Reaktionszeiten, Anzahl korrekter Reaktionen und Fehler im Go/Nogo-Paradigma können Tabelle 6.2 entnommen werden. Weder in der CCK- noch in der Placebo-Gruppe wurden Auslasser produziert. Da folglich auch keine Standardabweichung bei dieser Variable berechnet werden konnte, wurde sie nicht in die inferenzstatistische Analyse einbezogen.

Tabelle 6.2

Go/NoGo-Paradigma: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe in den einzelnen Variablen.

|                              | CCK            | Placebo        |
|------------------------------|----------------|----------------|
| Reaktionszeiten <sup>a</sup> | 501.68 (67.19) | 504.05 (51.64) |
| Anzahl richtiger Reaktionen  | 23.44 (0.50)   | 23.69 (0.47)   |
| Anzahl falscher Reaktionen   | 0.22 (0.42)    | 0.13 (0.34)    |

<sup>a</sup> Angaben in msec.

Es ist ersichtlich, dass die errechneten Mittelwerte in beiden Gruppen sehr nahe beieinander lagen. Für die Reaktionszeiten fiel die Streuung der Werte recht hoch aus. Im Gegensatz dazu gab es kaum Varianz bei der Anzahl der richtigen Reaktionen oder der Anzahl der falschen Reaktionen. Das weist auf einen Deckeneffekt in diesen Maßen hin.

Es gab keine Hinweise auf Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der Reaktionszeiten,  $t(62) = -0.16$ ,  $p = .875$ ,  $\eta^2 < .01$ , und der Anzahl falscher Reaktionen,  $t(62) = 0.97$ ,  $p = .328$ ,  $\eta^2 = .02$ . Die Anzahl richtiger Reaktionen hingegen unterschied sich zwischen den Gruppen,  $t(62) = -2.05$ ,  $p = .045$ ,  $\eta^2 = .06$ . Bezieht man allerdings alle Antworten in die Analyse ein, also auch die außerhalb des vom Programm festgelegten Ausreißerkriteriums, so zeigte sich, dass alle Probanden die Maximalanzahl von 24 richtigen Tastendrücken auf die kritischen Reize produzierten. Es ergibt sich dann kein Unterschied mehr zwischen den Gruppen.

*Physiologische Kontrollvariablen:* Die kardiovaskulären Daten eines Probanden in der CCK-Gruppe konnten aufgrund technischer Schwierigkeiten während des Experiments nicht erhoben werden und gehen somit nicht in die Analyse ein.

Tabelle 6.3 können die Kennwerte des systolischen Blutdrucks über die Zeit entnommen werden. Die Werte der CCK-Gruppe lagen deskriptiv durchgängig leicht über denen der Placebo-Gruppe, es fand sich aber kein Einfluss des Substanzfaktors,  $F(1, 61) = 2.87$ ,  $p = .096$ ,  $\eta^2 = .05$ . In beiden Gruppen fielen die systolischen Blutdruckwerte über alle drei Zeitpunkte hinweg ab, es ergab sich ein Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 122) = 16.52$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .88$ ,  $\eta^2 = .21$ . Es fand sich keine Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Substanz,  $F(2, 122) = 1.74$ ,  $p = .185$ ,  $\varepsilon = .88$ ,  $\eta^2 = .03$ .

Tabelle 6.3

Systolischer Blutdruck: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK            | Placebo        |
|---------------|----------------|----------------|
| $t_1$         | 117.42 (12.89) | 114.66 (12.21) |
| $t_2$         | 115.10 (14.11) | 108.69 (10.54) |
| $t_3$         | 113.13 (12.82) | 107.59 (11.68) |

Anmerkung: Alle Angaben in mmHg.

Tabelle 6.4 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen des diastolischen Blutdrucks über die Zeit. Die CCK-Gruppe wies deskriptiv zwar etwas höhere Werte auf als die Placebo-Gruppe, CCK hatte aber keinen bedeutsamen Einfluss auf den diastolischen Blutdruck,  $F(1, 61) = 2.69$ ,  $p = .106$ ,  $\eta^2 = .04$ . Der Verlauf der Messungen des diastolischen Blutdrucks über die drei Messzeitpunkte hinweg ähnelte dem beim systolischen Blutdruck. Über die Zeit reduzierten sich in beiden Gruppen die diastolischen Blutdruckwerte, die Abnahme der Werte wurde auch hier durch einen Haupteffekt des Faktors Zeit reflektiert,  $F(2, 122) = 11.80$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = 1.00$ ,  $\eta^2 = .16$ . Es gab keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(2, 122) = 0.22$ ,  $p = .803$ ,  $\varepsilon = 1.00$ ,  $\eta^2 < .01$ .

Tabelle 6.4

Diastolischer Blutdruck: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK          | Placebo      |
|---------------|--------------|--------------|
| $t_1$         | 72.26 (9.17) | 68.97 (8.60) |
| $t_2$         | 69.68 (8.92) | 67.09 (6.99) |
| $t_3$         | 68.58 (7.15) | 64.97 (9.66) |

Anmerkung: Alle Angaben in mmHg.

Es konnte keine Einfluss des Neuropeptids auf die Herzrate festgestellt werden,  $F(1, 61) = 1.25$ ,  $p = .268$ ,  $\eta^2 = .02$ . Wie in Tabelle 6.5 illustriert, kam es in beiden Gruppen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt zu einer Abnahme der Herzrate, wohingegen nur geringfügige Veränderungen der Herzrate vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt feststellbar waren. Wie

bereits beim systolischen und diastolischen Blutdruck gab einen Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 122) = 16.62$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .93$ ,  $\eta^2 = .21$ . Eine Interaktion zwischen Substanzgabe und Messzeitpunkt wurde nicht festgestellt,  $F(2, 122) = 0.39$ ,  $p = .664$ ,  $\varepsilon = .93$ ,  $\eta^2 < .01$ .

*Tabelle 6.5*

Herzrate: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK           | Placebo       |
|---------------|---------------|---------------|
| $t_1$         | 73.23 (12.94) | 71.03 (11.02) |
| $t_2$         | 68.87 (10.62) | 65.28 (8.37)  |
| $t_3$         | 68.06 (8.39)  | 66.13 (9.41)  |

*Anmerkung:* Alle Angaben in bpm.

Die Cortisolwerte von fünf Probanden konnten für unterschiedliche Messzeitpunkte nicht bestimmt werden und wurden nicht in die Analyse aufgenommen. Drei Probanden gehörten der CCK-Gruppe an und zwei der Placebo-Gruppe. Wie aus Tabelle 6.6 hervorgeht, lagen die Cortisolwerte in der Placebo-Gruppe immer leicht über denen der CCK-Gruppe. Es konnte jedoch kein Einfluss der Substanzbedingung festgestellt werden,  $F(1, 57) = 1.23$ ,  $p = .273$ ,  $\eta^2 = .02$ . Der Abfall der Cortisolwerte über die Zeit wurde durch einen entsprechenden Haupteffekt reflektiert,  $F(2, 114) = 14.92$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .92$ ,  $\eta^2 = .21$ . Eine Interaktion zwischen den Faktoren lag nicht vor,  $F(2, 114) = 0.35$ ,  $p = .689$ ,  $\varepsilon = .92$ ,  $\eta^2 < .01$ .

*Tabelle 6.6*

Speichelcortisol: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK          | Placebo      |
|---------------|--------------|--------------|
| $t_1$         | 11.69 (8.31) | 14.04 (9.53) |
| $t_2$         | 9.52 (8.20)  | 10.35 (8.41) |
| $t_3$         | 8.05 (5.99)  | 9.20 (6.80)  |

*Anmerkung:* Alle Angaben in nmol/l.



*Subjektive Kontrollvariablen:* Tabelle 6.7 enthält die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Gruppen in der STAI-T sowie der STAI-S zu den drei Messzeitpunkten. Die beiden Gruppen unterschieden sich nicht in der STAI-T,  $t(62) = 0.02$ ,  $p = .985$ ,  $\eta^2 < .01$ . Die Substanzgabe beeinflusste die Bewertung der Zustandangst nicht,  $F(1, 62) = 0.15$ ,  $p = .702$ ,  $\eta^2 < .01$ . Während in der CCK-Gruppe nur ein leichter Anstieg vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt zu sehen war, fand sich in der Placebo-Gruppe ein kontinuierlicher leichter Anstieg über alle drei Messzeitpunkte hinweg. Es fand sich jedoch kein Haupteffekt des Faktors Zeit auf die Ausprägung der STAI-S-Werte,  $F(2, 124) = 3.09$ ,  $p = .059$ ,  $\varepsilon = .83$ ,  $\eta^2 = .05$ , und es konnte keine Interaktion zwischen den Faktoren festgestellt werden,  $F(2, 124) = 1.04$ ,  $p = .346$ ,  $\varepsilon = .83$ ,  $\eta^2 = .02$ .

*Tabelle 6.7*

STAI-T (Trait-Angst) und STAI-S (State-Angst): Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

|               | CCK          | Placebo      |
|---------------|--------------|--------------|
| STAI-T        | 38.31 (7.40) | 38.28 (6.14) |
| STAI-S_ $t_1$ | 34.63 (8.50) | 32.91 (6.60) |
| STAI-S_ $t_2$ | 34.56 (6.59) | 34.22 (5.90) |
| STAI-S_ $t_3$ | 35.34 (7.59) | 35.50 (8.29) |

*Anmerkung:* Es sind die Summenwerte der Skalen angegeben.

In Tabelle 6.8 sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Gruppen in den Werten der AD-ACL über die Zeit aufgeführt. Die Gabe des Neuropeptids hatte keinen Einfluss auf die Ratings der Probanden in der AD-ACL-A,  $F(1, 62) = 0.34$ ,  $p = .561$ ,  $\eta^2 < .01$ . Es gab einen Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 124) = 14.41$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .73$ ,  $\eta^2 = .19$ . Es fand sich keine Interaktion zwischen Substanz und Messzeitpunkt,  $F(2, 124) = 0.19$ ,  $p = .757$ ,  $\varepsilon = .73$ ,  $\eta^2 < .01$ . Bei den Werten der AD-ACL-B zeigte sich ebenfalls kein Einfluss von CCK auf die Probandenratings,  $F(1, 62) < 0.01$ ,  $p = .949$ ,  $\eta^2 < .01$ . Über die Zeit veränderten sich die Bewertungen der Probanden nicht,  $F(2, 124) = 1.06$ ,  $p = .342$ ,  $\varepsilon = .86$ ,  $\eta^2 = .02$ . Es fand sich keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(2, 124) = 0.51$ ,  $p = .573$ ,  $\varepsilon = .86$ ,  $\eta^2 < .01$ .

Tabelle 6.8

AD-ACL-A (Energetische Aktiviertheit) und AD-ACL-B (Gespanntheit): Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

|                 | CCK          | Placebo      |
|-----------------|--------------|--------------|
| AD-ACL-A_ $t_1$ | 31.72 (4.79) | 31.16 (5.88) |
| AD-ACL-A_ $t_2$ | 28.94 (7.36) | 27.97 (7.68) |
| AD-ACL-A_ $t_3$ | 30.25 (6.91) | 29.00 (7.97) |
| AD-ACL-B_ $t_1$ | 16.75 (5.40) | 16.16 (5.18) |
| AD-ACL-B_ $t_2$ | 15.91 (3.77) | 16.41 (4.63) |
| AD-ACL-B_ $t_3$ | 17.00 (5.41) | 16.88 (6.24) |

Anmerkung: Es sind die Summenwerte der Skalen angegeben.

## 6.4 Diskussion

In diesem Experiment konnte erstmals eine signifikante Verringerung des Parameters für kontrollierte Gedächtnisprozesse nach post-trial-Verabreichung von CCK gezeigt werden. Der Parameter für automatische Familiarität und die Rateparameter unterschieden sich hingegen nicht zwischen CCK- und Placebo-Gruppe nach Applikation des Neuropeptids. Die Probanden in der CCK-Gruppe erzielten eine minimal verringerte Anzahl richtiger Reaktionen im Go/NoGo-Paradigma. Allerdings zeigte sich dieser Effekt nicht mehr unter Einbezug der Ausreißer. Es gab keinen Hinweis auf einen Einfluss von CCK auf die übrigen behavioralen, physiologischen und subjektiven Kontrollvariablen.

Die Ergebnisse bestätigen die Hypothese, dass CCK kontrollierte, abrufbasierte Gedächtnisprozesse beeinflusst. Die intranasale Administration des Peptids führte zu einer Veränderung des Beitrags von Parameter  $c$  zur Wiedererkennungsleistung der Probanden – CCK bewirkte eine Verschiebung in Richtung einer weniger kontrollierten Gedächtnisprozessierung. Es lässt sich auch von einer Verschlechterung kontrollierter Gedächtnisprozessierung sprechen (Jacoby, persönliche Mitteilung, 26. Mai 2004). Die Familiaritätskomponente wurde nicht durch das Neuropeptid beeinflusst. Interessanterweise lagen die Parameter für automatische Gedächtnisprozesse sowohl in der CCK- als auch in der Placebo-Gruppe deutlich über denen für kontrollierte Gedächtnisprozesse. Offensichtlich waren im vorliegenden Experiment familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse generell stärker am Zustandekommen der Wiedererkennungsleistung beteiligt als abrufbasierte Gedächtnisprozesse. Dies könnte auf die hier verwendete Modifikation der Prozessdissoziationsprozedur zurückzuführen sein. Sie war für

die Etablierung einer Konsolidierungsphase notwendig, ist allerdings durchaus ungewöhnlich für Experimente mit der Prozessdissoziationsprozedur. Möglicherweise hat das 30-minütige Konsolidierungsintervall zwischen den beiden Lernphasen und der Wiedererkennungsphase die „Anwendung“ kontrollierter Gedächtnisprozesse erschwert. Die Probanden mussten daher vielleicht beim Abruf stärker auf automatische Gedächtnisprozesse „zurückgreifen“.

Die niedrigen Rateparameter zeigen, dass die Probanden nur eine geringe Neigung hatten, in der Wiedererkennungsphase in Abwesenheit kontrollierter oder automatischer Gedächtnisprozesse mit „alt“ auf die Präsentation von Distraktoritems zu antworten. Die Rateparameter unterschieden sich zudem nicht zwischen der CCK- und der Placebo-Bedingung, weder in der Inklusions- noch in der Exklusionsbedingung. Somit scheint das Neuropeptid keinen Einfluss auf das Rateverhalten der Probanden gehabt zu haben.

Deskriptiv wiesen Probanden in der CCK-Gruppe ab dem ersten Messzeitpunkt etwas höhere kardiovaskuläre Werte bei den Kontrollvariablen auf als Probanden in der Placebo-Bedingung. Es ergaben sich aber weder in diesen noch in den subjektiven Maßen bedeutende Effekte des Substanzfaktors. Auch deutete keine Interaktion der Faktoren Zeit und Substanz auf einen Einfluss des Neuropeptids auf die Kontrollvariablen hin. Unabhängig von der dargebotenen Substanz schienen die Probanden im Verlauf des Experiments ruhiger zu werden, worauf die Abnahme aller physiologischen Werte hinweist. Bei den Cortisolwerten sollte zudem nicht außer Acht gelassen werden, dass sie generell einer natürlichen Reduktion im Verlauf des Morgens unterliegen. Ihr Verlauf muss daher zusätzlich unter diesem Aspekt verstanden werden. Bei der Skala A der AD-ACL (energetische Aktiviertheit) zeigte sich nach dem Abfall vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt wieder eine leichte Erhöhung in beiden Gruppen vom zweiten zum dritten Messzeitpunkt, die eventuell auf die in der Zwischenzeit dargebotene Wiedererkennungsphase sowie das Go/NoGo-Paradigma zurückgeführt werden kann. In den Variablen des Go/NoGo-Paradigmas zeigte sich ein minimaler Unterschied bei der Anzahl richtiger Reaktionen, der sich aber unter Einbezug der Ausreißer auflöste. Die Werte der erhobenen Variablen im Go/NoGo-Paradigma deuten auf einen Deckeneffekt hin – die Aufgabe scheint den Probanden verhältnismäßig leicht gefallen zu sein. Im Rahmen der vorliegenden Untersuchung kann insgesamt festgehalten werden, dass die Reduktion des kontrollierten Gedächtnisparameters nicht mit der Wirkung des Peptids über eine der Kontrollvariablen erklärt werden kann.

Abschließend sei angemerkt, dass die vorliegenden Ergebnisse als weiterer Beleg für die postulierte Neuropeptidpassage von der Nase ins Gehirn angesehen werden können (vgl. Abschnitt 2.4.3). Da zwischen der Gabe des CCK und der Wiedererkennungsphase lediglich

30 Minuten lagen, muss von einem schnellen Transport des Peptids zu den involvierten Hirnstrukturen ausgegangen werden. Der skizzierte extraneuronale Weg könnte diesen Transport ermöglichen. Weitere ausführliche Überlegungen zu den Ergebnissen dieses und des nachfolgenden Experiments erfolgen in der Gesamtdiskussion (Abschnitt 9).

## 7. Experiment 2

### 7.1 Fragestellungen und Hypothesen

Die experimentelle Evidenz zum Einfluss des Neuropeptids auf Enkodierungsprozesse ist insgesamt dürftiger als die zur Wirkung auf Konsolidierungsprozesse. Im Humanbereich haben Shlik et al. (1998; vgl. Abschnitt 2.4.1) versucht, mit ihren drei Testzeitpunkten verschiedene Phasen der Gedächtnisbildung zu erfassen, darunter auch die Enkodierung. In der Diskussion schlagen die Autoren zwar vor, dass das verabreichte CCK-4 Enkodierungs- und Abrufprozesse nicht selektiv beeinträchtigt. Unglücklicherweise sind in dieser Studie aufgrund des methodischen Vorgehens (eine einstündige Infusion, Lern- und Abrufphasen kurz vor, während und kurz nach der Infusion) die Prozesse aber so gut wie nicht voneinander zu trennen. Bei Pietrowsky et al. (1994) erfolgte die Applikation des CCK-Analogons Ceruletid in beiden Experimenten vor dem Lernen. Die Autoren erklärten den beobachteten Effekt – Beeinflussung der Wiedererkennung, nicht aber des freien Abrufs – damit, dass Ceruletid hauptsächlich auf Prozesse der Einspeicherung wirke. Die Diskussion wurde allerdings nicht im Hinblick auf den Applikationszeitpunkt geführt.

Anknüpfend an die Konzeption des ersten Experiments wurde im vorliegenden zweiten Experiment die Fragestellung bearbeitet, ob sich die Applikation von CCK auf Prozesse der Enkodierung kontrollierter und automatischer verbaler Gedächtnisprozesse auswirkt. Zu diesem Zweck erfolgte die Applikation des Neuropeptids hier 30 Minuten vor den Lerndurchgängen der Prozessdissoziationsprozedur, denen sich die Wiedererkennungsphase diesmal unmittelbar anschloss. Damit sollten Konsolidierungsprozesse weitgehend ausgeschlossen werden. Die Idee war somit, dass CCK bei diesem Vorgehen seine Wirkung zum Zeitpunkt der Informationsaufnahme entfalten sollte. Aufgrund der Ergebnisse des ersten Experiments und der in Abschnitt 2.4.2 dargelegten EKP-Literatur wurde auch hier erwartet, dass CCK einen Einfluss auf die kontrollierten Gedächtnisprozesse ausübt. Es existierte keine spezifische Hypothese zur Wirkung auf automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse. Auch in diesem Experiment wurden Rateparameter bestimmt, mit denen keine spezifische Hypothese verbunden war. Dies galt auch für die erhobenen physiologischen, behavioralen und subjektiven Kontrollvariablen.

## 7.2 Methode

### 7.2.1 Probanden

Erneut galten die in Abschnitt 5.1.1 aufgeführten Ein- und Ausschlusskriterien. Bezüglich ihres Alters waren die Probanden der CCK-Gruppe ( $n = 32$ ,  $M = 25.72$ ,  $SD = 4.60$ , Altersrange 20 – 39 Jahre) und die Probanden in der Placebo-Gruppe ( $n = 32$ ,  $M = 26.28$ ,  $SD = 4.73$ , Altersrange 20 – 38 Jahre) vergleichbar,  $t(62) = -0.48$ ,  $p = .631$  (zweiseitig). Am Ende dieses und des dritten Experiments wurde außerdem die Vermutung der Probanden darüber erhoben, welche Substanz sie erhalten hatten. In der CCK-Gruppe äußerten 16 Probanden, CCK erhalten zu haben, 15 vermuteten die Applikation einer Placebolösung. In der Placebo-Gruppe vermuteten 10 Probanden die Gabe des Neuropeptids und 21 Probanden die Gabe einer Placebolösung. Zwei Probanden (einer in der CCK-Gruppe und einer in der Placebo-Gruppe) konnten oder wollten keine Angaben zur Frage nach der verabreichten Substanz machen. Es war keine signifikante Abweichung der Substanzvermutung von der theoretisch zu erwartenden Verteilung zu beobachten,  $\chi^2(3, N = 62) = 3.94$ ,  $p = .276$ .<sup>1</sup>

### 7.2.2 Materialien

#### 7.2.2.1 Prozessdissoziationsprozedur

Es wurde das gleiche Stimulusmaterial verwendet wie in Experiment 1 (Beschreibung in Abschnitt 6.2.2.1). Auch das Vorgehen erfolgte in direkter Analogie zu Experiment 1.

#### 7.2.2.2 Kontrollvariablen

Auch im zweiten Experiment wurden behaviorale (akustische und optische Vigilanz), physiologische (systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzrate, Speichelcortisol) und subjektive (Trait- und Stateangst, Aktiviertheit) Kontrollvariablen erhoben. Das Rational hierfür war identisch mit dem in Experiment 1 (vgl. Abschnitt 6.2.2.2). Die Messungen der Kontrollvariablen erfolgten diesmal zu anderen Zeitpunkten (vgl. Abschnitt 7.2.3).

*Behaviorale Kontrollvariablen:* Die beiden Untertests zur akustischen und optischen Vigilanz (Zimmermann & Fimm, 1999) wurden bereits im Methodenteil von Experiment 1 beschrieben (vgl. Abschnitt 6.2.2.2). In Experiment 2 sollten sie zwei Zwecke erfüllen. Erstens dienten sie, in Analogie zu Experiment 1, zur Kontrolle des Geschehens während der Enkodierungsphase zwischen CCK-Applikation und Prozessdissoziationsprozedur. Zweitens wurden die glei-

---

<sup>1</sup> Die Analyse der Substanzvermutung erfolgte mittels  $\chi^2$ -Test für 4-Felder-Kontingenztafeln (Merkmalsalternativen: erhaltene Substanz und Substanzvermutung in jeweils 2 Ausprägungen).

chen Tests noch einmal nach erfolgter Prozessdissoziationsprozedur dargeboten. Diese Messung diene ebenfalls dazu, einen möglichen Einfluss von CCK auf Aufmerksamkeitsleistungen zu kontrollieren, über die möglicherweise Gedächtniseffekte mediiert werden könnten. Im Vergleich zum ersten Experiment erlaubte die Verwendung von Vigilanztests zum einen Aussagen über einen anderen Aspekt der Aufmerksamkeit. Zum anderen ermöglichen sie die Betrachtung der Aufmerksamkeit über die Zeit hinweg. In die Auswertung gingen ein: die Reaktionszeiten der Probanden, die Anzahl richtiger Reaktionen auf einen kritischen Reiz, die Anzahl falscher Alarme (Reaktionen auf nicht-kritische Reize) sowie die Anzahl der Auslassungen (fehlende Reaktionen auf kritische Reize). Auch hier wurden Reaktionen auf Reize, die nach oben mehr als das 2.35-fache von der individuellen Standardabweichung abwichen, automatisch vom Programm ausgesondert und nicht mit in die Analyse einbezogen.

*Physiologische Kontrollvariablen:* Es wurden die gleichen physiologischen Maße erhoben wie in Experiment 1, also systolischer und diastolischer Blutdruck, Herzrate und Speichelcortisol (vgl. Abschnitt 6.2.2.2).

*Subjektive Kontrollvariablen:* Auch im zweiten Experiment wurden die AD-ACL (deutsche Fassung: Imhof, 1998) sowie die Trait- und die State-Skala aus dem STAI (deutsche Fassung: Laux et al., 1998) eingesetzt (vgl. Abschnitt 6.2.2.2).

### 7.2.3 Versuchsablauf

Die Experimentalsitzungen fanden entweder um 9.00 Uhr oder um 11.00 Uhr vormittags statt und dauerten ungefähr 75 Minuten. Nach der Aufklärung und der Einverständniserklärung erfolgte die Baselinemessung für Blutdruck, Herzrate und Speichelcortisol, danach füllten die Probanden STAI-T, STAI-S und die AD-ACL aus. Im Anschluss daran erfolgte die CCK- bzw. Placeboadministration. Sodann wurden die Aufgaben zur akustischen und optischen Vigilanz zum ersten Mal durchgeführt. Es schloss sich die zweite Erhebung der physiologischen Variablen sowie des STAI-S und der AD-ACL an. 30 Minuten nach der CCK Applikation wurde die Prozessdissoziationsprozedur bearbeitet. Im Unterschied zu Experiment 1 erfolgten hier alle drei Phasen hintereinander, das heißt die Wiedererkennungsphase erfolgte sofort im Anschluss an Phase 2. Unmittelbar im Anschluss an die Prozessdissoziationsprozedur wurden zum zweiten Mal die Aufgaben zur akustischen und optischen Vigilanz dargeboten, in der gleichen Reihenfolge wie zum ersten Messzeitpunkt. Sodann erfolgte die letzte Erhebung der physiologischen und subjektiven Kontrollvariablen. Danach sollten die Probanden einschätzen, ob sie CCK oder eine Placebosubstanz erhalten hatten. Abschließend wurden die Probanden entlohnt und weitere Fragen zum Versuch beantwortet.

Hinsichtlich der Bildschirmdarbietung der Aufgaben, des Eingreifens des Versuchsleiters, der Darbietung von Beispielitems und des Versuchsraums galten die gleichen Vorgehensweisen wie im ersten Versuch (vgl. Abschnitt 6.2.3).

### 7.2.4 Design und statistische Auswertung

Es wurde ein 2 (Substanz: CCK vs. Placebo) x 2 (Bedingung in Phase 3 der Prozessdissoziationsprozedur: Inklusion vs. Exklusion) doppelblindes Kontrollgruppendesign realisiert. 16 Probanden (acht männlich, acht weiblich) wurden auch in diesem Experiment jeder der vier Versuchsgruppen per Randomisierung zugeordnet.

Die Erstellung des multinomialen Modells und die Hypothesentestung mittels Parameterrestriktionen erfolgten in Analogie zu Experiment 1 (Abschnitt 6.2.4). Die Auswertung der Kennwerte der behavioralen Kontrollvariablen (akustische und optische Vigilanz) erfolgte mittels Messwiederholungs-ANOVA mit einem between-subjects Faktor (Substanz) und einem within-subjects Faktor (Messzeitpunkt). Die übrige Datenauswertung war mit der in Experiment 1 identisch (vgl. Abschnitt 6.2.4).

## 7.3 Ergebnisse

### 7.3.1 Wirkungen von CCK auf die Gedächtnisparameter der Prozessdissoziationsprozedur

Der Datensatz einer Versuchsperson (Placebo, Inklusion) konnte nicht bei der Auswertung berücksichtigt werden, da ihr Antwortverhalten bei der Wiedererkennung daran zweifeln ließ, dass sie die Aufgabe korrekt verstanden und befolgt hatte. Ferner wurden zwei Antworten einer weiteren Versuchsperson (Placebo, Exklusion) von der Auswertung ausgeschlossen. Die extrem schnellen Reaktionszeiten ( $< 110$  msec) bei diesen Antworten wiesen darauf hin, dass die Versuchsperson hier versehentlich per schnellem doppeltem Mausklick auf zwei Wörter reagiert hatte, ohne diese adäquat erkannt zu haben.

Die absoluten Häufigkeiten, die der Berechnung der Modellparameter zugrunde lagen, können Tabelle 7.1 entnommen werden. Der Vollständigkeit halber werden die Häufigkeiten von „alt“- und „neu“-Antworten aus Phase 2 der Prozessdissoziationsprozedur angegeben.



Tabelle 7.1

Kumulierte absolute Häufigkeiten der „alt“- und „neu“-Antworten auf Worte aus Phase 1, Phase 2 und Distraktoritens während der Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur in CCK- und Placebo-Gruppe.

| Bedingung | CCK                |       |              |       | Placebo            |       |              |       |
|-----------|--------------------|-------|--------------|-------|--------------------|-------|--------------|-------|
|           | Wörter aus Phase 1 |       | Distraktoren |       | Wörter aus Phase 1 |       | Distraktoren |       |
|           | „alt“              | „neu“ | „alt“        | „neu“ | „alt“              | „neu“ | „alt“        | „neu“ |
| Inklusion | 267                | 53    | 275          | 45    | 229                | 71    | 261          | 39    |
| Exklusion | 149                | 171   | 312          | 8     | 142                | 177   | 283          | 36    |

| Bedingung | CCK                |       | Placebo            |       |
|-----------|--------------------|-------|--------------------|-------|
|           | Wörter aus Phase 2 |       | Wörter aus Phase 2 |       |
|           | „alt“              | „neu“ | „alt“              | „neu“ |
| Inklusion | 273                | 47    | 261                | 39    |
| Exklusion | 213                | 107   | 195                | 125   |

Auch in Experiment 2 stimmte das Modell perfekt mit den Daten überein. Abbildung 7.1 enthält die Schätzungen für die kontrollierten Gedächtnisparameter, die Familiaritätsparameter sowie die Rateparameter in der Inklusions- und Exklusionsbedingung. Die kontrollierten Gedächtnisparameter beider Gruppen unterschieden sich nur geringfügig voneinander (CCK: .35; Placebo: .31). Die Gleichsetzung  $c_{\text{CCK}} = c_{\text{Placebo}}$  führte zu keinem signifikanten Verlust der Anpassung zwischen dem restringierten Modell und den empirischen Daten,  $G^2(1) = 0.39$ ,  $p = .534$ . Die beiden Gruppen unterschieden sich allerdings in den Familiaritätsparametern. Der Familiaritätsparameter der CCK-Gruppe lag mit .71 über dem der Placebo-Gruppe (.60). Die Restriktion  $a_{\text{CCK}} = a_{\text{Placebo}}$  führte zu einem signifikanten Verlust der Modellanpassung an die empirischen Daten,  $G^2(1) = 5.44$ ,  $p = .020$ . Wie bereits in Experiment 1 lagen die Familiaritätswerte in CCK- und Placebo-Gruppe deutlich über den Parameterwerten für kontrollierte Gedächtnisprozesse; Familiarität trug somit auch hier stärker zur Wiedererkennungsleistung der Probanden bei. In der Exklusionsbedingung war zudem der Rateparameter in der CCK-Gruppe (.03) geringer als in der Placebobedingung (.11). Hier ergab sich ein Verlust der Modellanpassung nach der Parameterrestriktion  $g_{e\_CCK} = g_{e\_Placebo}$ ,  $G^2(1) =$

20.69,  $p < .001$ . Die Rateparameter in der Inklusionsbedingung unterschieden sich kaum zwischen den Gruppen (CCK Inklusion: .14; Placebo Inklusion: .13). Die Restriktion  $g_{i\_CCK} = g_{i\_Placebo}$  ergab keinen Verlust der Modellanpassung,  $G^2(1) = 0.15$ ,  $p = .699$ .

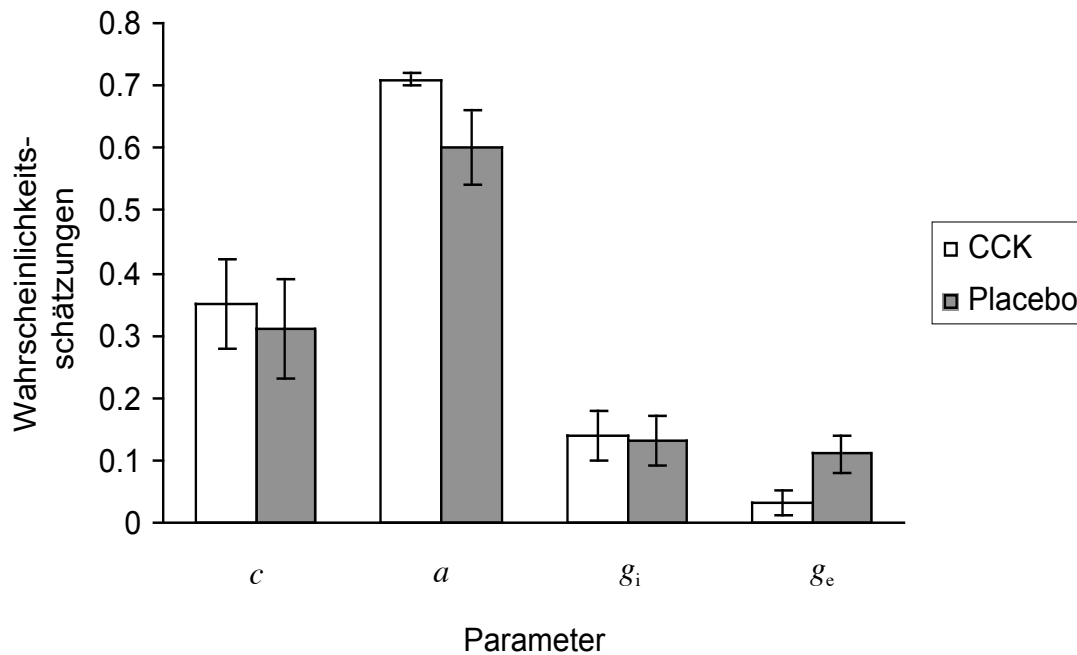


Abbildung 7.1: Wahrscheinlichkeitsschätzungen für die Parameter der Prozessdissoziationsprozedur in der CCK- und der Placebo-Gruppe.  $c$ : Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse;  $a$ : Parameter für automatische Gedächtnisprozesse;  $g_i$ : Rateparameter in der Inklusionsbedingung;  $g_e$ : Rateparameter in der Exklusionsbedingung. Die Fehlerbalken repräsentieren die 95%-Konfidenzintervalle.

### 7.3.2 Kontrollvariablen

**Behaviorale Kontrollvariablen:** Die akustischen Vigilanzdaten von vier Probanden der Placebo-Gruppe und die optischen Vigilanzdaten von einem Teilnehmer der Placebo-Gruppe wurden von der Analyse ausgeschlossen. Die Inspektion der Rohdaten hatte hier nahegelegt, dass die Probanden Schwierigkeiten hatten, die Töne gut zu diskriminieren oder das Überschießen des Balkens wahrzunehmen. Die Daten zur akustischen Vigilanz können Tabelle 7.2 entnommen werden. Die Applikation von CCK hatte keinen Einfluss auf die Reaktionszeiten,  $F(1, 58) = 0.52$ ,  $p = .474$ ,  $\eta^2 < .01$ , die Anzahl der richtigen Reaktionen,  $F(1, 58) = 0.03$ ,  $p = .863$ ,  $\eta^2 < .01$ , die Anzahl falscher Reaktionen,  $F(1, 58) = 1.10$ ,  $p = .300$ ,  $\eta^2 = .02$ , oder die Auslasser,  $F(1, 58) = 0.06$ ,  $p = .805$ ,  $\eta^2 < .01$ . Es gab Haupteffekte des Faktors Zeit für die Reaktionszeiten,  $F(1, 58) = 6.15$ ,  $p = .016$ ,  $\eta^2 = .10$ , sowie die Anzahl der falschen Reaktionen,  $F(1, 58) = 14.37$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .20$ . Keine Veränderungen vom ersten zum

zweiten Messzeitpunkt ergaben sich in der Anzahl richtiger Reaktionen,  $F(1, 58) = 1.23$ ,  $p = .271$ ,  $\eta^2 = .02$ , und der Auslasser,  $F(1, 58) = 0.15$ ,  $p = .702$ ,  $\eta^2 < .01$ . In keinem der Maße fanden sich bedeutsame Interaktionen zwischen den Faktoren Substanz und Zeit (Reaktionszeiten:  $F(1, 58) < 0.01$ ,  $p = .967$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Anzahl der richtigen Reaktionen:  $F(1, 58) = 0.15$ ,  $p = .702$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Anzahl der falschen Reaktionen:  $F(1, 58) = 1.74$ ,  $p = .192$ ,  $\eta^2 = .03$ ; Auslasser:  $F(1, 58) = 0.15$ ,  $p = .702$ ,  $\eta^2 < .01$ ).

Tabelle 7.2

Akustische Vigilanz: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe in den einzelnen Variablen zu den beiden Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ).

|                              | CCK            | Placebo        |
|------------------------------|----------------|----------------|
| Akustische Vigilanz $t_1$    |                |                |
| Reaktionszeiten <sup>a</sup> | 487.47 (59.14) | 500.31 (88.74) |
| Anzahl richtiger Reaktionen  | 39.88 (1.95)   | 40.04 (2.01)   |
| Anzahl falscher Reaktionen   | 1.09 (1.35)    | 1.14 (1.21)    |
| Auslasser                    | 0.69 (1.06)    | 0.54 (1.45)    |
| Akustische Vigilanz $t_2$    |                |                |
| Reaktionszeiten <sup>a</sup> | 473.67 (56.91) | 486.04 (77.68) |
| Anzahl richtiger Reaktionen  | 39.72 (1.76)   | 39.71 (2.00)   |
| Anzahl falscher Reaktionen   | 0.28 (0.46)    | 0.75 (1.32)    |
| Auslasser                    | 0.69 (1.26)    | 0.68 (1.93)    |

<sup>a</sup> Angaben in msec.

Wie Tabelle 7.3 verdeutlicht, verhielten sich die Kennwerte der optischen Vigilanzaufgabe ähnlich wie die der akustischen Vigilanzaufgabe. Es konnte kein Einfluss von CCK auf eines der Maße festgestellt werden (Reaktionszeiten:  $F(1, 61) = 0.16$ ,  $p = .689$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Anzahl der richtigen Reaktionen:  $F(1, 61) = 0.31$ ,  $p = .580$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Anzahl der falschen Reaktionen:  $F(1, 61) = 0.55$ ,  $p = .462$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Auslasser:  $F(1, 61) = 0.04$ ,  $p = .840$ ,  $\eta^2 < .01$ ). Auch hier zeigte sich in beiden Gruppen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt eine Verringerung der Reaktionszeiten,  $F(1, 61) = 7.88$ ,  $p = .007$ ,  $\eta^2 = .11$ , sowie der Anzahl falscher Reaktionen  $F(1, 61) = 6.80$ ,  $p = .011$ ,  $\eta^2 = .10$ , wohingegen sich keine Veränderungen bei der Anzahl

richtiger Reaktionen,  $F(1, 61) = 0.08$ ,  $p = .786$ ,  $\eta^2 < .01$ , und der Auslasser,  $F(1, 61) = 0.17$ ,  $p = .680$ ,  $\eta^2 < .01$ , ergaben. Auch hier ergaben sich keine Hinweise auf Interaktionen zwischen beiden Faktoren (Reaktionszeiten:  $F(1, 61) = 0.65$ ,  $p = .425$ ,  $\eta^2 = .01$ ; Anzahl der richtigen Reaktionen:  $F(1, 61) = 0.08$ ,  $p = .786$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Anzahl der falschen Reaktionen:  $F(1, 61) = 0.32$ ,  $p = .577$ ,  $\eta^2 < .01$ ; Auslasser:  $F(1, 61) = 0.49$ ,  $p = .486$ ,  $\eta^2 < .01$ ).

Tabelle 7.3

Optische Vigilanz: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe in den einzelnen Variablen zu den beiden Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ).

|                              | CCK             | Placebo         |
|------------------------------|-----------------|-----------------|
| Optische Vigilanz $t_1$      |                 |                 |
| Reaktionszeiten <sup>a</sup> | 461.79 (106.85) | 457.30 (115.64) |
| Anzahl richtiger Reaktionen  | 39.22 (4.09)    | 39.71 (1.87)    |
| Anzahl falscher Reaktionen   | 0.53 (0.98)     | 0.74 (1.24)     |
| Auslasser                    | 1.50 (3.15)     | 1.16 (1.57)     |
| Optische Vigilanz $t_2$      |                 |                 |
| Reaktionszeiten <sup>a</sup> | 446.93 (101.94) | 430.51 (105.04) |
| Anzahl richtiger Reaktionen  | 39.41 (3.93)    | 39.71 (1.87)    |
| Anzahl falscher Reaktionen   | 0.28 (0.52)     | 0.35 (0.71)     |
| Auslasser                    | 1.13 (2.71)     | 1.26 (1.83)     |

<sup>a</sup> Angaben in msec.

*Physiologische Kontrollvariablen:* Die kardiovaskulären Daten von drei Probanden in der CCK-Bedingung gingen nicht mit in die Analyse ein. Bei ihnen mussten Messvorgänge während des Experiments unmittelbar wiederholt werden, was die Vitalwerte zu stark verfälschte.

In Tabelle 7.4 können die Mittelwerte und Standardabweichungen der systolischen Blutdruckwerte zu den drei Messzeitpunkten eingesehen werden. Es ergab sich kein Haupteffekt des Faktors Substanz,  $F(1, 59) < 0.01$ ,  $p = .988$ ,  $\eta^2 < .01$ . Insbesondere vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt war eine Abnahme der systolischen Blutdruckwerte festzustellen, es zeigte sich ein Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 118) = 27.56$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .92$ ,  $\eta^2 = .32$ . Es

gab keine Interaktion zwischen Substanz und Zeit,  $F(2, 118) = 0.91$ ,  $p = .397$ ,  $\varepsilon = .92$ ,  $\eta^2 = .02$ .

*Tabelle 7.4*

Systolischer Blutdruck: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK            | Placebo        |
|---------------|----------------|----------------|
| $t_1$         | 116.48 (13.30) | 115.94 (13.57) |
| $t_2$         | 111.69 (12.27) | 110.88 (14.17) |
| $t_3$         | 110.14 (12.08) | 111.24 (13.83) |

*Anmerkung:* Alle Angaben in mmHg.

Tabelle 7.5 illustriert, dass die Mittelwerte des diastolischen Blutdrucks in der CCK-Gruppe bei jedem einzelnen Messzeitpunkt leicht unter denen der Placebo-Gruppe lagen. Es fand sich aber kein Haupteffekt des Faktors Substanz  $F(1, 59) = 0.59$ ,  $p = .446$ ,  $\eta^2 = .01$ . In beiden Gruppen fielen auch die diastolischen Blutdruckwerte von der ersten zur zweiten Messung am stärksten ab, es resultierte ein Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 118) = 11.37$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .99$ ,  $\eta^2 = .16$ . Eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren gab es nicht,  $F(2, 118) = 0.23$ ,  $p = .793$ ,  $\varepsilon = .99$ ,  $\eta^2 < .01$ .

*Tabelle 7.5*

Diastolischer Blutdruck: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK          | Placebo       |
|---------------|--------------|---------------|
| $t_1$         | 71.14 (8.28) | 73.25 (10.84) |
| $t_2$         | 68.28 (8.20) | 70.13 (8.59)  |
| $t_3$         | 68.52 (9.19) | 69.66 (10.00) |

*Anmerkung:* Alle Angaben in mmHg.

Mittelwerte und Standardabweichungen der Herzrate sind in Tabelle 7.6 enthalten. Trotz der durchgängig etwas niedrigeren Werte der Herzrate in der CCK-Gruppe ergab sich kein

Haupteffekt für den Faktor Substanz,  $F(1, 59) = 3.03$ ,  $p = .087$ ,  $\eta^2 = .05$ . Auch für diese Variable ergab sich ein Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 118) = 5.29$ ,  $p = .007$ ,  $\varepsilon = .95$ ,  $\eta^2 = .08$ . Eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren bestand nicht,  $F(2, 118) = .95$ ,  $p = .367$ ,  $\varepsilon = .95$ ,  $\eta^2 = .02$ .

Tabelle 7.6

Herzrate: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK          | Placebo       |
|---------------|--------------|---------------|
| $t_1$         | 65.48 (9.09) | 71.28 (12.51) |
| $t_2$         | 65.48 (7.55) | 69.06 (11.92) |
| $t_3$         | 63.69 (9.60) | 67.63 (11.77) |

Anmerkung: Alle Angaben in bpm.

Bei 23 Probanden konnten die Cortisolwerte nicht bestimmt werden. 12 davon waren der CCK-Gruppe und 11 der Placebo-Gruppe zuzuordnen. Die Ursache für den hohen Datenausfall konnte leider nicht ermittelt werden. Eine statistische Analyse war somit nur für 41 Probanden möglich. Die Zellbesetzung für beide Gruppen blieb vergleichbar ( $n = 20$  in der CCK-Gruppe und  $n = 21$  in der Placebo-Gruppe). CCK hatte keinen Einfluss auf die Höhe der Cortisolwerte,  $F(1, 39) = 0.11$ ,  $p = .746$ ,  $\eta^2 < .01$ . Wie aus Tabelle 7.7 ersichtlich wird, zeigte sich ein Abfall der Cortisolwerte in beiden Gruppen über die drei Messzeitpunkte hinweg. Es resultierte ein Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 78) = 35.27$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .84$ ,  $\eta^2 = .48$ . Es fand sich keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(2, 78) = 0.53$ ,  $p = .560$ ,  $\varepsilon = .84$ ,  $\eta^2 = .01$ .

Tabelle 7.7

Speichelcortisol: Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

| Messzeitpunkt | CCK          | Placebo       |
|---------------|--------------|---------------|
| $t_1$         | 18.55 (9.21) | 18.52 (11.25) |
| $t_2$         | 14.26 (8.24) | 15.80 (8.33)  |
| $t_3$         | 11.59 (5.73) | 12.51 (6.87)  |

Anmerkung: Alle Angaben in nmol/l.

*Subjektive Kontrollvariablen:* In Tabelle 7.8 sind Mittelwerte und Standardabweichungen von STAI-S und STAI-T aufgeführt. Es wird ersichtlich, dass sich die Probanden beider Gruppen kaum in der Höhe der STAI-T unterschieden,  $t(62) = 0.48$ ,  $p = .633$ ,  $\eta^2 < .01$ . CCK hatte keinen Einfluss auf die Bewertung der Zustandsangst,  $F(1, 62) = 0.18$ ,  $p = .673$ ,  $\eta^2 < .01$ . Die STAI-S-Ratings stiegen vom ersten zum zweiten Messzeitpunkt leicht an. Während beim dritten Messzeitpunkt in der CCK-Gruppe die Angstratings weiterhin leicht angestiegen waren, fielen sie in der Placebo-Gruppe wieder leicht ab. Es fand sich kein Haupteffekt des Zeitfaktors,  $F(2, 124) = 0.24$ ,  $p = .789$ ,  $\varepsilon = .83$ ,  $\eta^2 < .01$ , aber eine Interaktion zwischen beiden Faktoren,  $F(2, 124) = 3.65$ ,  $p = .037$ ,  $\varepsilon = .83$ ,  $\eta^2 = .06$ .

Tabelle 7.8

STAI-T (Trait-Angst) und STAI-S (State-Angst): Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

|               | CCK          | Placebo      |
|---------------|--------------|--------------|
| STAI-T        | 36.31 (7.24) | 35.44 (7.36) |
| STAI-S_ $t_1$ | 32.84 (4.60) | 32.97 (5.41) |
| STAI-S_ $t_2$ | 33.09 (5.49) | 33.41 (6.63) |
| STAI-S_ $t_3$ | 34.25 (7.88) | 32.06 (5.41) |

Anmerkung: Es sind die Summenwerte der Skalen angegeben.

Die AD-ACL-A-Werte eines Probanden der CCK-Gruppe gingen nicht in die Auswertung ein, da sein Rating zum dritten Messzeitpunkt unvollständig ausgefüllt war. Tabelle 7.9 sind die

Mittelwerte und Standardabweichungen der beiden Subskalen der AD-ACL zu entnehmen. CCK beeinflusste die Höhe der Ratings in der AD-ACL-A nicht,  $F(1, 61) < 0.01$ ,  $p = .919$ ,  $\eta^2 < .01$ . In beiden Gruppen war ein Abfall der Werte in Dimension A (Energetische Aktiviertheit) vom ersten bis zum dritten Messzeitpunkt zu verzeichnen. Es ergab sich hier ein Haupteffekt des Faktors Zeit,  $F(2, 122) = 11.06$ ,  $p < .001$ ,  $\varepsilon = .97$ ,  $\eta^2 = .15$ . Es fand sich keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(2, 122) = 0.17$ ,  $p = .841$ ,  $\varepsilon = .97$ ,  $\eta^2 < .01$ . Auch die Ratings in der AD-ACL-B wurden nicht durch das Neuropeptid beeinflusst,  $F(1, 62) = 0.64$ ,  $p = .427$ ,  $\eta^2 = .01$ . Es konnte kein Haupteffekt der Zeit,  $F(2, 124) = 1.04$ ,  $p = .341$ ,  $\varepsilon = .78$ ,  $\eta^2 = .02$ , oder eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren festgestellt werden,  $F(2, 124) = .71$ ,  $p = .463$ ,  $\varepsilon = .78$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*Tabelle 7.9*

AD-ACL-A (Energetische Aktiviertheit) und AD-ACL-B (Gespanntheit): Mittelwerte und Standardabweichungen (in Klammern) von CCK- und Placebo-Gruppe zu den drei Messzeitpunkten ( $t_1$ ,  $t_2$ ,  $t_3$ ).

|                 | CCK          | Placebo      |
|-----------------|--------------|--------------|
| AD-ACL-A_ $t_1$ | 32.00 (4.52) | 32.19 (4.95) |
| AD-ACL-A_ $t_2$ | 30.38 (6.07) | 30.28 (6.38) |
| AD-ACL-A_ $t_3$ | 29.61 (5.80) | 29.41 (5.95) |
| AD-ACL-B_ $t_1$ | 15.88 (4.67) | 15.44 (3.72) |
| AD-ACL-B_ $t_2$ | 16.41 (4.72) | 15.88 (4.29) |
| AD-ACL-B_ $t_3$ | 17.06 (6.45) | 15.59 (3.23) |

*Anmerkung:* Es sind die Summenwerte der Skalen angegeben.

## 7.4 Diskussion

In diesem Experiment führte die pre-trial-Applikation von CCK zu einer Erhöhung des Parameters für automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse. Entgegen den Hypothesen fand sich kein Effekt des Neuropeptids auf kontrollierte, abrufbasierte Gedächtnisprozesse. Zudem zeigte sich in der Exklusionsbedingung eine deutliche Verringerung des Rateparameters in der CCK-Gruppe. Es zeigte sich eine Interaktion zwischen den Faktoren Zeit und Substanz bei der STAI-S. Weitere Hinweise auf eine Beeinflussung der Kontrollvariablen durch das Neuropeptid ergaben sich nicht.



Es scheint somit nicht gerechtfertigt, von den Prozessen in der Konsolidierungsphase auf Prozesse während der Enkodierung zu schließen. Die Förderung automatischer Gedächtnisprozesse nach pre-trial-Applikation könnte auf die Aktivierung neuronaler Systeme hinweisen, die CCKerge Strukturen enthalten, aber unabhängig von den Systemen operieren, die während der Konsolidierung eine Rolle spielen. Diese Überlegungen sollen in der Gesamtdiskussion (Abschnitt 9) vertieft werden.

Ein überraschendes Resultat dieses Experiments war die deutliche Reduktion des Rateparameters in der CCK-Gruppe unter Exklusionsbedingungen. Das bedeutet, dass die entsprechenden Probanden Items, die sie weder kontrolliert abrufen noch aufgrund automatischer Familiarität erinnern konnten, seltener als „alt“ und somit häufiger als „neu“ bezeichneten als die Probanden in der Placebo-Bedingung. Das Ergebnis heißt, dass CCK zu einer konservativeren Antworttendenz in der Exklusionsbedingung führte. Eine Interpretation dieses Befunds könnte sein, dass es den CCK-Probanden in der Exklusionsbedingung besser gelungen ist, zwischen alten und neuen Items zu unterscheiden. Dies würde für eine Stärkung der Diskriminationsfähigkeit durch das Neuropeptid sprechen. Eine Verringerung falscher Alarme, also die Verringerung von „alt“-Antworten auf neue Items, kann zu Erhöhungen von Diskriminationsparametern führen (Snodgrass & Corwin, 1988). Einschränkend wird allerdings darauf hingewiesen, dass diese Interpretation nicht vollständig mit den Annahmen des Modells von Buchner et al. (1995) in Übereinstimmung gebracht werden kann, welche explizit beinhalten, dass ein Distraktoritem nicht als solches identifiziert werden können sollte. Der Interpretationsvorschlag verlässt somit die Modellannahmen.

Wie kann erklärt werden, dass die Reduktion des Rateparameters im zweiten Experiment ausschließlich in der Exklusionsbedingung stattfand? Wie in der Einleitung (Abschnitt 2.1.3) beschrieben, entfalten Neuropeptide ihren Effekt oft erst unter neuronal aktivierenden Bedingungen. Hökfelt (1991) und Hökfelt et al. (2000) schlagen ein Kontinuum vor, welches die Ausschüttung von Neuropeptiden in Zusammenhang mit verschiedenen Reizbedingungen und der dazugehörigen Stärke neuronaler Aktivität bringt. Demzufolge sind Prozesse während des Lernens oder auch während physischer Aktivität mit einer hohen und explosionsartigen Entladungsrate zentraler peptiderger Neurone assoziiert. Die Exklusionsbedingung wird subjektiv von vielen Probanden als schwieriger beziehungsweise kognitiv fordernder erlebt als die Inklusionsbedingung. Es ist möglich, dass diese Bedingung daher eher geeignet ist, die nötige neuronale Aktivierung durch CCK zu erreichen und zur Entfaltung der neuromodulatorischen Wirkung zu führen. Der Autor ist sich bewusst, dass diese Vermutung sehr spekulativ ist und viele Annahmen impliziert – beispielsweise eine Entsprechung subjektiv

erlebter Anstrengung in erhöhter neuronaler Aktivierung – die weiterer Untersuchung bedürfen.

Nimmt man die Parameterwerte der Placebo-Gruppen in den Experimenten 1 und 2 als Referenz und vergleicht sie miteinander, so fällt auf, dass sie in beiden Studien in die gleiche Richtung wiesen. Die Werte für kontrollierte Gedächtnisprozesse und Biasparameter lagen sogar numerisch eng beieinander. Die Familiaritätsparameter lagen in beiden Experimenten deutlich über den anderen Parametern, sie waren in der zweiten Studie aber noch etwas größer als in der ersten Studie. Bei isolierter Betrachtung von Experiment 1 war vermutet worden, dass das 30-minütige Intervall zwischen den ersten beiden Phasen und der dritten Phase der Prozessdissoziationsprozedur ausschlaggebend für den höheren Anteil familiaritätsbasierter Gedächtnisprozesse an der Wiedererkennung war (Abschnitt 6.4). Die Ergebnisse von Experiment 2 legen nahe, dass die Parameterhöhen offensichtlich nicht oder nur geringfügig von einem Konsolidierungsintervall abhingen, denn die drei Phasen folgten hier unmittelbar aufeinander. Naheliegender scheint nun, dass die generelle Konzeption der Prozessdissoziationsprozedur entscheidend für die Parameterhöhe war: Während der beiden Lernphasen erfolgte kein Hinweis auf einen späteren Abruf, und die Beschäftigung mit dem Wortmaterial erforderte eine wenig elaborierte Verarbeitung — das Lernen passierte dabei eher beiläufig. Diese Faktoren könnten generell zu einer stärker vertrautheitsbasierten Verarbeitung des Materials beigetragen haben.

Im zweiten Experiment lagen ab dem ersten Messzeitpunkt die diastolischen Blutdruckwerte und die Herzrate in der CCK-Gruppe etwas unter den entsprechenden Werten der Placebo-Gruppe. Allerdings zeigte sich kein Haupteffekt des Faktors Substanz in diesen Maßen. Auch hier kann insgesamt von vergleichbaren Ausgangsniveaus ausgegangen werden. Bei allen physiologischen Kontrollvariablen sowie der Skala A der AD-ACL war ein Abfall der Werte über die drei Messzeitpunkte hinweg zu beobachten, was auch hier – in Analogie zum ersten Experiment – als Indikator einer Beruhigung im Verlauf des Experiments interpretiert wird. Möglicherweise zeigte sich, im Gegensatz zum ersten Experiment, die weitere Reduktion der Werte der AD-ACL-A, da dem letzten Ausfüllen der Skala unmittelbar die Durchführung der Vigilanzaufgaben vorausging. Diese könnten von den Probanden als eher langweilig wahrgenommen worden sein. In beiden Vigilanzaufgaben wurden analoge Verläufe beobachtet: Sowohl die Reaktionszeiten als auch die Anzahl der Auslasser reduzierten sich zum zweiten Messzeitpunkt unabhängig von der Gruppenzugehörigkeit. Dies ist ein Hinweis auf einen Übungseffekt bei den Probanden, auf den CCK aber keinen Einfluss hatte. Die einzige Interaktion zwischen den Messzeitpunkten und der Zeit zeigte sich in den Zustandswerten der STAI. Bedingt wurde sie durch die Werte der beiden Gruppen zum dritten Mess-

zeitpunkt: Während hier die Werte der Probanden in der Placebo-Gruppe wieder abfielen, war in der CCK-Gruppe ein leichter Anstieg zu verzeichnen. Im Rahmen der vorliegenden Fragestellung scheint dieser Effekt jedoch wenig bedeutsam. Zum einen beträgt die Differenz zwischen den beiden Gruppen im Mittel nur knapp über zwei Punktwerte. Zum zweiten waren die Werte unmittelbar vor der Durchführung der Prozessdissoziationsprozedur, als das CCK schon die relevanten Strukturen erreicht haben sollte, durchaus vergleichbar. In der Placebo-Gruppe vermuteten mehr Probanden als in der CCK-Gruppe, dass sie eine Placebolösung erhielten. Diese Substanzvermutung wich aber nicht signifikant von der zu erwartenden Verteilung ab. Nach Ansicht des Autors kann auch im zweiten Experiment ausgeschlossen werden, dass CCK eine Wirkung auf die Kontrollvariablen hatte und der Effekt auf den automatischen Gedächtnisparameter und den Rateparameter über diese vermittelt wurde.

Die Resultate des zweiten Experiments liefern weitere Evidenz dafür, dass über die intranasale Administrationsroute des CCK neuronale Strukturen erreicht werden können, die für die Etablierung von Gedächtnisprozessen eine Rolle spielen und in denen sich CCK-Rezeptoren befinden müssen. Auch in diesem Experiment betrug die Zeit zwischen CCK-Gabe und Gedächtnisaufgabe 30 Minuten, was erneut einen schnellen Transport des Peptids in das Gehirn nahe legt.

## 8. Experiment 3

### 8.1 Fragestellungen und Hypothesen

Wie in Abschnitt 2.3.3 dargelegt, existieren etliche tierexperimentelle Studien, die eine Wirkung von CCK auf räumliches Gedächtnis und Navigation zeigen konnten. Bisher ist dieser Effekt in keiner humanexperimentellen Studie untersucht worden. Des Weiteren ist bekannt, dass Männer in der Mehrzahl visuell-räumlicher Aufgaben besser abschneiden als Frauen, wobei Frauen möglicherweise ein besseres räumliches Objekt- beziehungsweise Landmarkengedächtnis besitzen als Männer (Abschnitt 3.2.3). Drei Studien mit evozierten Potentialen nach CCK-Applikation zeigen bei Frauen eine stärkere Vergrößerung des P3-Komplexes als bei Männern (Abschnitt 2.4.2). Es ist bisher aber unbekannt, ob eine solche Interaktion zwischen CCK und Geschlecht auch bei Variablen des räumlichen Gedächtnisses und der Navigation existiert.

Im dritten Experiment wurde somit der Frage nachgegangen, inwieweit die Applikation von CCK Einfluss auf räumliches Gedächtnis und Navigation beim Menschen nimmt. Zudem wurde untersucht, ob sich das Geschlecht der Probanden auf die verwendeten Gedächtnismaße auswirkt. Die Testung des räumlichen Gedächtnisses und der Navigation erfolgte in einem virtuellen Labyrinth. Die Operationalisierung der abhängigen Variablen orientierte sich an den von Siegel und White (1975) postulierten Elementen der Raumrepräsentation, also Landmarkenwissen, Routenwissen und Überblickswissen (Abschnitt 3.2.2). In der vorliegenden Arbeit wird für den Begriff Landmarkenwissen der Begriff *Landmarkengedächtnis* verwendet und für den Begriff Routenwissen wird der Begriff *Routengedächtnis* eingesetzt. Es wurde erwartet, dass CCK sich verbessernd auf Landmarkengedächtnis, Routengedächtnis und Überblickswissen auswirkt. Hinsichtlich des Geschlechtseffekts wurden in Abhängigkeit von den jeweils betrachteten abhängigen Variablen unterschiedliche Resultate erwartet. Im Routengedächtnis und im Überblickswissen wurde eine bessere Performanz männlicher Probanden angenommen, im Landmarkengedächtnis hingegen eine bessere Performanz weiblicher Probanden. Aufgrund der elektrophysiologischen Befunde wurde in der vorliegenden Studie erwartet, dass Frauen stärker von der CCK-Gabe profitieren als Männer. In Analogie zum ersten Experiment erfolgte die Applikation von CCK post-trial. Damit sollte sichergestellt werden, dass das Neuropeptid in der Phase der Konsolidierung wirkt. Da sich in den ersten beiden Experimenten herausstellte, dass CCK keinen Einfluss auf die erhobenen Kontrollvariablen nahm, wurde in diesem Experiment auf ihre Erhebung verzichtet.

## 8.2 Methode

### 8.2.1 Probanden

Die Auswahl der Probanden erfolgte erneut gemäß der in Abschnitt 5.1.1 definierten Ein- und Ausschlusskriterien. Tabelle 8.1 enthält die Stichprobencharakteristika des vorliegenden Experiments. Die Fragen nach der Vorerfahrung mit dem Joystick und der Erfahrung mit Computerspielen wurden aufgenommen, um einen Einfluss dieser Faktoren auf die Performanz im Labyrinth zu kontrollieren.

*Tabelle 8.1*

Stichprobenmerkmale in Experiment 3.

|                                  | CCK          |              | Placebo      |              |
|----------------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
|                                  | Frauen       | Männer       | Frauen       | Männer       |
| Alter <sup>a</sup>               | 26.25 (5.14) | 30.25 (5.21) | 27.06 (6.73) | 27.38 (6.00) |
| Zyklusphase <sup>b, c</sup>      |              |              |              |              |
| Menstruation                     | 1            |              | 4            |              |
| Follikelphase                    | 8            | ---          | 4            | ---          |
| Lutealphase                      | 6            |              | 6            |              |
| Substanzvermutung <sup>d</sup>   |              |              |              |              |
| CCK                              | 3            | 8            | 5            | 5            |
| Placebo                          | 12           | 8            | 9            | 8            |
| Vorerfahrung mit Computerspielen |              |              |              |              |
| selten/nie                       | 14           | 12           | 16           | 9            |
| manchmal                         | 2            | 3            | 0            | 6            |
| oft                              | 0            | 1            | 0            | 1            |
| Vorerfahrung mit dem Joystick    |              |              |              |              |
| ungeübt                          | 12           | 6            | 15           | 3            |
| einigermaßen geübt               | 4            | 8            | 0            | 13           |
| sehr geübt                       | 0            | 2            | 1            | 0            |

<sup>a</sup> Standardabweichung in Klammern. <sup>b</sup> Drei Probandinnen konnten oder wollten die Frage nach dem Zeitpunkt im Menstruationszyklus nicht beantworten. <sup>c</sup> Menstruation: Tag 1-4; Follikelphase: Tag 5-14; Lutealphase: Tag 15-28. <sup>d</sup> Insgesamt sechs Probanden konnten oder wollten die Frage nach der vermuteten eingenommenen Substanz nicht beantworten.

Der Altersunterschied zwischen den vier Gruppen war nicht signifikant,  $F(3, 60) = 1.44$ ,  $p = .240$ . Die Verteilung der verschiedenen Phasen des Menstruationszyklus bei den weiblichen Probandinnen unterschied sich nicht signifikant voneinander  $\chi^2(2, n = 29) = 3.10$ ,  $p = .240$ . Die Gruppen wichen in der Anzahl der Vermutungen hinsichtlich der CCK-Einnahme nicht signifikant von dem ab, was per Zufall zu erwarten wäre,  $\chi^2(3, n = 21) = 2.43$ ,  $p = .545$ . Die Verteilung der ungeübten Computerspieler unterschied sich nicht signifikant von der erwarteten Gruppenverteilung  $\chi^2(3, n = 51) = 2.10$ ,  $p = .569$ . Bei der Vorerfahrung mit der Handhabung des Joysticks war eine signifikante Abweichung von der zu erwartenden Verteilung zu beobachten  $\chi^2(3, n = 36) = 10.00$ ,  $p = .019$ . In beiden Substanzbedingungen bezeichneten sich mehr Frauen als ungeübt im Umgang mit dem Joystick als Männer.<sup>2</sup>

## 8.2.2 Materialien

### 8.2.2.1 Virtuelles Labyrinth: Grundsätzlicher Aufbau

Das Labyrinth wurde mit dem World Editor der 3D-Software 3D Game Studio (Firma Conitec) programmiert. Es wurde bereits in früheren Untersuchungen eingesetzt (Jansen-Osmann, Schmid, & Heil, in press a; in press b). In Abbildung 8.1 ist eine Aufsicht auf das Labyrinth zu sehen, die die Führung der Wege zeigt.

---

<sup>2</sup> Die Vergleichbarkeit der weiblichen Probanden beider Gruppen hinsichtlich der Verteilung der Phasen im Menstruationszyklus wurde mittels eines  $\chi^2$ -Tests für eine 3(Zyklusphase) x 2(Substanzgruppe)-Kontingenztafel analysiert. Die Substanzvermutung sowie die Vorerfahrung mit Computerspielen und Joystick wurde mit  $\chi^2$ -Tests für 4-Felder-Kontingenztafeln (Merkmalsalternativen: Substanz und Geschlecht in jeweils 2 Ausprägungen) analysiert. In die Analyse der Substanzvermutung wurden ausschließlich die CCK-Urteile einbezogen, in die Analyse der Vorerfahrungen jeweils die Urteile der Probanden, die selten oder nie Computer spielten beziehungsweise sich als ungeübt mit dem Joystick betrachteten.

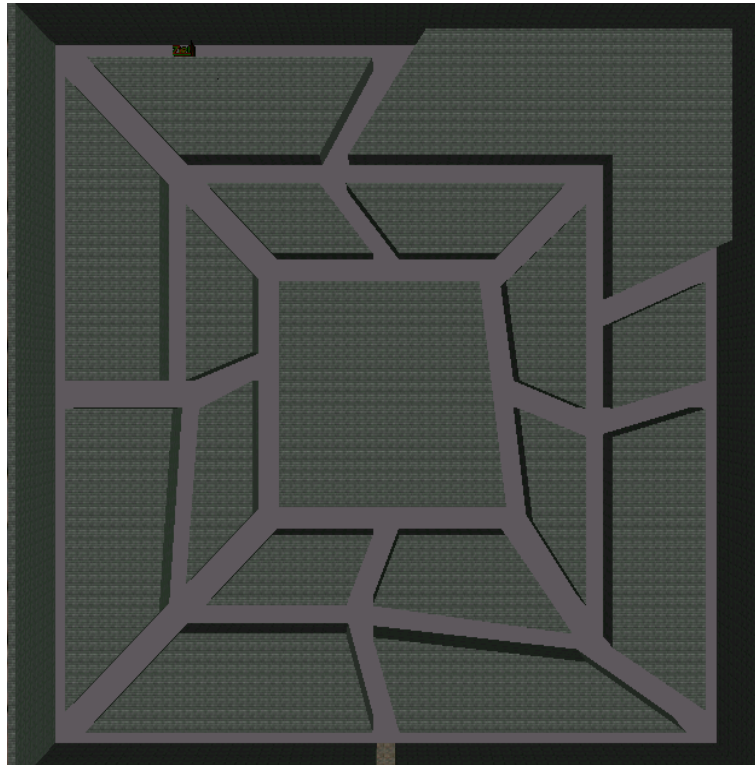
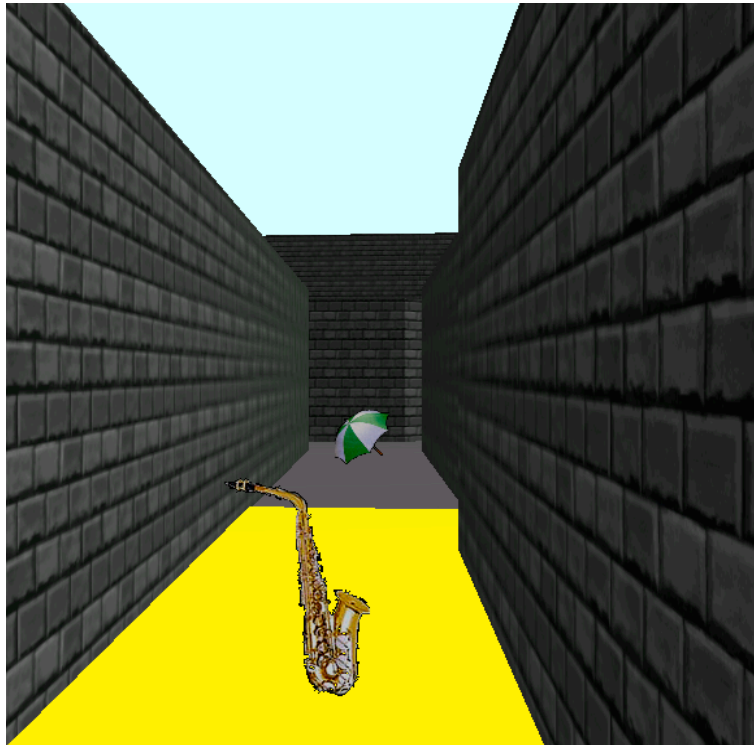


Abbildung 8.1: Aufsicht auf das Labyrinth in Experiment 3.

Bei der Programmierung der Größenverhältnisse innerhalb des Labyrinths wurde eine „virtuelle Augenhöhe“ von 1.80 m zugrunde gelegt. Diese diente dann als Referenz für alle anderen Größenmaße. Das Labyrinth hatte dementsprechend eine Gesamtfläche von 60 x 60 m. Es wurde von einer hohen Außenmauer begrenzt. Die Bewegung durch das Labyrinth erfolgte mittels Joystick (Attack 3, Firma Logitech). Dieser war auf eine Geschwindigkeit von 2.1 m/sec eingestellt. Die Betätigung des Joysticks führte ohne Beschleunigungsphase zu einer Bewegung mit dieser Geschwindigkeit. Das Vorwärtsdrücken des Joysticks führte zu einer Vorwärtsbewegung im Labyrinth, das Rückwärtsdrücken zu einer Rückwärtsbewegung. Bei Bewegungen nach rechts oder links erfolgten jeweils entsprechende Drehungen um die eigene Körperachse. Die Probanden bewegten sich mit einer Ich-Perspektive durch das Labyrinth, der gerade zu sehende Bildschirmausschnitt repräsentierte das Gesichtsfeld des Probanden (Beispiel in Abbildung 8.2).



*Abbildung 8.2:* Beispiel für das Gesichtsfeld eines Probanden und die Landmarken innerhalb des Labyrinths.

Ein Set von 33 Landmarken konnte an definierte Orte im Labyrinth hinzugeschaltet werden. 15 Landmarken befanden sich auf einem vorgegebenen Weg (korrekter Weg, vgl. Abschnitt 8.2.2.2), der Rest auf Strecken abseits des korrekten Wegs (falscher Weg, vgl. Abschnitt 8.2.2.2). Bei den Landmarken handelte es sich um konkrete Gegenstände (zwei Beispiele in Abbildung 8.2). Alle Gegenstände wurden mittels der Bildersuchfunktion der Internetsuchmaschine Google ausgewählt und ihre Größenverhältnisse im Labyrinth aufeinander abgestimmt. Die Position der Landmarken kann Abbildung 8.3 entnommen werden.

Der Versuchsleiter konnte jeden Durchgang per Mausklick auf ein Icon des Desktops starten. Der Weg des Probanden im Labyrinth wurde kontinuierlich aufgezeichnet. Am Ende jeder Sekunde erfolgte die Bestimmung der gerade erreichten Koordinaten, der in der letzten Sekunde gelaufenen Strecke und Zeit sowie der gesamten bis zu diesem Messzeitpunkt gelaufenen Strecke und Zeit. Hierbei wurde auch ermittelt, ob sich ein Proband zu diesem Zeitpunkt auf dem korrekten oder falschen Weg befand. Die Aufzeichnung der Leistung jedes Probanden begann immer mit der ersten Vorwärtsbewegung des Joysticks. Sie endete mit der Berührung eines definierten Zielpunkts im Labyrinth.



### 8.2.2.2 Virtuelles Labyrinth: Versuchsdurchgänge

Die Abfolge der Beschreibung der Versuchsdurchgänge im Labyrinth hat ihre Entsprechung in der Abfolge während des Versuchs. Allerdings folgten die Durchgänge während des Versuches nicht alle unmittelbar aufeinander (Abschnitt 8.2.3).

*1. Durchgang im Labyrinth – Lernphase:* In der Lernphase sollten sich Probanden einen Weg im Labyrinth von einem definierten Startpunkt bis zu einem gekennzeichneten Zielpunkt einprägen. Der Weg war gelb markiert, alle anderen Wege abseits des korrekten Wegs hatten die Farbe grau. Die Probanden wurden instruiert, mit dem Joystick den gelben Weg nachzugehen und beim Einprägen die Landmarken zur Hilfe zu nehmen. Zu Beginn der Lernphase stand ein Proband mit dem Rücken zu einem mit *Start* gekennzeichneten Schild. Der Weg endete an einem Schild im Labyrinth mit der Aufschrift *Ziel*. Abbildung 8.3 zeigt den Weg durch das Labyrinth.

*2. Durchgang im Labyrinth – Weg vorwärts erinnern (Richtung Start → Ziel):* In diesem Durchgang sollten die Probanden den vorher eingeprägten Weg vom Startpunkt bis zum Zielpunkt wiederfinden und nachgehen. Die gelbe Wegmarkierung blieb ausgeschaltet, die Landmarken waren nach wie vor zu sehen. Bei Abweichung eines Probanden vom korrekten Weg wurden spätestens nach der zweiten falschen Abbiegung rot-weiß markierte Schranken im Labyrinth eingeblendet, kurz vor der Ankunft eines Probanden an dieser Stelle (zur Position der Schranken vgl. Abbildung 8.3). Die Probanden konnten diesen Weg dann nicht fortsetzen und mussten umkehren. Sie waren somit gezwungen, nach einer Abweichung auf den falschen Weg immer wieder auf den korrekten Weg zurückzukehren. Die erfassten abhängigen Variablen in dieser Testphase waren die gelaufene Strecke auf dem korrekten Weg (in m), die gelaufene Strecke auf dem falschen Weg (in m), die gelaufene Zeit auf dem korrekten Weg (in sec), die gelaufene Zeit auf dem falschen Weg (in sec) sowie die Häufigkeit der Wechsel vom korrekten auf den falschen Weg. Sie wurden, der Einteilung von Siegel und White (1975) folgend, dem Bereich Routengedächtnis zugeordnet. Je kürzer die gelaufene Strecke und die gelaufene Zeit eines Probanden, und je weniger Wechsel er benötigte, desto besser war seine Leistung. Die gelaufene Zeit ist die Zeit, in der sich Probanden tatsächlich in einer Vor- oder Rückwärtsbewegung befanden. Die gestandene Zeit gehörte nicht zu den abhängigen Variablen dieser Studie.

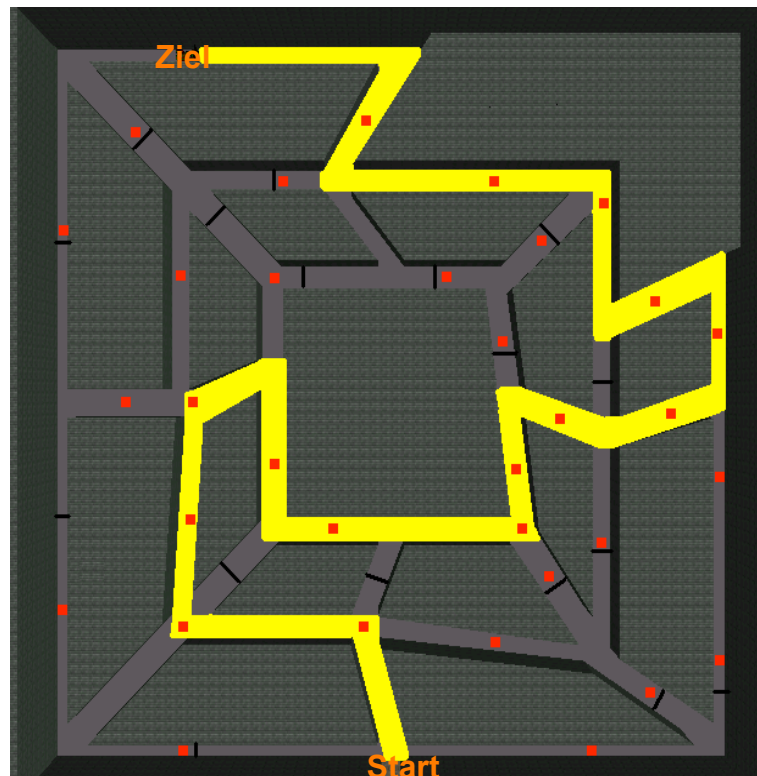


Abbildung 8.3: Korrekter Weg (gelbe Markierung), Position der Landmarken (rote Quadrate) und der Schranken (schwarze Striche) im Labyrinth.

3. *Durchgang im Labyrinth – Richtungsschätzung und Weg rückwärts erinnern (Richtung Ziel → Start)*: Ausgangspunkt in diesem Durchgang war der Zielpunkt des vorherigen Durchgangs. Die Probanden standen mit dem Rücken zu diesem Zielpunkt. Die Funktionen zum Vorwärts- und Rückwärtsbewegen mit dem Joystick blieben zu diesem Zeitpunkt noch deaktiviert. Zunächst sollten die Probanden eine Schätzung über die Richtung abgeben, in der sich der Startpunkt befand. Damit sollte ein Aspekt des Überblickswissens erfasst werden. Für die Schätzung mussten sich die Probanden mit Hilfe einer Links- oder Rechtsdrehung des Joysticks in die Richtung drehen, in der sie den Startpunkt vermuteten. Ein „optimaler“ Proband würde die Richtung hier so einstellen, dass sein „virtueller Blick“ in gerader Linie auf den Startpunkt fällt. Wenn die Probanden die ihrer Meinung nach korrekte Drehung erreicht hatten, sollten sie dies mit einer Betätigung der Feuertaste am Joystick signalisieren. Diese Schätzung wurde vom Computer für die spätere Auswertung registriert. Nach der Betätigung der Feuertaste waren die Bewegungsfunktionen des Joysticks wieder aktiviert. Die Aufgabe bestand darin, den Weg vom Zielpunkt zum Startpunkt möglichst genau wiederzufinden und nachzugehen, also im Vergleich zum vorherigen Durchgang in umgekehrter Reihenfolge. Auch dabei blieb die gelbe Wegmarkierung ausgeschaltet und die Landmarken eingeschaltet. Analog zum vorherigen Durchgang tauchten bei Abweichungen vom korrekten Weg

Schranken auf, die eine Umkehr der Probanden erforderlich machten. Die Positionen der Schranken waren mit denen im vorherigen Durchgang identisch.

Die erhobenen abhängigen Variablen in diesem Versuchsdurchgang waren weitgehend identisch zum vorherigen Durchgang: die gelaufene Strecke auf dem korrekten Weg, die gelaufene Strecke auf dem falschen Weg, die gelaufene Zeit auf dem korrekten Weg, die gelaufene Zeit auf dem falschen Weg sowie die Häufigkeit der Wechsel vom korrekten auf den falschen Weg. Auch diese wurden als Maß für das Routengedächtnis der Probanden angesehen. Als Indikator des Überblickswissens wurde die Abweichung der zu Beginn abgegebenen Richtungsschätzung (in Winkelgrad) von der tatsächlichen Richtung des Startpunktes ermittelt. Je geringer die Abweichung, desto besser die Leistung eines Probanden.

*4. Durchgang im Labyrinth – Richtungsschätzung (Start → Ziel) und freier Abruf der Landmarken:* Ausgangspunkt war diesmal der Startpunkt des Labyrinths. Zuerst sollte geschätzt werden, in welcher Richtung sich der Zielpunkt befand. Dafür sollten sich die Probanden mit Hilfe einer Links- oder Rechtsdrehung des Joysticks in die Richtung drehen, wo sie den Zielpunkt vermuteten. Bei Erreichen des subjektiv richtigen Winkels sollte die Feuertaste am Joystick gedrückt werden. Danach waren, analog zum 3. Durchgang, die Bewegungsfunktionen zur Bedienung des Joysticks freigeschaltet. Die gelbe Wegmarkierung war in diesem Durchgang wieder sichtbar. An den Positionen der Landmarken befanden sich nun große Fragezeichen. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, den markierten Weg noch einmal nachzugehen und sich an die Landmarken und ihre Position auf dem korrekten Weg zu erinnern. Dafür durften die Probanden auch vor den Fragezeichen stehen bleiben. Wenn Probanden sich nicht erinnern konnten, wurden sie aufgefordert zu raten. Wenn auch dabei keine Erinnerung möglich war, wurde das Item als nicht erinnert registriert. Alle Angaben wurden vom Versuchsleiter notiert. Es wurden nur die Landmarken auf dem korrekten Weg abgefragt, da nur diese von allen Probanden im Verlauf des Experiments gesehen worden waren. Als Indikator des Überblickswissens wurde erneut die Abweichung der Richtungsschätzung von der tatsächlichen Richtung des Startpunkts ermittelt. Als Maße für das Landmarkengedächtnis wurde die Anzahl erinnerter Landmarken auf der korrekten Position, die Anzahl erinnerter Landmarken auf der falschen Position sowie zusammenfassend die Anzahl erinnerter Landmarken unabhängig von der Position ermittelt. Je mehr Landmarken Probanden hier frei erinnerten, desto besser war ihre Leistung.

#### 8.2.2.3 Weitere Indikatoren für Überblickswissen und Landmarkengedächtnis

*Überblickswissen – Weg einzeichnen:* Neben den Richtungsschätzungen im Labyrinth diente eine weitere Aufgabe der Ermittlung des Überblickswissens der Probanden. Bei dieser wurde

den Probanden eine Aufsicht des Labyrinths vorgelegt, die der in Abbildung 8.1 ähnelte. Diese Aufsicht enthielt nur die Gänge des Labyrinths und eine Markierung des Startpunkts. Die Aufgabe bestand hier darin, vom Startpunkt aus mit einem Bleistift möglichst den korrekten Weg in die Karte einzuzeichnen und einen Zielpunkt zu markieren. Für die Auswertung wurde ein Index gebildet, in den sowohl die Anzahl der richtig eingezeichneten Teilstücke und die Anzahl der falsch eingezeichneten Teilstücke einging (zur Interpretation des Indexes, vgl. Abschnitt 8.2.4).

*Landmarkengedächtnis – Wiedererkennung:* Ein Wiedererkennungstest diente als weiteres Maß für das Landmarkengedächtnis der Probanden. Er bestand aus einer Liste mit 30 Namen von Gegenständen, die in zufälliger Reihenfolge angeordnet waren. 15 Items entsprachen den Gegenständen auf dem gelb markierten Weg im Labyrinth. Erneut wurde explizit nur nach den Gegenständen auf dem Weg gefragt, da diese definitiv von allen Probanden gesehen worden waren. 15 weitere Items (Distraktoren) bezeichneten Gegenstände, die nicht im Labyrinth zu finden waren. Bei der Auswahl dieser Distraktoritems wurde darauf geachtet, dass es sich ebenfalls um Gegenstände aus dem Alltag handelte, damit die Stimulusmerkmale mit denen im Labyrinth übereinstimmten. Die Probanden sollten auf der Liste überprüfen, ob sich die dort aufgeführten Gegenstände im Labyrinth befunden hatten oder nicht. Hinter jeder Gegenstandsbezeichnung waren die Antwortoptionen „alt“ und „neu“ gegeben. „Alt“ sollte gewählt werden, wenn die Probanden den Gegenstand im Labyrinth gesehen hatten, „neu“ sollte gewählt werden, wenn sich ein Gegenstand nicht im Labyrinth befunden hatte. Die entsprechende Wahl wurde in der Liste markiert (zur Analyse der Wiedererkennungsleistung, vgl. Abschnitt 8.2.4).

#### 8.2.2.4 Übungslabyrinth

Um die Benutzung des Joysticks vor den eigentlichen Lern- und Testdurchgängen einzuüben, sollten die Probanden die entsprechenden Bewegungen in einem Übungslabyrinth durchführen. Das Übungslabyrinth hatte keinerlei Ähnlichkeit mit dem später verwendeten Labyrinth. Die Geschwindigkeit des Joysticks war der späteren Geschwindigkeit angeglichen. Für den Übungsdurchgang konnten sich die Probanden so viel Zeit nehmen wie nötig war, um sich sicher in der Bedienung des Joysticks zu fühlen.

#### 8.2.2.5 Füllaufgaben in der Konsolidierungsphase

Um die Ereignisse in der Konsolidierungsphase zu kontrollieren und individuelle Übungsstrategien zu unterbinden, bearbeiteten die Probanden auch im dritten Experiment Füllaufgaben zwischen CCK-Applikation und dem erstem Abrufdurchgang im Labyrinth (Weg vorwärts erinnern). Da während der ersten beiden Experimente manche Probanden die Vigilanz

zaufgaben als etwas ermüdend oder langweilig erlebt hatten, wurden diesmal einige kurzweiligere computergestützte Untertests aus der Demonstrationsversion des Experimental Run Time System (ERTS; Firma BeriSoft) gewählt. Alle Aufgaben wurden per Mausklick von den Probanden gestartet. Die Reihenfolge der folgenden Beschreibung ist mit der Reihenfolge der Aufgaben während des Experiments identisch. Jede Füllaufgabe wurde unmittelbar nach Beendigung der vorherigen Füllaufgabe begonnen. Die Aufgaben wurden nicht ausgewertet.

*Mathematische Prozessierung:* Der Untertest zur mathematischen Prozessierung erfordert von den Probanden das Lösen leichter Additions- und Subtraktionsaufgaben. Die Operanden sowie die Lösungen bestanden immer aus Zahlen zwischen 1 und 9, wobei die Zahl 5 bei den Lösungen ausgeschlossen war. Für die Durchführung dieser Aufgabe war die linke Shift-Taste der Tastatur mit einer weißen Markierung versehen worden und die rechte Shift-Taste mit einer roten Markierung. Die weiße Taste sollte bei einem Ergebnis größer als 5 gedrückt werden, die rote Taste bei einem Ergebnis kleiner als 5. Die nächste Aufgabe wurde nach erfolgter Reaktion oder nach 15 Sekunden ohne Reaktion dargeboten. Die Aufgabenbearbeitung sollte so schnell und so genau wie möglich erfolgen. Die Aufgabe wurde 10 Minuten nach ihrem Start automatisch beendet.

*Motorische Folgeaufgabe I (compensatory tracking with random signal):* Bei dieser Aufgabe bewegte sich ein vertikaler Balken in zufälliger Reihenfolge horizontal von der Mitte weg nach links und rechts (Amplitude: bis zu 30 mm; Frequenz: 0.3 Hz). Zwei weitere stationäre vertikale Balken, die einen Abstand von 140 mm zueinander hatten, markierten rechts und links außen die Grenze, innerhalb derer sich der einzelne Balken bewegen konnte. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, mit Bewegungen der Maus der Balkenbewegung nach außen entgegenzuwirken und ihn möglichst in der Mitte zwischen den beiden stationären Balken zu halten. Ein Warnton erklang, wenn der bewegte Balken außen auf einen der stationären Balken traf. Die automatische Beendigung der Aufgabe erfolgte 3 Minuten nach dem Start.

*Wisconsin Card Sorting Test:* Der Wisconsin Card Sorting Test wird üblicherweise zur Untersuchung der Abstraktions- und Umstellungsfähigkeit eingesetzt. Den Probanden wurden im oberen Drittel des Bildschirms permanent vier Karten dargeboten. Auf jeder Karte befanden sich Symbole (entweder Kreis, Dreieck, Stern oder Quadrat) in unterschiedlicher Anzahl (ein, zwei, drei oder vier Symbole; von links nach rechts ansteigend) sowie ein unterschiedliches Hintergrundmuster (vertikale Streifen, horizontale Streifen, diagonale Streifen oder kleine Sternchen). Unterhalb der vier Karten, in der Mitte des Bildschirms, wurde in jedem Durch-

gang eine neue einzelne Karte dargeboten. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, diese Karte einer der oberen vier Karten zuzuordnen. Als Zuordnungsregel galt entweder, dass Karten mit der gleichen Anzahl an Symbolen, Karten mit dem gleichen Hintergrundmuster oder Karten mit dem gleichen Symbol zusammen gehören. Für die Zuordnung der einzelnen aufgedeckten Karte zu den vier Karten standen den Probanden vier Tasten (linke Strg-Taste, linke Alt-Taste, Alt Gr-Taste, rechte Strg-Taste) zur Verfügung. Diese waren mit weißen Markierungen versehen, auf denen die Ziffern 1 bis 4 zu erkennen waren – jedem Kartenstapel war somit eine Taste mit einer Ziffer zugeordnet. Tätigte ein Proband eine richtige Zuordnung, erschien die Rückmeldung *Correct* auf dem Bildschirm, bei falscher Zuordnung die Rückmeldung *False*. Wenn Probanden die richtige Zuordnungsregel herausgefunden hatten, sollten sie diese bei der Zuordnung der nächsten dargebotenen Einzelkarte nutzen. Nach einer Falschmeldung sollten sie die neue geltende Zuordnungsregel herausfinden. Die Zuordnungsregel wechselte im Verlauf der Durchgänge mehrfach. Die Testzeit wurde auf 10 Minuten begrenzt.

*Motorische Folgeaufgabe II (pursuit tracking):* Bei dieser Aufgabe erschien in der Mitte des Bildschirms ein Punkt, der sich auf einer horizontalen Linie bewegte. Unter der Linie zeigte eine Vorschau ständig die zukünftige Bewegung des Punkts an. Die Aufgabe der Probanden bestand darin, dem bewegenden Punkt auf dem Bildschirm so präzise wie möglich mit der Maus zu folgen. Die Aufgabe wurde manuell vom Versuchsleiter unterbrochen, wenn die 30 Minuten des Konsolidierungsintervalls beendet waren.

### 8.2.3 Versuchsablauf

Die Experimentalsitzungen fanden vormittags um 8.30 Uhr, um 10.00 Uhr und um 11.30 Uhr statt und dauerten zwischen 60 und 70 Minuten. Nach der schriftlichen Aufklärung und dem Unterschreiben der Einverständniserklärung erfolgte der Durchgang im Übungslabyrinth. Wenn die Probanden das Gefühl hatten, mit der Benutzung des Joysticks hinreichend vertraut zu sein, wurde die Lernphase des eigentlich relevanten Labyrinths gestartet. Die Probanden erhielten die Instruktion, den gelb markierten Weg bis zu einem Zielpunkt nachzugehen und sich den Weg einzuprägen. Dafür sollten sie auch die auf dem Weg liegenden Objekte nutzen. Es wurde darauf hingewiesen, dass man durch die Objekte hindurchgehen könne. Die Probanden sollten dem markierten Weg folgen, nicht davon abweichen und sich nicht umdrehen. Nach Beendigung der Lernphase erfolgte die intranasale Administration von CCK oder Placebo. Es schloss sich die 30-minütige Konsolidierungsphase an, in der die Probanden die vier Füllaufgaben bearbeiteten. Im Anschluss erfolgte die Durchführung der verschiedenen Testaufgaben. Zunächst wurde der 2. Durchgang des Labyrinths durchgeführt. Die Probanden wurden in der Instruktion für diesen Durchgang auf die Möglichkeit

auftauchender Schranken und die dann notwendige Umkehr hingewiesen. Nach Beendigung dieses Durchgangs erfolgte der 3. Durchgang. Analog zum vorherigen Durchgang wurden bei den Instruktionen Hinweise auf die Schranken gegeben. Nach der Beendigung dieses Durchgangs wurde den Probanden die Aufsicht des Labyrinths vorgelegt, in die sie den korrekten Weg einzeichnen sollten. Die Aufgabe erfolgte zu diesem Zeitpunkt, da die Probanden nachfolgend keine Navigationsleistung im Labyrinth mehr erbringen mussten. Zudem wurde beim folgenden 4. Durchgang im Labyrinth der Weg wieder eingeblendet, was möglicherweise eine Beeinflussung des Einzeichnens zu einem noch späteren Zeitpunkt zur Folge gehabt hätte. Nach dem 4. Durchgang bearbeiteten die Probanden die Wiedererkennungsliste. Danach wurde die Substanzvermutung der Probanden erhoben, und es erfolgte die Entlohnung und die Beantwortung weiterer Fragen zum Versuch.

Für alle Aufgaben, die die Probanden am Bildschirm bearbeiteten, galt: Der Versuchsleiter öffnete zuerst das gerade benötigte Programm und legte dem Probanden dann eine schriftliche Instruktion dazu vor. Nach dem Durchlesen der Instruktion hatten die Probanden die Möglichkeit, Verständnisfragen mit dem Versuchsleiter zu klären. Die Beendigung der jeweiligen Aufgabe teilten die Probanden dem Versuchsleiter mündlich mit. Alle computer-gestützten Aufgaben wurden auf einem 17"-Monitor dargeboten und via PC gestartet. Die Probanden waren mit der Bedienung von Tastatur und Maus vertraut.

#### 8.2.4 Design und statistische Auswertung

Es wurde ein 2 (Substanz: CCK vs. Placebo) x 2 (Geschlecht) doppelblindes Kontrollgruppendesign realisiert. Jeder der vier Versuchgruppen wurden 16 Probanden per Randomisierung zugeordnet.

Die Leistungen der Probanden beim Navigieren vom Start in Richtung Ziel sowie beim Navigieren in umgekehrter Richtung vom Ziel in Richtung Start wurden jeweils mittels multivariater Kovarianzanalysen (MANCOVA) ausgewertet, mit der Vorerfahrung mit dem Joystick als Kovariate (vgl. Abschnitt 8.2.1). In beide MANCOVAs gingen die im jeweiligen Durchgang erhobenen Variablen für die gelaufenen Strecken und Zeiten auf dem korrekten und auf dem falschen Weg sowie die Anzahl der Wechsel vom korrekten auf den falschen Weg ein. Die Richtungsschätzungen (Ziel → Start, Start → Ziel) sowie die Wiedererkennungsleistung hinsichtlich der Landmarken wurden mittels verschiedener MANOVAs analysiert. Als Marker für die Wiedererkennungsleistung wurden der Sensitivitätsparameter  $P_r$  und der Biasparameter  $B_r$  berechnet. Diese Parameter ergeben sich aus dem Zwei-Hochschwellenmodell der Wiedererkennung und besitzen gegenüber anderen Diskriminationsparametern einige Vorteile (Snodgrass & Corwin, 1988). Beide Parameter können Werte zwischen 0 und 1 annehmen.

Je höher  $P_r$ , desto besser die Diskriminationsleistung der Probanden zwischen alten und neuen Stimuli. Ein  $B_r = .5$  deutet auf eine „ratefreie“ Diskriminationsleistung hin („neutraler Bias“), ein  $B_r > .5$  auf eine liberale Ratetendenz (höhere Wahrscheinlichkeit von „alt“-Antworten), ein  $B_r < .5$  auf eine konservativere Ratetendenz (höhere Wahrscheinlichkeit von „neu“-Antworten). Die verschiedenen Maße des freien Abrufs der Landmarken (Landmarken unabhängig von Position, auf korrekter Position, auf falscher Position) wurden mittels zweifaktorieller univariater Varianzanalyse ausgewertet. Die Auswertung der in die Übersicht des Labyrinths eingezeichneten Teilstücke erfolgte ebenfalls mittels zweifaktorieller univariater Varianzanalyse. Für die Analyse der Teilstücke wurde ein Index erstellt, der die Anzahl der richtig eingezeichneten Teilstücke und die Anzahl der falsch eingezeichneten Teilstücke an der jeweiligen Gesamtanzahl (16 richtige Teilstücke, 23 falsche Teilstücke) relativiert und diese subtraktiv miteinander verknüpft: Anzahl richtig eingezeichneter Teilstücke/Gesamtzahl richtiger Teilstücke - Anzahl falsch eingezeichneter Teilstücke/Gesamtzahl falscher Teilstücke. Der Index kann Werte zwischen 1 und -1 annehmen. Je näher der Wert eines Probanden an 1, desto besser seine Leistung; je näher an -1, desto schlechter seine Leistung.

Als Prüfgröße für die MANCOVAs und MANOVAs wurde auf Pillais Spur zurückgegriffen, da diese Statistik die größte statistische Power bei kleinen oder ungleichen Stichprobengrößen zu haben scheint und am robustesten gegenüber Voraussetzungsverletzungen sein soll (Haase & Ellis, 1987; Howell, 2002, S. 523). Falls sich in einer MANCOVA beziehungsweise einer MANOVA auf einem  $\alpha$ -Niveau von  $p \leq .05$  ein signifikanter Haupteffekt für die Faktoren Substanz und Geschlecht oder eine signifikante Interaktion beider Faktoren ergab, wurde auf der Ebene der einzelnen Variablen zunächst deskriptiv analysiert, ob dieser Effekt im Einklang oder im Widerspruch mit den aufgestellten Hypothesen zu interpretieren war. Nur im Falle einer Hypothesenentsprechung wurden die folgenden post-hoc-Einzelvergleiche mittels univariater ANOVAs inferenzstatistisch interpretiert. In diesem Fall wurde das Signifikanzniveau der Einzelvergleiche nach der Holm-Korrektur adjustiert. Bei nicht mit den Hypothesen in Einklang stehenden Resultaten oder aber nicht-signifikanten MANCOVAs und MANOVAs wurden relevante  $\alpha$ -Werte der Einzelvergleiche als Maß des Effekts interpretiert, mit  $p \leq .05$  als Hinweis für das Vorliegen eines Effekts. Ein entsprechendes Vorgehen kam auch bei den berechneten zweifaktoriellen univariaten ANOVAs zur Anwendung. Bei der Beschreibung der Ergebnisse wird neben den F- und p-Werten auch das partielle  $\eta^2$  als Effektstärkemaß angegeben.



## 8.3 Ergebnisse

Eine erste deskriptive Inspektion der Ergebnisse machte deutlich, dass die Daten einiger Probanden, insbesondere die Zeit- und Streckenergebnisse des zweiten und dritten Labyrinth-Durchgangs, mit sehr hohen Streuungen behaftet waren. Es resultierten zum Teil hohe Abweichungen der Mittelwerte innerhalb der vier Untergruppen von den jeweiligen Medianen der Datenverteilung. Daher wurde post-hoc ein Ausschlusskriterium von  $\geq 2$  SD beziehungsweise  $\leq 2$  SD festgelegt und auf alle Variablen angewendet, jeweils getrennt für jede der vier Zellen des Versuchsplans. Alle dargestellten Ergebnisse sind somit ausreisserbereinigt. Bei der Darstellung der MANCOVAs und MANOVAs werden zuerst immer deren Gesamtergebnisse berichtet. Danach folgen die Ergebnisse der univariaten post-hoc Einzelvergleiche für die einzelnen Variablen, die in die jeweilige Analyse eingingen.

### 8.3.1 Routengedächtnis

#### 8.3.1.1 Routengedächtnis vom Start zum Ziel

Aufgrund des festgelegten Ausschlusskriteriums gingen die Daten von insgesamt neun Probanden nicht in die MANCOVA und die anschließenden univariaten Einzelvergleiche ein. Dabei handelte es sich um die Daten von drei weiblichen und einem männlichen Probanden aus der CCK-Gruppe sowie von drei weiblichen und zwei männlichen Probanden aus der Placebo-Gruppe.

Die Kovariate „Vorerfahrung mit der Handhabung des Joysticks“ hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Navigationsleistung der Probanden, wenngleich das Signifikanzkriterium nur knapp verfehlt wurde,  $F(5, 46) = 2.23$ ,  $p = .067$ ,  $\eta^2 = .20$ , Pillais Spur = .20. Die MANCOVA erbrachte ein signifikantes Ergebnis für den Faktor Geschlecht,  $F(5, 46) = 2.54$ ,  $p = .041$ ,  $\eta^2 = .22$ , Pillais Spur = .22. Die deskriptive Analyse der Ergebnisse zeigte allerdings, dass die Daten im Gegensatz zu den aufgestellten Hypothesen standen, das heißt anders als vorhergesagt deuteten die Einzelvergleiche auf eine Überlegenheit weiblicher Probanden in einigen der Maße für das Routengedächtnis hin. Entsprechend wurden die aus den post-hoc-Einzelvergleichen resultierenden  $\alpha$ -Werte ausschließlich als Effektmaße gesehen. CCK hatte keinen Einfluss auf die Variablen des Routengedächtnisses,  $F(5, 46) = 0.33$ ,  $p = .893$ ,  $\eta^2 = .03$ , Pillais Spur = .03, und es gab keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(5, 46) = 0.82$ ,  $p = .542$ ,  $\eta^2 = .08$ , Pillais Spur = .08. Die Mittelwerte und Standardfehler in den Maßen für das Routengedächtnis vom Start in Richtung Ziel für die vier Gruppen sind in Tabelle 8.2 aufgeführt.

Tabelle 8.2

Routengedächtnis (Richtung Start → Ziel): Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der vier Gruppen in den einzelnen Variablen.

|                                | CCK           |               | Placebo       |               |
|--------------------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|
|                                | Frauen        | Männer        | Frauen        | Männer        |
| Gelaufene Zeit <sup>a</sup>    |               |               |               |               |
| auf korrektem Weg              | 110.45 (3.07) | 109.52 (3.63) | 109.25 (2.73) | 109.72 (2.88) |
| auf falschem Weg               | 13.99 (4.19)  | 35.83 (7.19)  | 19.15 (4.51)  | 21.43 (4.75)  |
| Gelaufene Strecke <sup>b</sup> |               |               |               |               |
| auf korrektem Weg              | 212.47 (4.68) | 215.78 (6.06) | 210.96 (4.05) | 217.69 (4.92) |
| auf falschem Weg               | 25.62 (7.79)  | 68.01 (13.83) | 34.87 (7.88)  | 40.74 (9.52)  |
| Anzahl der Wechsel             | 4.77 (0.84)   | 6.33 (0.80)   | 4.46 (0.53)   | 5.50 (0.57)   |

Anmerkung: Je niedriger der Mittelwert, desto besser die Leistung.

<sup>a</sup> Angaben in Sekunden. <sup>b</sup> Angaben in Metern.

*Gelaufene Zeit auf dem korrekten Weg (Richtung Start → Ziel):* Die Probanden aller vier Gruppen benötigten ähnlich viel Zeit für die Durchquerung des Labyrinths auf dem korrekten Weg. Es zeigte sich weder ein Einfluss des CCK,  $F(1, 50) = 0.03$ ,  $p = .856$ ,  $\eta^2 < .01$ , noch des Geschlechts,  $F(1, 50) = 0.86$ ,  $p = .358$ ,  $\eta^2 = .01$ , auf diese Variable. Es gab keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(1, 50) = 0.12$ ,  $p = .727$ ,  $\eta^2 < .01$ .

*Gelaufene Zeit auf dem falschen Weg (Richtung Start → Ziel):* Die weiblichen Probanden verbrachten sowohl in der CCK-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe weniger Zeit auf dem falschen Weg als die männlichen Probanden. Der post-hoc durchgeführte univariate Vergleich innerhalb des Faktors Geschlecht in dieser Variable ergab einen Hinweis auf einen Effekt,  $F(1, 50) = 9.35$ ,  $p = .004$ ,  $\eta^2 = .16$ . Die weiblichen Versuchsteilnehmer der CCK-Bedingung absolvierten besonders kurze Laufzeiten auf dem falschen Weg, allerdings unterschritt die entsprechende Interaktion von Geschlecht und Substanz nicht das  $\alpha$ -Niveau von .05,  $F(1, 50) = 2.91$ ,  $p = .094$ ,  $\eta^2 = .06$ . Es fand sich kein Einfluss von CCK auf dieses Maß,  $F(1, 50) = 0.80$ ,  $p = .375$ ,  $\eta^2 = .01$ .

*Gelaufene Strecke auf dem korrekten Weg (Richtung Start → Ziel):* Alle vier Gruppen legten eine ähnlich lange Strecke auf dem korrekten Weg im Labyrinth zurück. Es ergab sich kein

Hinweis für einen Einfluss des Geschlechts auf die gelaufene Strecke,  $F(1, 50) = 2.14$ ,  $p = .149$ ,  $\eta^2 = .04$ . Es war kein Einfluss des CCK,  $F(1, 50) < 0.01$ ,  $p = .978$ ,  $\eta^2 < .01$ , oder eine Interaktion zwischen beiden Faktoren,  $F(1, 50) = 0.17$ ,  $p = .681$ ,  $\eta^2 < .01$ , feststellbar.

*Gelaufene Strecke auf dem falschen Weg (Richtung Start → Ziel):* Die weiblichen Probanden in beiden Gruppen gingen eine kürzere Strecke auf dem falschen Weg als die männlichen Probanden,  $F(1, 50) = 9.87$ ,  $p = .003$ ,  $\eta^2 = .17$ . Es zeigte sich, dass die Probandinnen in der CCK-Gruppe den kürzesten Weg zum Ziel benötigten; die entsprechende Interaktion unterschritt das  $\alpha$ -Niveau von .05 nicht,  $F(1, 50) = 2.78$ ,  $p = .102$ ,  $\eta^2 = .05$ . Es fand sich kein Haupteffekt von CCK,  $F(1, 50) < 0.84$ ,  $p = .365$ ,  $\eta^2 = 0.02$ .

*Anzahl der Wechsel vom korrekten auf den falschen Weg (Richtung Start → Ziel):* Unabhängig von der applizierten Substanz wechselten die weiblichen Probanden seltener vom korrekten auf den falschen Weg als die männlichen Probanden,  $F(1, 50) = 6.20$ ,  $p = .016$ ,  $\eta^2 = .11$ . Es gab keine Hinweise auf einen Haupteffekt der Substanz,  $F(1, 50) = 0.71$ ,  $p = .404$ ,  $\eta^2 = .01$ , oder eine Interaktion beider Faktoren,  $F(1, 50) = 0.07$ ,  $p = .790$ ,  $\eta^2 < .01$ .

#### 8.3.1.2 Routengedächtnis vom Ziel zum Start

Aufgrund des Ausschlusskriteriums wurden sieben Probanden nicht in die Analyse einbezogen, ein weiblicher und zwei männliche Probanden in der CCK-Gruppe sowie zwei weibliche und zwei männliche Probanden in der Placebo-Gruppe.

Die Vorerfahrung mit dem Joystick beeinflusste das Routenwissen nicht,  $F(5, 48) = 1.36$ ,  $p = .255$ ,  $\eta^2 = .12$ , Pillais Spur = .12. Die MANCOVA ergab weder einen signifikanten Haupteffekt für die Faktoren Substanz,  $F(5, 48) = 1.04$ ,  $p = .405$ ,  $\eta^2 = .10$ , Pillais Spur = .10, und Geschlecht,  $F(5, 48) = 1.58$ ,  $p = .183$ ,  $\eta^2 = .14$ , Pillais Spur = .14, noch eine signifikante Interaktion der beiden Faktoren,  $F(5, 48) = 0.86$ ,  $p = .513$ ,  $\eta^2 = .08$ , Pillais Spur = .08. Entsprechend wurde bei der nachfolgenden Darstellung der einzelnen Variablen keine Adjustierung des Signifikanzniveaus vorgenommen. Die berichteten p-Werte sind als Maß des Effekts zu interpretieren. Tabelle 8.3 können die Mittelwerte und Standardfehler für das Routengedächtnis vom Ziel in Richtung Start entnommen werden.

Tabelle 8.3

Routengedächtnis (Richtung Ziel → Start): Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der vier Gruppen in den einzelnen Variablen.

|                                | CCK    |         |        |         | Placebo       |        |         |  |
|--------------------------------|--------|---------|--------|---------|---------------|--------|---------|--|
|                                | Frauen |         | Männer |         | Frauen        |        | Männer  |  |
| Gelaufene Zeit <sup>a</sup>    |        |         |        |         |               |        |         |  |
| auf korrektem Weg              | 115.44 | (4.73)  | 116.66 | (8.58)  | 107.29 (2.52) | 124.53 | (7.19)  |  |
| auf falschem Weg               | 35.12  | (10.46) | 39.06  | (13.73) | 28.09 (4.40)  | 42.54  | (9.53)  |  |
| Gelaufene Strecke <sup>b</sup> |        |         |        |         |               |        |         |  |
| auf korrektem Weg              | 223.15 | (8.21)  | 227.37 | (15.35) | 210.78 (4.85) | 244.81 | (13.35) |  |
| auf falschem Weg               | 64.32  | (19.97) | 71.36  | (25.63) | 49.48 (7.71)  | 77.18  | (18.05) |  |
| Anzahl der Wechsel             | 5.47   | (0.83)  | 6.36   | (1.36)  | 5.86 (0.65)   | 7.14   | (0.83)  |  |

Anmerkung: Je niedriger der Mittelwert, desto besser die Leistung.

<sup>a</sup> Angaben in Sekunden. <sup>b</sup> Angaben in Metern.

*Gelaufene Zeit auf dem korrekten Weg (Richtung Ziel → Start):* Es ergab sich ein Hinweis auf einen Einfluss des Geschlechts auf die gelaufene Zeit,  $F(1, 52) = 5.52$ ,  $p = .023$ ,  $\eta^2 = .10$ . Es bestand kein Hinweis auf einen Haupteffekt des Substanzfaktors,  $F(1, 52) < 0.01$ ,  $p = .993$ ,  $\eta^2 < .01$ , oder eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(1, 52) = 2.12$ ,  $p = .152$ ,  $\eta^2 = .04$ .

*Gelaufene Zeit auf dem falschen Weg (Richtung Ziel → Start):* Auch bei der Durchquerung des Labyrinths in der umgekehrten Richtung verbrachten die weiblichen Probanden deskriptiv weniger Zeit auf dem falschen Weg als die männlichen Probanden. Es gab aber keinen Hinweise auf einen Haupteffekt des Faktors Geschlecht,  $F(1, 52) = 1.43$ ,  $p = .238$ ,  $\eta^2 = .03$ . Es fand sich kein Einfluss von CCK,  $F(1, 52) = 0.03$ ,  $p = .867$ ,  $\eta^2 < .01$ , und es bestand keine Interaktion zwischen beiden Faktoren,  $F(1, 52) = 0.32$ ,  $p = .573$ ,  $\eta^2 < .01$ .

*Gelaufene Strecke auf dem korrekten Weg (Richtung Ziel → Start):* Die weiblichen Probanden benötigten insgesamt eine kürzere Strecke als die männlichen Probanden, was in einem Haupteffekt für den Faktor Geschlecht resultierte,  $F(1, 52) = 6.31$ ,  $p = .015$ ,  $\eta^2 = .11$ . Die Applikation von CCK hatte keinen Einfluss auf die Länge der gelaufenen Strecke,  $F(1, 52) =$

0.06,  $p = .806$ ,  $\eta^2 < .01$ , und es ergab sich keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(1, 52) = 2.22$ ,  $p = .142$ ,  $\eta^2 = .04$ .

*Gelaufene Strecke auf dem falschen Weg (Richtung Ziel  $\rightarrow$  Start):* Deskriptiv betrachtet liefen weibliche Probanden in beiden Bedingungen kürzere Strecken auf dem falschen Weg als männliche Probanden. Es konnte kein Effekt der Faktoren Geschlecht,  $F(1, 52) = 1.45$ ,  $p = .234$ ,  $\eta^2 = .03$ , und Substanz,  $F(1, 52) = 0.05$ ,  $p = .819$ ,  $\eta^2 < .01$ , festgestellt werden. Auch eine Interaktion zwischen beiden Faktoren ergab sich nicht,  $F(1, 52) = 0.35$ ,  $p = .556$ ,  $\eta^2 < .01$ .

*Anzahl der Wechsel vom korrekten auf den falschen Weg (Richtung Ziel  $\rightarrow$  Start):* Erneut wechselten die weiblichen Probanden etwas seltener vom korrekten auf den falschen Weg, unabhängig davon, ob sie CCK oder Placebo erhalten hatten. Allerdings wurde das  $\alpha$ -Niveau von .05 nicht unterschritten,  $F(1, 52) = 4.01$ ,  $p = .051$ ,  $\eta^2 = .07$ . CCK hatte keinen Einfluss auf die Anzahl der Wechsel,  $F(1, 52) = 0.42$ ,  $p = .522$ ,  $\eta^2 < .01$ . Es bestand keine Interaktion zwischen beiden Faktoren,  $F(1, 52) = 0.11$ ,  $p = .741$ ,  $\eta^2 < .01$ .

### 8.3.2 Überblickswissen

Tabelle 8.4 können die Werte der verwendeten Maße des Überblickswissens für alle vier Gruppen entnommen werden. Auf diese wird in den beiden folgenden Abschnitten Bezug genommen.

*Tabelle 8.4*

Überblickswissen: Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der vier Gruppen in den einzelnen Variablen.

|                                     | CCK           |               | Placebo      |               |
|-------------------------------------|---------------|---------------|--------------|---------------|
|                                     | Frauen        | Männer        | Frauen       | Männer        |
| Richtungsschätzungen <sup>a</sup>   |               |               |              |               |
| Ziel $\rightarrow$ Start            | 45.79 (10.93) | 50.27 (12.05) | 49.00 (8.21) | 40.38 (7.68)  |
| Start $\rightarrow$ Ziel            | 67.21 (12.21) | 60.00 (8.98)  | 30.13 (7.52) | 49.63 (11.58) |
| Index der Teilstrecken <sup>b</sup> | .04 (0.03)    | .17 (0.03)    | .15 (0.05)   | .13 (0.05)    |

<sup>a</sup> Differenz vom Idealwinkel, Angaben in Winkelgrad. Je niedriger der Mittelwert, desto besser die Leistung. <sup>b</sup> Werte zwischen 1 und -1 möglich. Je näher an 1, desto besser die Leistung; je näher an -1, desto schlechter die Leistung.

### 8.3.2.1 Richtungsschätzungen

Aufgrund des festgelegten Ausschlusskriteriums wurden die Daten von vier Probanden nicht in die MANOVA und die anschließenden univariaten Einzelvergleiche einbezogen. Es handelte sich um die Daten von zwei weiblichen und einem männlichen Probanden aus der CCK-Gruppe sowie von einer Probandin aus der Placebo-Gruppe.

In der MANOVA zeigte sich kein statistisch signifikanter Einfluss des CCK auf die Richtungsschätzungen der Probanden,  $F(2, 55) = 2.96$ ,  $p = .060$ ,  $\eta^2 = .10$ , Pillais Spur = .10. Der resultierende p-Wert verfehlte das  $\alpha$ -Niveau von .05 nur knapp. Die deskriptive Analyse der Ergebnisse zeigte auch hier, dass die Daten im Gegensatz zu den aufgestellten Hypothesen standen, da in den CCK-Gruppen insgesamt schlechtere Schätzungen vorgenommen wurden. Das Geschlecht hatte keinen Einfluss auf die Richtungsschätzungen,  $F(2, 55) = 0.18$ ,  $p = .835$ ,  $\eta^2 < .01$ , Pillais Spur < .01. Es lag keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren vor,  $F(2, 55) = 0.92$ ,  $p = .405$ ,  $\eta^2 = .03$ , Pillais Spur = .03.

1. *Richtungsschätzung (Richtung Ziel  $\rightarrow$  Start)*: Es zeigte sich, dass die Probanden aller Gruppen relativ weit von einer optimalen Schätzung der Richtung entfernt waren. Die günstigste Schätzung wurde von den männlichen Probanden in der Placebo-Gruppe vorgenommen. Es waren keine Haupteffekte der Faktoren Substanz,  $F(1, 56) = 0.12$ ,  $p = .735$ ,  $\eta^2 < .01$ , oder Geschlecht,  $F(1, 56) = 0.05$ ,  $p = .833$ ,  $\eta^2 < .01$ , festzustellen. Auch eine Interaktion zwischen beiden Faktoren wurde nicht beobachtet,  $F(1, 56) = 0.45$ ,  $p = .507$ ,  $\eta^2 < .01$ .

2. *Richtungsschätzung (Richtung Start  $\rightarrow$  Ziel)*: Bei nach wie vor großer Streubreite der Schätzungen in allen vier Gruppen wurde deutlich, dass sowohl die männlichen als auch die weiblichen Probanden in den Placebogruppen die Richtung des Zielpunkts besser einschätzten als die Probanden in den CCK-Gruppen. Es ergaben sich Hinweise auf einen Effekt des Faktors Substanz,  $F(1, 56) = 5.35$ ,  $p = .024$ ,  $\eta^2 = .09$ , allerdings in gegenteiliger Richtung der Hypothesen. Es fanden sich keine Hinweise auf einen Haupteffekt des Faktors Geschlecht,  $F(1, 56) = 0.36$ ,  $p = .552$ ,  $\eta^2 < .01$ , oder eine Interaktion der beiden Faktoren,  $F(1, 56) = 1.70$ ,  $p = .198$ ,  $\eta^2 = .03$ .

### 8.3.2.2 Index für die eingezeichneten Teilstrecken

Aufgrund des Ausschlusskriteriums wurden drei Probanden nicht in die Analyse einbezogen, ein weiblicher Proband aus der CCK-Bedingung, ein männlicher Proband aus der CCK-Bedingung sowie ein weiblicher Proband aus der Placebo-Bedingung. Die zweifaktorielle univariate ANOVA ergab keinen Hinweis auf einen Einfluss der Substanz,  $F(1, 57) = 0.59$ ,  $p = .447$ ,  $\eta^2 = .01$ , oder des Geschlechts,  $F(1, 57) = 1.28$ ,  $p = .262$ ,  $\eta^2 = .02$ , auf die Leistung

beim Einzeichnen der Wegabschnitte. Auch die Interaktion zwischen dem Substanzfaktor und dem Geschlecht unterschritt das  $\alpha$ -Niveau von .05 nicht,  $F(1, 57) = 3.10$ ,  $p = .084$ ,  $\eta^2 = .05$ .

### 8.3.3 Landmarkengedächtnis

#### 8.3.3.1 Landmarkengedächtnis: Freier Abruf

Die p-Werte aller drei zweifaktoriellen ANOVAs wurden nach der Holm-Prozedur  $\alpha$ -adjustiert, da die deskriptive Inspektion der Daten Hinweise auf hypothesenkonforme Ergebnisse lieferte. Tabelle 8.5 enthält die Kennwerte für den freien Abruf der Landmarken in den vier Gruppen.

*Tabelle 8.5*

Landmarkengedächtnis, freier Abruf: Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der vier Gruppen in den einzelnen Variablen.

|                                    | CCK         |             | Placebo     |             |
|------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
|                                    | Frauen      | Männer      | Frauen      | Männer      |
| Landmarken unabhängig von Position | 9.50 (0.86) | 8.27 (0.54) | 9.50 (0.58) | 6.73 (0.54) |
| Landmarken auf korrekter Position  | 5.13 (1.04) | 3.63 (0.55) | 5.38 (0.79) | 2.50 (0.52) |
| Landmarken auf falscher Position   | 4.38 (0.58) | 4.38 (0.54) | 4.13 (0.58) | 3.88 (0.51) |

*Anmerkung:* Je höher der Mittelwert, desto besser die Leistung.

*Freier Abruf – Anzahl erinnerter Landmarken unabhängig von der Position:* Die Daten eines männlichen Probanden aus der Placebo-Gruppe sowie eines männlichen Probanden aus der CCK-Gruppe wurden aufgrund des Ausreißerkriteriums aus der Analyse ausgeschlossen. Sowohl in der CCK-Gruppe als auch in der Placebo-Gruppe erinnerten die weiblichen Probanden mehr Landmarken als die männlichen Probanden,  $F(1, 58) = 9.46$ ,  $p = .003$ ,  $\eta^2 = .14$ . Der Vergleich mit dem durch die Holm-Korrektur vorgegebenen Signifikanzniveau ergab  $p = .003 < \alpha_1 = .006$ , der Haupteffekt war somit signifikant. Die Streubreite der Leistungen war in allen Gruppen gering. Es wurde kein Haupteffekt des Faktors Substanz,  $F(1, 58) = 1.39$ ,  $p =$

.243,  $\eta^2 = .02$ , oder eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren festgestellt,  $F(1, 58) = 1.39$ ,  $p = .243$ ,  $\eta^2 = .02$ .

*Freier Abruf – Anzahl erinnerter Landmarken an korrekter und falscher Position:* Die weiblichen Probanden erinnerten sowohl in der CCK- als auch in der Placebo-Gruppe mehr Landmarken an ihrer korrekten Position als die entsprechenden männlichen Probanden,  $F(1, 60) = 8.36$ ,  $p = .005$ ,  $\eta^2 = .12$ . Der Vergleich mit dem Holm-adjustierten Signifikanzniveau ergab  $p = .005 < \alpha_2 = .006$ . Somit wurde auch dieser Haupteffekt signifikant. Der Abruf der Landmarken an korrekter Position wurde durch die Substanzgabe nicht beeinflusst,  $F(1, 60) = 0.34$ ,  $p = .565$ ,  $\eta^2 < .01$ , und es ergab sich keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(1, 60) = 0.83$ ,  $p = .367$ ,  $\eta^2 = .01$ . Die Inspektion von Tabelle 8.5 veranschaulicht auch, dass alle Gruppen beim Abruf im Mittel etwa gleich viele Objekte der falschen Position im Labyrinth zuordneten. Entsprechend ergaben sich keine Haupteffekte für die Faktoren Geschlecht,  $F(1, 60) = 0.06$ ,  $p = .815$ ,  $\eta^2 < .01$ , und Substanz,  $F(1, 60) = 0.50$ ,  $p = .485$ ,  $\eta^2 < .01$ , und es bestand keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(1, 60) = 0.06$ ,  $p = .815$ ,  $\eta^2 < .01$ .

### 8.3.3.2 Landmarkengedächtnis: Wiedererkennung

Die MANOVA ergab weder einen Haupteffekt für den Faktor Substanz,  $F(2, 59) = 0.76$ ,  $p = .473$ ,  $\eta^2 = .03$ , Pillais Spur = .03, noch für den Faktor Geschlecht,  $F(2, 59) = 2.08$ ,  $p = .134$ ,  $\eta^2 = .07$ , Pillais Spur = .07. Es ergaben sich keine Hinweise für eine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(2, 59) = 2.08$ ,  $p = .134$ ,  $\eta^2 = .07$ , Pillais Spur = .07. Tabelle 8.6 können die Kennwerte der Wiedererkennungsmaße in den vier Gruppen entnommen werden.

*Tabelle 8.6*

Landmarkengedächtnis, Wiedererkennung: Mittelwerte und Standardfehler (in Klammern) der vier Gruppen in den Diskriminationsparametern.

|                            | CCK        |            | Placebo    |            |
|----------------------------|------------|------------|------------|------------|
|                            | Frauen     | Männer     | Frauen     | Männer     |
| Sensitivitätsindex $P_r^a$ | .84 (0.03) | .81 (0.03) | .86 (0.02) | .77 (0.03) |
| Biasindex $B_r^b$          | .53 (0.06) | .55 (0.05) | .49 (0.04) | .48 (0.07) |

<sup>a</sup> Werte zwischen 0 und 1 möglich. Je näher an 1, desto besser die Diskriminationsleistung zwischen alten und neuen Stimuli. <sup>b</sup> Werte zwischen 0 und 1 möglich.  $B_r = .5$ : „neutraler Bias“;  $B_r > .5$ : liberaler Bias;  $B_r < .5$ : konservativer Bias.



Insgesamt zeigte sich eine hohe Wiedererkennungslleistung in allen Gruppen. Die weiblichen Probanden in beiden Bedingungen erreichten jeweils etwas höhere Sensitivitäten als die männlichen Probanden, der Effekt wurde allerdings nicht signifikant,  $F(1, 60) = 3.68$ ,  $p = .060$ ,  $\eta^2 = .06$ . Ein Effekt des Faktors Substanz,  $F(1, 60) = 0.13$ ,  $p = .717$ ,  $\eta^2 < .01$ , oder eine Interaktion zwischen beiden Faktoren,  $F(1, 60) = 0.92$ ,  $p = .340$ ,  $\eta^2 = .02$ , konnte für den Sensitivitätsindex nicht festgestellt werden. Die Biasindices aller vier Gruppen lagen nah beieinander, wobei die Mittelwerte aller Gruppen Werte um .5 annahmen. Somit kann davon ausgegangen werden, dass die Diskriminationsleistung der Probanden kaum durch Ratetendenzen beeinflusst waren. Es ergaben sich für den Biasindex keine Haupteffekte der Faktoren Substanz,  $F(1, 60) = 0.92$ ,  $p = .340$ ,  $\eta^2 = .02$ , oder Geschlecht,  $F(1, 60) < 0.01$ ,  $p = .970$ ,  $\eta^2 < .01$ , und keine Interaktion zwischen den beiden Faktoren,  $F(1, 60) = 0.06$ ,  $p = .806$ ,  $\eta^2 < .01$ .

#### 8.3.4 Post-hoc-Analyse: Korrelationen der Maße für das Landmarkengedächtnis mit denen für das Routengedächtnis

Dieser Abschnitt bezieht sich auf Überlegungen, die sich erst bei der Interpretation der vorliegenden Resultate ergaben. Diese sind nicht Teil der ursprünglichen Fragestellung, sondern sie dienen dem weiteren Verständnis der in diesem Experiment gefundenen Geschlechtsunterschiede. Es wurden post-hoc-Korrelationen zwischen den Maßen des freien Landmarkenabrufs und den Maßen für das Routengedächtnis errechnet, jeweils getrennt für weibliche und männliche Probanden. Ein p-Wert unter .05 wurde als Hinweis für das Vorliegen eines Effekts gewertet. Die unterschiedlichen Größen der für die Korrelationsberechnung herangezogenen Stichproben in den Tabellenzellen resultieren aus dem Ausschlusskriterium von  $\geq 2$  SD beziehungsweise  $\leq 2$  SD.

Bei der Durchquerung des Labyrinths vom Start in Richtung Ziel waren bei den Frauen die gelaufene Zeit auf dem falschen Weg, die Strecke auf dem falschen Weg und die Anzahl der Wechsel sowohl mit der Anzahl erinnerter Landmarken unabhängig von der korrekten Position als auch auf der korrekten Position negativ korreliert, alle  $p \leq .05$ . Die stärkste negative Korrelation ergab sich zwischen der Anzahl der Wechsel und der Anzahl erinnerter Landmarken unabhängig von der Position. Tabelle 8.7 illustriert diese Zusammenhänge.

Tabelle 8.7

Korrelationen zwischen freiem Landmarkenabruf und Routengedächtnis (Richtung Start → Ziel) für die weiblichen Probanden.

|                                    |          | Zeit auf korrektem Weg | Zeit auf falschem Weg | Strecke auf korrektem Weg | Strecke auf falschem Weg | Anzahl der Wechsel |
|------------------------------------|----------|------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Landmarken unabhängig von Position | <i>r</i> | -.31                   | -.46                  | -.23                      | -.62                     | -.71               |
|                                    | <i>p</i> | .089                   | <b>.012</b>           | .229                      | <b>.001</b>              | <b>&lt; .001</b>   |
|                                    | <i>n</i> | 31                     | 29                    | 29                        | 27                       | 31                 |
| Landmarken auf korrekter Position  | <i>r</i> | -.10                   | -.44                  | -.13                      | -.58                     | -.60               |
|                                    | <i>p</i> | .579                   | <b>.018</b>           | .498                      | <b>.002</b>              | <b>&lt; .001</b>   |
|                                    | <i>n</i> | 31                     | 29                    | 29                        | 27                       | 31                 |
| Landmarken auf falscher Position   | <i>r</i> | -.22                   | .14                   | -.08                      | .19                      | .07                |
|                                    | <i>p</i> | .235                   | .460                  | .684                      | .349                     | .713               |
|                                    | <i>n</i> | 31                     | 29                    | 29                        | 27                       | 31                 |

Anmerkung: Hervorhebungen bei allen p-Werten  $\leq .05$ .

Aus Tabelle 8.8 wird ersichtlich, dass die entsprechenden Korrelationen bei den männlichen Probanden wesentlich schwächer ausfielen. Alle p-Werte der Korrelationen lagen hier weit über .05.

*Tabelle 8.8*

Korrelationen zwischen freiem Landmarkenabruf und Routengedächtnis (Richtung Start → Ziel) für die männlichen Probanden.

|                                    |          | Zeit auf korrektem Weg | Zeit auf falschem Weg | Strecke auf korrektem Weg | Strecke auf falschem Weg | Anzahl der Wechsel |
|------------------------------------|----------|------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Landmarken unabhängig von Position | <i>r</i> | -.11                   | -.18                  | -.10                      | -.17                     | -.18               |
|                                    | <i>p</i> | .593                   | .350                  | .603                      | .376                     | .349               |
|                                    | <i>n</i> | 28                     | 28                    | 30                        | 28                       | 29                 |
| Landmarken auf korrekter Position  | <i>r</i> | -.26                   | .01                   | -.07                      | .02                      | -.10               |
|                                    | <i>p</i> | .171                   | .969                  | .707                      | .922                     | .601               |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 30                    | 31                        | 30                       | 30                 |
| Landmarken auf falscher Position   | <i>r</i> | .13                    | -.13                  | -.02                      | -.13                     | -.06               |
|                                    | <i>p</i> | .497                   | .494                  | .915                      | .499                     | .752               |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 30                    | 31                        | 30                       | 30                 |

Bei der Durchquerung des Labyrinths vom Ziel in Richtung Start ergaben sich bei den weiblichen Probanden erneut negative Korrelationen zwischen den Landmarkenmaßen und den Maßen des Routengedächtnisses mit einem p-Wert unter .05. Diesmal zeigten sich diese auch zwischen der Anzahl korrekt erinnelter Landmarken unabhängig von der Position und auf korrekter Position und der gelaufenen Zeit auf dem korrekten Weg. Die entsprechenden Korrekationskoeffizienten können Tabelle 8.9 entnommen werden.

Tabelle 8.9

Korrelationen zwischen freiem Landmarkenabruf und Routengedächtnis (Richtung Ziel → Start) für die weiblichen Probanden.

|                                    |          | Zeit auf korrektem Weg | Zeit auf falschem Weg | Strecke auf korrektem Weg | Strecke auf falschem Weg | Anzahl der Wechsel |
|------------------------------------|----------|------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Landmarken unabhängig von Position | <i>r</i> | -.58                   | -.53                  | -.18                      | -.52                     | -.71               |
|                                    | <i>p</i> | <b>.001</b>            | <b>.002</b>           | .347                      | <b>.003</b>              | <b>&lt; .001</b>   |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 31                    | 31                        | 31                       | 31                 |
| Landmarken auf korrekter Position  | <i>r</i> | -.50                   | -.36                  | -.20                      | -.35                     | -.65               |
|                                    | <i>p</i> | <b>.005</b>            | <b>.047</b>           | .286                      | .057                     | <b>&lt; .001</b>   |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 31                    | 31                        | 31                       | 31                 |
| Landmarken auf falscher Position   | <i>r</i> | .09                    | -.05                  | .10                       | -.06                     | .15                |
|                                    | <i>p</i> | .650                   | .780                  | .580                      | .743                     | .436               |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 31                    | 31                        | 31                       | 31                 |

Anmerkung: Hervorhebungen bei allen p-Werten  $\leq .05$ .

Im Gegensatz zur Durchquerung des Labyrinths vom Start in Richtung Ziel ergaben sich bei den männlichen Probanden in umgekehrter Richtung zwischen allen Maßen des Routengedächtnisses und den erinnerten Landmarken unabhängig von der Position und auf korrekter Position negative Korrelationen, die allesamt p-Werte unter .05 erreichten. Dies ist Tabelle 8.10 zu entnehmen.

*Tabelle 8.10*

Korrelationen zwischen freiem Landmarkenabruf und Routengedächtnis (Richtung Ziel → Start) für die männlichen Probanden.

|                                    |          | Zeit auf korrektem Weg | Zeit auf falschem Weg | Strecke auf korrektem Weg | Strecke auf falschem Weg | Anzahl der Wechsel |
|------------------------------------|----------|------------------------|-----------------------|---------------------------|--------------------------|--------------------|
| Landmarken unabhängig von Position | <i>r</i> | -.53                   | -.39                  | -.58                      | -.39                     | -.49               |
|                                    | <i>p</i> | <b>.003</b>            | <b>.039</b>           | <b>.001</b>               | <b>.039</b>              | <b>.007</b>        |
|                                    | <i>n</i> | 28                     | 28                    | 28                        | 28                       | 28                 |
| Landmarken auf korrekter Position  | <i>r</i> | -.52                   | -.52                  | -.55                      | -.51                     | -.54               |
|                                    | <i>p</i> | <b>.003</b>            | <b>.003</b>           | <b>.001</b>               | <b>.004</b>              | <b>.002</b>        |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 30                    | 30                        | 30                       | 30                 |
| Landmarken auf falscher Position   | <i>r</i> | -.07                   | .02                   | -.09                      | .02                      | .03                |
|                                    | <i>p</i> | .705                   | .906                  | .632                      | .899                     | .869               |
|                                    | <i>n</i> | 30                     | 30                    | 30                        | 30                       | 30                 |

*Anmerkung:* Hervorhebungen bei allen p-Werten  $\leq .05$ .

## 8.4 Diskussion

Ziel des vorliegenden Experiments war die Untersuchung des Effekts von Cholecystokinin und des Geschlechts der Probanden auf Variablen des räumlichen Gedächtnisses und der Navigation. Entgegen den Erwartungen ergaben sich kaum Anhaltspunkte für eine verbessernde Wirkung des Neuropeptids auf räumliches Gedächtnis. Auch der postulierte stärkere Benefit weiblicher Probanden nach CCK-Applikation ließ sich nicht nachweisen. Im Einklang mit den Hypothesen erinnerten weibliche Probanden mehr Landmarken als männliche Probanden. Entgegen den Hypothesen deutete sich auch ein besseres Routengedächtnis bei den Frauen an. Es zeigte sich keine Überlegenheit der männlichen Probanden in den erfassten Parametern des Überblickswissens. Im Folgenden werden die Ergebnisse zunächst

im Hinblick auf die Wirkung des CCK diskutiert, danach im Hinblick auf das Geschlecht der Probanden. Eine Vertiefung der Diskussion erfolgt in der Abschlusss Diskussion (Abschnitt 9).

Die vorliegenden Daten enthalten lediglich zwei Hinweise auf einen Einfluss von CCK auf räumliches Gedächtnis und Navigation, und diese müssen aus statistischen Gründen mit großer Vorsicht interpretiert werden. Zum einen deutete sich an, dass Probanden, denen CCK verabreicht wurde, eine schlechtere Leistung bei den Winkelschätzungen erbrachten als Probanden der Placebo-Bedingungen – die Differenz zur Idealschätzung fiel entsprechend deutlich höher aus. Der Unterschied fand sich insbesondere bei den Schätzungen vom Start in Richtung Ziel. Diese Befunde stehen nicht im Einklang mit dem Großteil der tierexperimentellen Literatur, die verbessernde Effekte des Neuropeptids auf Parameter des räumlichen Gedächtnisses nahe legt (vgl. Abschnitt 2.3.3). Allerdings sind die Winkelschätzungen in der vorliegenden Konzeption dem Überblickswissen zugeordnet, und die Art der Testung ist recht weit von den Erfassungsmöglichkeiten im Tierexperiment entfernt. Die Winkelschätzungen sind wahrscheinlich die Variablen, die die geringste Vergleichbarkeit mit dem tierexperimentellen Vorgehen aufweisen. Möglicherweise ist die Idee einer generellen Verbesserung aller Parameter des räumlichen Gedächtnisses nach CCK-Applikation nicht zulässig. Bereits in Abschnitt 3.2 wurde beschrieben, dass ganz verschiedene Aspekte den Konstrukten *Raumkognition* und *räumliches Gedächtnis* zugeordnet werden können. Somit könnte sich die Verabreichung von CCK durchaus differentiell auf unterschiedliche Aspekte des räumlichen Gedächtnisses auswirken. Die MANOVA mit den beiden Winkelschätzungen verfehlte allerdings knapp das erforderliche Signifikanzniveau. Zudem deuteten die Daten in die Gegenrichtung der aufgestellten Hypothesen, der Effekt der post-hoc-ANOVAs kann somit nicht als signifikant bezeichnet werden. Die aufgeführten Überlegungen bedürfen daher weiterer empirischer Untermauerung.

Zum zweiten benötigten die weiblichen Probanden in der CCK-Bedingung beim Erinnern des Wegs vom Start in Richtung Ziel weniger Zeit und eine kürzere Wegstrecke auf dem falschen Weg als die Probanden der anderen Gruppen. Diese Interaktion erinnert an die wiederholt gezeigten stärkeren Vergrößerungen des P3-Komplexes nach CCK-Applikation bei weiblichen Probanden (Abschnitt 2.4.2). In den entsprechenden Arbeiten wurde die Vermutung geäußert, dass die Effekte der CCK-Applikation auf die Informationsverarbeitung von Frauen noch stärker sein könnten als die Effekte bei Männern. Allerdings muss auch hier einschränkend festgestellt werden, dass weder die MANCOVA für die entsprechende Interaktion von Substanz und Geschlecht noch die Einzelvergleiche post-hoc signifikant waren. Insofern kann man auch hier nicht von einem klaren Effekt sprechen, der frühere Befunde erhärtet. Das Ausbleiben von Effekten des Neuropeptids in der vorliegenden Studie wird möglicher-

weise durch eine fehlende oder zu geringe Aktivierung zentralnervöser CCKerger Strukturen bedingt, für die ursächlich verschiedene Aspekte des gewählten Paradigmas verantwortlich sein könnten. Auf diese Idee soll in der Abschlussdiskussion (Abschnitt 9.2) ausführlich eingegangen werden.

Die Ergebnisse zum Geschlechtseffektor waren insgesamt deutlicher und sollen Schwerpunkt der restlichen Diskussion sein. Der klarste Effekt, der auch im Einklang mit den Hypothesen steht, trat beim freien Abruf der Landmarken zutage. Frauen konnten sich besser an die Landmarken auf dem korrekten Weg im Labyrinth erinnern als Männer. Dies galt insbesondere für die Landmarken an ihrer korrekten Position. Der Geschlechtseffektor für die Landmarken unabhängig von der Position war ausschließlich auf die bessere Erinnerungsleistung weiblicher Probanden für Objekte an korrekter Position zurückzuführen. Das Ergebnis steht im Einklang mit Befunden aus der Literatur (Abschnitt 3.2.3). Allerdings existieren bisher nur sehr wenige Befunde, die ein besseres Landmarkengedächtnis beim freien Abruf in einem virtuellen Labyrinth zeigen konnten (Chabanne et al., 2004; Osmann & Wiedenbauer, 2004). Die MANOVA der Landmarken-Wiedererkennung erbrachte kein signifikantes Ergebnis. Der Sensitivitätsindex  $P_r$  der weiblichen Probanden lag etwas höher als der der männlichen Probanden, das Ergebnis deutet somit in die gleiche Richtung wie die Befunde zum freien Abruf. Die Biasindizes  $B_r$  ergaben keinen Hinweis auf eine bestimmte Ratetendenz. Das Ergebnis verdeutlicht den geringeren Schwierigkeitsgrad dieser Aufgabe im Vergleich zum freien Abruf. Zugleich liefert es eine Bestätigung dafür, dass sowohl die männlichen als auch die weiblichen Probanden die Gegenstände auf dem korrekten Weg offensichtlich gut verarbeitet haben. Der „Landmarkenvorteil“ der weiblichen Probanden ist also wahrscheinlich nicht auf bessere Aufmerksamkeit oder Wahrnehmung in dieser Gruppe zurückzuführen. Methodenkritisch lässt sich anmerken, dass den Probanden das Stimulusmaterial bei der Wiedererkennung in Form einer Wortliste vorgelegt wurde und nicht in Form gegenständlicher Bilder. Es kann dabei nicht ganz ausgeschlossen werden, dass die Probanden während der Wiedererkennung auf eine andere (verbale) Form der Repräsentation zurückgriffen als im Labyrinth. Dies sollte in weiteren Experimenten berücksichtigt werden.

Es überrascht zunächst, dass die weiblichen Probanden beim Finden des Wegs vom Start in Richtung Ziel den männlichen Probanden überlegen waren, trotz eines klaren Übungsvorteils männlicher Probanden bei der Benutzung des Joysticks. Anders ausgedrückt wiesen weibliche Probanden ein besseres Routengedächtnis auf als männliche Probanden. Dieser Effekt war insbesondere auf dem falschen Weg stark ausgeprägt. Die Frauen legten hier kürzere Strecken zurück und benötigten weniger Zeit als die Männer. Zudem wechselten sie seltener vom richtigen auf den falschen Weg. Diese Ergebnisse müssen allerdings mit Vorsicht inter-

pretiert werden. Zwar war die MANCOVA bezogen auf den Faktor Geschlecht signifikant. Die anschließenden Einzelvergleiche zeigten aber, dass der Effekt im Gegensatz zu den Hypothesen stand, da ja eine Überlegenheit der männlichen Probanden in diesen Maßen zum Routengedächtnis vorhergesagt worden war. Die MANCOVA für die Maße des Routengedächtnisses vom Ziel in Richtung Start wurde nicht signifikant. Erneut zeigte sich aber ein Vorteil der weiblichen Probanden bei den Einzelvergleichen, wenngleich nicht mehr ganz so deutlich wie im vorherigen Durchgang: Die Frauen waren schneller und benötigten eine kürzere Strecke auf dem korrekten Weg zum Startpunkt. Zudem wechselten sie seltener vom korrekten auf den falschen Weg. Auch hier wird darauf hingewiesen, dass eigentlich eine bessere Performanz der männlichen Probanden in diesen Maßen vorhergesagt worden war und die Ergebnisse somit als Hinweis auf einen Effekt interpretiert werden.

Es stellt sich die Frage, ob die Überlegenheit weiblicher Probanden im Landmarkengedächtnis im Zusammenhang mit ihren besseren Leistungen im Routengedächtnis steht. Um dieser Idee nachzugehen, wurden post-hoc-Korrelationen zwischen den Landmarkenparametern und den Routenparametern errechnet, jeweils getrennt für männliche und weibliche Probanden (vgl. Abschnitt 8.3.4). Der freie Landmarkenabruf der Frauen stand bei der Durchquerung des Labyrinths vom Start in Richtung Ziel ausschließlich mit dem Navigationsverhalten auf dem falschen Weg in Zusammenhang. Interessanterweise ergaben sich hier keine hohen Korrelationen zwischen den Landmarkenparametern und der Zeit beziehungsweise der Strecke auf dem korrekten Weg, obwohl sich ja der freie Abruf der Landmarken auf Landmarken auf dem korrekten Weg bezog. In diesen Parametern des Routengedächtnisses unterschieden sich weibliche Probanden zudem kaum von männlichen Probanden. Es kann spekuliert werden, dass sich weibliche Probanden nach dem Abweichen vom korrekten Weg schneller an die bereits gesehenen Landmarken auf dem korrekten Weg erinnerten und sie sich daraufhin auch schneller zum Umkehren entschlossen. Zudem wäre denkbar, dass eine bessere Gedächtnisrepräsentation der Landmarken des korrekten Wegs die Diskrimination von zum falschen Weg gehörenden Landmarken erleichterte und somit eine schnellere Rückkehr zum korrekten Weg ermöglichte. Wie die Korrelationen weiterhin zeigen, gab es beim Durchqueren des Labyrinths vom Start in Richtung Ziel bei den männlichen Probanden keine Hinweise auf einen bedeutsamen Zusammenhang zwischen den Kennwerten des Routengedächtnisses und des Landmarkengedächtnisses. Das könnte bedeuten, dass die männlichen Probanden in diesem Durchgang keine landmarkenbasierte Strategie für ihr weiteres Navigationsverhalten nutzten. Interessanterweise schien sich dies bei der Navigation vom Ziel in Richtung Start zu ändern. Die Korrelationsdaten für diesen Durchgang zeigen sowohl für Frauen als auch für Männer nahezu durchweg negative Korrelationen zwischen Parametern des Routengedächtnisses und der korrekt erinnerten Landmarken unabhängig von der



Position und auf der korrekten Position. Teilweise fielen die Korrelationen hier bei den Männern noch deutlicher aus als bei den Frauen. Es könnte sein, dass die männlichen Probanden in diesem Durchgang einen Strategiewechsel vollzogen, möglicherweise von einem stärker geometriebezogenen Vorgehen hin zu einem landmarkenbasierten Vorgehen. Selbst wenn das der Fall gewesen wäre – die Daten legen nahe, dass die männlichen Probanden davon bei der Navigation in Richtung Start nicht profitierten.

Es ist nicht ganz klar, wieso sich die bessere Routenperformanz der weiblichen Probanden bei der Durchquerung des Labyrinths in Richtung Start auf dem korrekten Weg manifestierte und nicht, wie im Durchgang vorher, auf dem falschen Weg. Augenscheinlich hat die Durchquerung in Richtung Start eine höhere Schwierigkeit als die Durchquerung in Richtung Ziel. Es ist denkbar, dass Abweichungen vom korrekten Weg hier mit einem stärkeren Orientierungsverlust einhergingen als im ersten Abrufdurchgang. Dafür sprechen auch die höheren Mittelwerte der Frauen bei den Kennwerten des falschen Wegs im Vergleich zum vorherigen Durchgang. Deskriptiv wiesen die Frauen auf dem falschen Weg bei der Durchquerung in Richtung Ziel sogar höhere Einbußen auf als die Männer im Verhältnis zum Durchgang vorher. Die Verortung der eigenen Person in Bezug zu externen Hinweisreizen wie Landmarken funktioniert unter solchen erschwerten Bedingungen möglicherweise nur noch auf „bekanntem Terrain“. Es kann sein, dass gerade unter solchen schwierigen Bedingungen (fehlende Orientierung in fremder Umgebung) eine stärkere Fähigkeit zur mentalen Rotation gefordert ist, um wieder in die richtige Umgebung zu gelangen. Wie in Abschnitt 3.2.3 geschildert, schneiden Frauen bei entsprechenden Aufgabentypen im Mittel schlechter ab als Männer. Dies könnte die höheren Leistungseinbußen der Frauen im Vergleich zu den Männern auf dem falschen Weg erklären. In eine ähnliche Richtung gehen auch Überlegungen von Coluccia und Louse (2004). Die Autoren stellen die Hypothese auf, dass Frauen in räumlichen Orientierungsaufgaben immer dann stärker beeinträchtigt werden als Männer, wenn die Aufgaben besonders schwierig werden und hohe Anforderungen an das visuell-räumliche Arbeitsgedächtnis stellen. Selbst wenn diese Interpretationsansätze zutreffen – sie erklären nicht, warum die postulierte Rotations- und Arbeitsgedächtnisüberlegenheit den männlichen Probanden nicht so stark „zum Vorteil“ gereichte, dass ihre Leistung im Routengedächtnis in diesem Durchgang die der weiblichen Probanden erreichen oder übertreffen konnte.

Das Geschlecht hatte keinerlei Einfluss auf die Parameter des Überblickswissens, also weder auf die Winkelschätzungen noch auf das Einzeichnen korrekter und inkorrektur Teilstücke des Labyrinths. Erstens kann es sein, dass die Zeit, die die Probanden im Labyrinth verbrachten, nicht für die Bildung von Überblickswissen ausreichte; laut Siegel und White (1975) soll sich diese Komponente auf dem Weg zur räumlichen Repräsentation zuletzt entwickeln.

Zweitens navigierten die Probanden insgesamt durch sehr unterschiedliche Teile des Labyrinths, mit entsprechend unterschiedlichen Landmarken auf dem falschen Weg. Drittens wurden die Probanden von einer (systematischen) freien Exploration abgehalten. Es ist somit möglich, dass diese Faktoren zu hinderlich für die Probanden waren, um wirklich eine Gesamtrepräsentation zu bilden. In zukünftigen Studien müsste dieser Aspekt stärker berücksichtigt werden.

## 9. Gesamtdiskussion

Im Folgenden werden die Ergebnisse der drei Experimente weiterführend diskutiert. Zunächst erfolgt eine Betrachtung der ersten beiden Experimente (Abschnitt 9.1), danach des dritten Experiments (Abschnitt 9.2). Nach einem kurzen Vergleich aller drei Experimente (Abschnitt 9.3) werden abschließend die Kernpunkte der vorliegenden Arbeit skizzenartig zusammengefasst, und es werden Forschungsperspektiven aufgezeigt, die sich daraus ableiten lassen (Abschnitt 9.4).

### 9.1 Wirkungen von CCK auf kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse

In den ersten beiden Experimenten wurde die Wirkung von CCK auf kontrollierte, abrufbasierte und automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse untersucht. Die Erfassung der Gedächtnisprozesse erfolgte mit einer Variante der Prozessdissoziationsprozedur für Wiedererkennungsurteile (Jacoby, 1991), die Parametererstellung und die Auswertung mittels multinomialer Modellierung (Buchner et al., 1995). Das wichtigste Ergebnis des ersten Experiments war die Reduktion des Parameters für kontrollierte, abrufbasierte Gedächtnisprozesse, wenn CCK post-trial, also unmittelbar nach dem Lernen, verabreicht wurde und somit auf die Konsolidierung des Gedächtnismaterials wirken konnte. Experiment 2 erbrachte eine Erhöhung des Parameters für automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse, wenn die CCK-Applikation vor dem Lernen erfolgte. Hier wurde eine Wirkung des Neuropeptids auf die Enkodierungsphase angenommen. Die CCK-Gabe führte hier auch zu einer starken Reduktion des Rateparameters in der Exklusionsbedingung. In beiden Experimenten konnten die erhobenen behavioralen, physiologischen und subjektiven Kontrollvariablen als Moderatoren für die Gedächtniseffekte ausgeschlossen werden, da ihre Werte sich nicht zwischen CCK- und Placebo-Gruppe unterschieden.

Wenn das Antwortverhalten während der Wiedererkennung unter kognitiver Kontrolle ist, sollten Probanden den Testinstruktionen so Folge leisten können, dass auf Items mit unterschiedlicher Klassenzugehörigkeit differentiell reagiert werden kann (Jacoby & Kelley, 1992; Kelley & Jacoby, 2000). Ein hohes Ausmaß kognitiver Kontrolle führt demnach in der Inklusionsbedingung zu einer hohen Wahrscheinlichkeit einer „alt“-Antwort auf Items aus Phase 1. In der Exklusionsbedingung hingegen bedeutet starke kognitive Kontrolle eine hohe Wahrscheinlichkeit einer „neu“-Antwort auf Items aus Phase 1, also letztlich eines Verhaltens entgegen der natürlichen Reaktionstendenz. Die Reduktion des kontrollierten Gedächtnisparameters in Experiment 1 nach CCK-Gabe kann demnach als Reduktion oder Verschlechterung

rung kognitiver Kontrolle bei der Gedächtnisprozessierung verstanden werden, die durch das Neuropeptid ausgelöst wurde.

Die Selektion von Verhaltensalternativen sollte bei der automatischen Gedächtnisprozessierung keine Rolle spielen. Automatische Gedächtnisprozesse sollten zu „alt“-Antworten auf Items aus Phase 1 führen, unabhängig davon, ob diese laut Instruktion auch als „alt“ bezeichnet werden müssen (wie in der Inklusionsbedingung) oder als „neu“ (wie in der Exklusionsbedingung). Die Erhöhung des Familiaritätsparameters durch das CCK im 2. Experiment kann in diesem Sinne verstanden werden: einer Verbesserung von Gedächtnisprozessen, die nicht unter der Kontrolle der Instruktionen stehen.

Im ersten Experiment wirkte sich die post-trial-Gabe von CCK vor der Konsolidierung auf den kontrollierten Gedächtnisparameter aus, während die Werte des Familiaritätsparameters in CCK- und Placebo-Gruppe konstant und vergleichbar blieben. Im zweiten Experiment wirkte sich die pre-trial-Verabreichung von CCK auf den Familiaritätsparameter aus, während die Werte für den kontrollierten Gedächtnisparameter sowohl in der CCK- als auch in der Placebo-Gruppe konstant und vergleichbar blieben. Die Ergebnisse beider Studien zusammengekommen können somit im Sinne einer doppelten Dissoziation (Hintzman, 1990; Shallice, 1988) verstanden und interpretiert werden: Eine einfache Dissoziation liegt dann vor, wenn sich eine experimentelle Manipulation  $M_1$  (hier: CCK post trial) auf die Leistung bei Aufgabe beziehungsweise Prozess  $A_1$  (hier: Parameter  $c$ ) nicht aber bei Aufgabe beziehungsweise Prozess  $A_2$  (hier: Parameter  $a$ ) auswirkt. Bei einer doppelten Dissoziation wirkt sich zusätzlich eine zweite experimentelle Manipulation  $M_2$  (hier: CCK pre-trial) auf die Leistung bei  $A_2$ , nicht aber bei  $A_1$  aus. Wie ist diese doppelte Dissoziation erklärbar? Im Folgenden wird zunächst eine Interpretation im Sinne der Theorie der Enkodierungsspezifität beziehungsweise der Theorie zustandsabhängiger Abrufprozesse vorgenommen. Eine weitere, kompatible Interpretation bezieht sich auf potentielle distinkte neuronale Systeme, die in den beiden Experimenten aktiviert wurden. Sie wird im Anschluss ausgeführt.

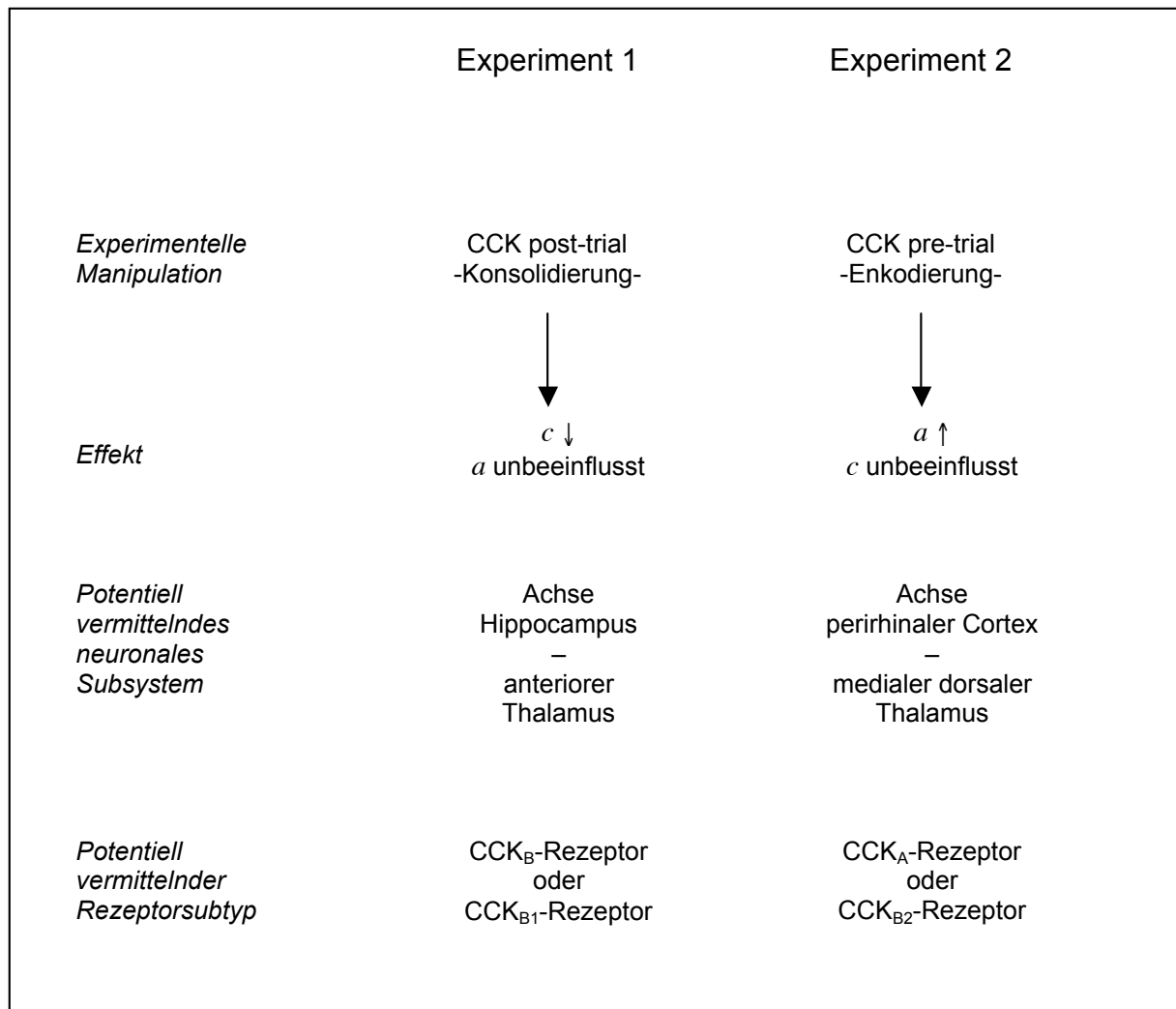
Die Theorie der Enkodierungsspezifität (Tulving, 1972, 1983) besagt, dass die Erinnerungswahrscheinlichkeit umso höher ist, je ähnlicher die (assoziierten) Eigenschaften der Information zum Zeitpunkt der Enkodierung denen der Information zum Zeitpunkt des Abrufs sind. Dieser Informationskontext kann sich sowohl aus Faktoren außerhalb der Person (Review bei Smith & Vela, 2001) als auch innerhalb der Person (Reviews bei Eich, 1980, 1995) zusammensetzen; im letztgenannten Fall spricht man auch von der Zustandsabhängigkeit des Gedächtnisses. So ist bekannt, dass Veränderungen des internen Zustands einer Person nach Einnahme von Drogen wie Alkohol, Barbituraten oder Nikotin, das Gedächtnis gemäß

dieser Theorie beeinflussen können. Wenn Material „unter Drogen“ gelernt wurde, wird es häufig weniger effizient in einem drogenfreien als in einem Zustand mit Drogen abgerufen, insbesondere bei freier Reproduktion in Abwesenheit zusätzlicher Hinweisreize (Eich, 1980). Es ist denkbar, dass die beobachteten CCK-Effekte in den ersten beiden Experimenten ebenfalls im Rahmen dieser Theorie erklärt werden können – dies gilt zumindest für die kontrollierten, abrufbasierten Gedächtnisprozesse. Während in Experiment 1 der innere Zustand in der Placebo-Gruppe während Lernen und Abruf der Wörter identisch war (Lernen: ohne Substanz – Abruf: ohne Substanz) unterschied sich der interne Zustand in der CCK-Gruppe in diesen Phasen (Lernen: ohne Substanz – Abruf: CCK). Dies schlug sich in einer Verschlechterung abrufbasierter Gedächtnisprozesse nieder, was man gemäß den oben genannten Annahmen auch erwarten würde. Im zweiten Experiment hingegen lagen Enkodierung und Abruf zeitlich sehr nahe beieinander, und CCK war zu beiden Zeitpunkten bereits im Gehirn verfügbar. Sowohl in der CCK- als auch der Placebo-Gruppe waren somit die internen Zustände während Enkodierung und Abruf kongruent. Diese Zustandskongruenz könnte erklären, warum sich im zweiten Experiment eben kein Effekt auf die kontrollierten, abrufbasierten Gedächtnisprozesse ergab. Der Einfluss des Neuropeptids auf die automatischen, familiaritätsbasierten Gedächtnisprozesse in Experiment 2 ist damit allerdings noch nicht erklärt. Möglicherweise gilt die Abhängigkeit von Veränderungen des internen Zustands eher für den kontrollierten, abrufbasierten Gedächtnisparameter. Eine solche Sichtweise wird durch andere Befunde unterstützt, die eine Zustandsabhängigkeit bei Alkohol klarer für explizite als für implizite Gedächtnismaße nachweisen konnten (vgl. Duka, Weissenborn, & Dienes, 2001).

Diese prozessorientierte Sichtweise auf die Ergebnisse der ersten beiden Experimente wird nun erweitert um einen systemorientierten Erklärungsansatz, der auch die Reduktion des automatischen, familiaritätsbasierten Parameters einschließt. In Abschnitt 3.1.6 wurde die Theorie von Aggleton und Brown (1999) beziehungsweise Brown und Aggleton (2001) sowie die darauf Bezug nehmende Forschung beschrieben, aus denen sich Hinweise auf distinkte neuronale Systeme für kontrollierte, abrufbasierte Gedächtnisprozesse (Achse Hippocampus – anteriorer Thalamus) und automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse (Achse perirhinaler Cortex des Temporallappens – medialer dorsaler Kern des Thalamus) ergeben. Es ist möglich, dass an der Reduktion kontrollierter Gedächtnisprozesse in Experiment 1 stärker CCK-haltige Neurone und CCK-Rezeptoren der Hippocampusachse beteiligt waren. Für eine Beteiligung dieses funktionellen Systems spricht insbesondere auch, dass der Prozess der Konsolidierung, auf dessen Erfassung die CCK-Verabreichung im ersten Experiment ausgerichtet war, stark von der Funktion des Hippocampus abhängig ist (Dudai, 2004; McGaugh, 2000). Die Erhöhung des automatischen Gedächtnisparameters in Experiment 2

könnte hingegen eher mit CCK-haltigen Neuronen und CCK-Rezeptoren im perirhinalen System assoziiert sein. In dieser Studie sollte CCK auf Enkodierungsprozesse wirken, und Konsolidierungsprozesse wurden durch das Versuchsdesign minimiert, weshalb möglicherweise dem hippocampalen System hier nicht so eine bedeutende Rolle zukam. Die dargestellten Hypothesen stehen im Einklang mit der Literatur zur Lokalisation des Neuropeptids; sowohl im menschlichen Hippocampus (Lotstra & Vanderhaeghen, 1987) als auch im perirhinalen Cortex (Innis et al., 1979) finden sich CCK und seine Rezeptoren in hoher Konzentration. Die physiologischen Grundlagen für das Zustandekommen der doppelten Dissoziation sind somit prinzipiell gegeben. Abbildung 9.1 illustriert diese Ausführungen.

Es ist derzeit noch nicht bekannt, welche CCK-Rezeptoren am Zustandekommen der Effekte in den Experimenten 1 und 2 beteiligt sind. Wie in den Abschnitten 2.3.2 und 2.3.3 verdeutlicht, wurden die CCK-Rezeptorsubtypen aufgrund tierexperimenteller Ergebnisse mit Gedächtnisverbesserungen und -verschlechterungen in Zusammenhang gebracht. In früheren Studien wurde die Hypothese einer gedächtnisverbessernden Funktion der CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren und einer gedächtnisinhibierenden Funktion der CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren propagiert (Lemaire et al., 1992, 1994; Lemaire, Böhme, et al., 1994), wohingegen spätere Studien eine entsprechende funktionelle Aufteilung zwischen CCK<sub>B2</sub>-Rezeptoren und CCK<sub>B1</sub>-Rezeptoren vermuteten (etwa Léna et al., 1999). Angesichts der vorliegenden Ergebnisse wäre es attraktiv, ein Überwiegen jeweils eines Rezeptorsubtyps in jedem der beschriebenen neuronalen Subsysteme für kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse aufzeigen zu können und diesen mit der postulierten Funktion in Verbindung zu bringen. Honda et al. (1993) haben im Hippocampus eine höhere Dichte an CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren im Vergleich zu CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren nachgewiesen. In Übereinstimmung mit der genannten Hypothese einer gedächtnishemmenden Funktion dieses Rezeptorsubtyps könnten hippocampale CCK<sub>B</sub>-Rezeptoren an der in Experiment 1 gefundenen Reduktion kontrollierter Gedächtnisprozesse beteiligt gewesen sein. Dem Wissen des Autors nach wurde bisher allerdings kein Überwiegen von CCK<sub>A</sub>-Rezeptoren im perirhinalen System nachgewiesen. Ebenso wäre denkbar, dass in dem hippocampalen System der mit Gedächtnishemmung assoziierte CCK<sub>B1</sub>-Rezeptor vorherrscht, im perirhinalen System dagegen der mit Gedächtnisverbesserung assoziierte CCK<sub>B2</sub>-Rezeptor (Abbildung 9.1).



**Abbildung 9.1:** Zusammenhang zwischen dem Konzept der doppelten Dissoziation und den Ergebnissen der Experimente 1 und 2.  $c$ : Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse;  $a$ : Parameter für automatische Gedächtnisprozesse. Weitere Erläuterungen im Text.

Die vorangegangenen Ausführungen enthalten implizit die Annahme, dass jeweils ein neuronales System zugleich für eine Phase der Gedächtnisbildung und einen Gedächtnisprozess verantwortlich sein könnte; es wird nahe gelegt, dass das hippocampale System sowohl kontrollierte, abrufbasierte Prozesse als auch Konsolidierung vermittele, wohingegen das perirhinale System sowohl für automatische, familiaritätsbasierte Prozesse als auch für die Enkodierung „zuständig“ sei. Wie sowohl weiter oben als auch in Abschnitt 3.1.6 dargelegt, existiert für die postulierte Rolle des Hippocampus bei kontrollierten Gedächtnisprozessen und Konsolidierung einige Evidenz. Auch die Beteiligung des perirhinalen Cortex an Vertrautheitsprozessen ist gut untersucht (Abschnitt 3.1.6). Für die Mitwirkung des perirhinalen Cortex an Prozessen der Enkodierung existieren tierexperimentelle Befunde (Tassoni, Ambrogio Lorenzini, Baldi, Sacchetti, & Bucherelli, 1999). Hier zeigte sich in einem Paradigma zur passiven Vermeidung, dass der perirhinale Cortex für die Aufnahme neuer Informationen

wichtig war, nicht aber für frühe Konsolidierungsprozesse (bis zu 24 Stunden). Dieses Resultat steht im Einklang mit den obigen Überlegungen. Allerdings zeigten die Befunde von Tassoni et al. auch, dass der perirhinale Cortex in sehr späten Phasen der Konsolidierung (nach einigen Tagen) und beim Abruf wieder benötigt wird und somit keine ausschließliche Zuordnung dieser Struktur zu Enkodierungsprozessen möglich ist.

Die Gedächtniseffekte in den Experimenten 1 und 2 könnten auch über einen Einfluss des Neuropeptids auf andere Transmissionssysteme zustande gekommen sein, von denen einige im Folgenden kurz betrachtet werden sollen. Diese Ausführungen dienen weniger der spezifischen Erklärung der Richtung der Gedächtniseffekte in den ersten beiden Experimenten; sie sollen eher eine prinzipielle Idee davon vermitteln, welche Interaktionen von CCK mit anderen Transmissionssystemen hier relevant sein könnten. Sebret et al. (1999) sowie Léna et al. (2001) diskutieren die Verbesserungen räumlicher Gedächtnisleistungen ihrer Versuchstiere nach systemischer Applikation des CCK<sub>B</sub>-Agonisten BC 264 explizit vor dem Hintergrund potentieller glutamaterger, dopaminerger und GABAerger Mechanismen. Glutamat ist der wichtigste erregende Transmitter im Hippocampus (Johnston & Amral, 1998). In-vitro-Studien haben gezeigt, dass CCK-8 und selektive CCK<sub>B</sub>-Agonisten wie BC 264 zu einer Erhöhung der Freisetzung von Glutamat in hippocampalen Hirnschnitten führen (Breukel, Lopes da Silva, & Ghijsen, 1997; Migaud, Roques, & Durieux, 1994). Des Weiteren ist bekannt, dass CCKerge Interneurone im Subiculum (der Struktur, der die meisten efferenten Fasern des Hippocampus entspringen) synaptische Kontakte mit glutamatergen Neuronen besitzen, die wiederum in den Nucleus accumbens projizieren (Totterdell & Smith, 1986). Sebret et al. schlagen vor, dass die Aktivierung hippocampaler CCK<sub>B2</sub>-Rezeptoren zu einer Stimulation der genannten glutamatergen Projektionen in den anterioren Nucleus accumbens führen und dort eine lokale Dopamin-Freisetzung bewirken könnte. Die Freisetzung erfolgt mit großer Wahrscheinlichkeit via Aktivierung dopaminerger D<sub>2</sub>-Rezeptoren (Léna et al., 2001). Sebret et al. vermuten zudem weitere komplexere und indirektere Vermittlungsschleifen. So könnte die Stimulation CCKerger Neurone im Hippocampus auch zu einer nachfolgenden Aktivierung präfrontaler Strukturen führen. Eine darauf folgende Aktivierung glutamaterger Efferenzen vom präfrontalen Cortex zum Nucleus accumbens könnte dann ebenfalls die bereits angesprochene Dopamin-Freisetzung bewirken. Auch der mediale dorsale Thalamus wird als ein Relaisbaustein im Rahmen eines größeren Netzwerkes genannt, welches an der Vermittlung gedächtnismodulierender Effekte nach Stimulation der CCK-Rezeptoren beteiligt sein könnte. Der Neurotransmitter GABA könnte ebenfalls eine Rolle bei der Modulation der Gedächtniseffekte spielen. GABA ist der wichtigste hemmende Transmitter der hippocampalen Formation (Johnston & Amral, 1998). CCK ist mit GABA in lokalen hippocampalen Interneuronen kolokalisiert (Gulyas, Gorcs, & Freund, 1993) und



kann in hippocampalen Interneuronen der CA 1-Region die Freisetzung von GABA induzieren (Miller, Hoffer, Svoboda, & Lupica, 1997). GABAergen Interneuronen kommt möglicherweise eine wichtige Rolle bei der Einstellung synaptischer Gewichte während Hippocampus-abhängiger Gedächtnisprozesse zu (Paulsen & Moser, 1998). Im Nucleus accumbens sind ebenfalls Interaktionen zwischen CCK und GABA sowie Dopamin beschrieben worden (Tanganielli, Fuxe, Antonelli, O'Connor, & Farraro, 2001); die verschiedenen Transmissionssysteme können also potentiell auf verschiedenen Ebenen der neuronalen Subsysteme interagieren und so einen Einfluss auf die Gedächtnisprozessierung ausüben. Wie in den Abschnitten 2.1.1 und 2.2 beschrieben, sind weitere funktionelle Interaktionen von CCK mit anderen Transmissionssystemen bekannt, etwa der physiologische Antagonismus zwischen CCK und endogenen Opiaten bei der Schmerzverarbeitung. Derzeit wird zwar vermutet, dass diese Interaktion von Bedeutung für die Enkodierung salienter Umweltreize sei; der genaue physiologische Mechanismus dabei ist aber noch nicht bekannt (Hebb, Poulin, Roach, Zacharko, & Drolet, 2005). Auch hier wird aber eine potentielle Bedeutung des mesolimbischen Systems angenommen (Hebb et al., 2005; Roques, 2000).

Abschließend zur Diskussion über potentielle physiologische Mechanismen soll noch einmal auf weitere Hirnareale eingegangen werden, die an der Vermittlung der CCK-bedingten Gedächtniseffekte in den ersten beiden Experimenten beteiligt sein könnten. Die Diskussion der Transmissionssysteme zeigt, dass diese auch mit den neuronalen Strukturen verknüpft sind, die im Zusammenhang mit der Theorie von Aggleton und Brown (1999; Brown & Aggleton, 2001) und der vorgeschlagenen doppelten Dissoziation genannt wurden, wie Hippocampus und medialer dorsaler Thalamus. Aggleton und Brown machen außerdem deutlich, dass die beiden Subsysteme für kontrollierte und familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse auch Verbindungen zum präfrontalen Cortex besitzen, welcher ebenfalls in den obigen Überlegungen zu den Transmissionssystemen eine Rolle spielt. Diese Struktur wird hier noch einmal hervorgehoben, weil ihr eine hohe Bedeutung für Kontrollprozesse bei verschiedenen Gedächtnisaufgaben zukommt (Buckner, 2003), auch für kontrollierte, abrufbasierte und automatische, familiaritätsbasierte Prozesse (Yonelinas, 2002; Yonelinas et al., 2005). Zudem enthält sie hohe Konzentrationen von CCK (Abschnitte 2.1.1 und 2.1.4). Es könnte sein, dass CCKerge Strukturen im präfrontalen Cortex, über die bestehenden Verbindungen zu den beiden funktionellen Subsystemen, in den Experimenten 1 und 2 jeweils auf unterschiedliche Funktionen Einfluss ausübten. Im ersten Experiment könnte CCK neben einer direkten Wirkung im Hippocampus auch zu einer Abschwächung frontal gesteuerter Inhibitionsprozesse oder aber einer Verschlechterung des Quellengedächtnisses bei der Wiedererkennung geführt haben. Beides könnte die Zunahme von „alt“-Antworten auf Wörter der Phase 1 in der Exklusionsbedingung bewirkt haben, die wiederum eine Reduktion des kontrollierten Ge-

dächtnisparameters nach sich zieht (vgl. auch Davidson & Glisky, 2002, für eine Diskussion der Beteiligung präfrontaler Strukturen bei kontrollierten, abrufbasierten Gedächtnisprozessen). Es ist denkbar, dass die Aktivierung präfrontaler CCK-erger Strukturen im zweiten Experiment stärker zur Vermittlung von Prozessen beigetragen hat, die eine Bedeutung für die Qualität der Enkodierung besitzen, wie beispielsweise das Arbeitsgedächtnis (Smith & Jonides, 2003). Weitere, bisher nicht erwähnte Strukturen, könnten ebenfalls an der Vermittlung der erzielten Effekte beteiligt sein. Abbildung 2.1 in Abschnitt 2.4.3 verdeutlicht, dass beispielsweise der Bulbus olfactorius dem Applikationsort sehr nahe ist und schnell von intranasal appliziertem CCK erreicht werden könnte. Diese Struktur enthält hohe Mengen an CCK (Shepherd & Greer, 1998), und es bestehen neuronale Verbindungen vom Bulbus olfactorius zu bereits diskutierten Strukturen wie dem Hippocampus oder dem präfrontalen Cortex (Buck, 2000; Shepherd & Greer, 1998). Zusätzlich verabreichtes CCK könnte an Rezeptoren im Bulbus olfactorius binden und dann elektrophysiologische Effekte in den nachgeschalteten Hirnregionen erzeugen. Die weitere Verarbeitung müsste dann nicht zwangsläufig CCK-abhängig sein.

Ein unerwartetes Ergebnis des zweiten Experiments war die deutliche Reduktion des Rateparameters in der CCK-Exklusionsgruppe. Inhaltlich bedeutete dies, dass die Probanden der CCK-Gruppe die Distraktortests häufiger als „neu“ bezeichneten als die Probanden der Placebo-Gruppe. Wie in Abschnitt 7.4 diskutiert, könnte diese konservative Antworttendenz auf eine verbesserte Diskrimination durch CCK hinweisen. Interessanterweise wurde im ersten Experiment keine Reduktion des Rateparameters in der Exklusionsbedingung nach CCK-Gabe gefunden. Es ist denkbar, dass dieser Effekt erst unter Bedingungen auftritt, die noch förderlicher für die Diskrimination alter und neuer Items sind: Während im ersten Experiment eine 30-minütige Pause zwischen den beiden Lernphasen und der Wiedererkennungsphase lagen, erfolgte die Durchführung dieser Phasen im zweiten Experiment unmittelbar hintereinander, was den Probanden möglicherweise die Unterscheidung alter und neuer Items erleichterte. Dafür spricht auch, dass die Rateparameter im zweiten Experiment insgesamt etwas niedriger waren als die im ersten Experiment.

Die verwendete Variante der Prozessdissoziationsprozedur produzierte reliable Ergebnisse. Betrachtet man die Parameterhöhen in den Placebo-Gruppen als Referenz, so lagen sie in beiden Experimenten in ähnlichen Bereichen. Die Methode erwies sich als sensitiv gegenüber der pharmakologischen Manipulation mit CCK. Möglicherweise ist dies der entscheidende Unterschied zur Studie von Hommer et al. (1985). Dort war der Applikationszeitpunkt des Ceruletids (pre-trial) und die Einwirkungszeit (30 Minuten) vergleichbar mit dem Vorgehen in Experiment 2 dieser Arbeit; es zeigte sich aber keine Wirkung auf die verwendeten

Gedächtnismaße, darunter auch eines für automatisches Gedächtnis. Ein Grund könnte eben die mangelnde Sensitivität dieses Maßes bei Hommer et al. für die Effekte des Neuropeptids gewesen sein.

Wie in Abschnitt 2.4.1 geschildert, fanden Pietrowsky et al. (1994, Experiment 2) gedächtnisverschlechternde Effekte von Ceruletid bei nahrungsbezogenem Bildmaterial und gedächtnisverbessernde Effekte bei neutralen Bildern. Allerdings wurde in dieser Studie nicht die Unterscheidung zwischen kontrollierten und automatischen Komponenten der Wiedererkennung getroffen. Ein Vergleich ist am ehesten mit den Ergebnissen von Experiment 2 der vorliegenden Arbeit möglich, da in beiden Fällen die Substanz-Applikation pre-trial erfolgte. Die Richtung der Ergebnisse ist in beiden Experimenten ähnlich – eine verbesserte Wiedererkennung neutraler Bilder bei Pietrowsky et al. und eine Erhöhung automatischer Gedächtnisprozesse bei verbalem Material in dieser Arbeit. Es kann spekuliert werden, ob die Verbesserung der Wiedererkennung bei Pietrowsky et al. letztlich aus einer erhöhten Familiarität nach Ceruletidgabe resultierte. Pietrowsky et al. diskutieren die Idee einer selektiven Wirkung des Neuropeptids auf Einspeicherungsprozesse. Im Unterschied zur vorliegenden Arbeit wurde allerdings bei Pietrowsky et al., mit Referenz zu Squire et al. (1993), angenommen, dass Wiedererkennungsaufgaben selektiv Prozesse der Einspeicherung und Aufgaben zum freien Abruf selektiv Prozesse des Erinnerns erfassten; somit wurden die Phasen der Gedächtnisprozessierung über den Abrufmodus und nicht über den Applikationszeitpunkt definiert, wie es hier der Fall war. Die vorliegenden Ergebnisse erweitern somit die existierenden Befunde inhaltlich und methodisch.

Die Arbeit von Pietrowsky et al. (1994) legt nahe, dass die Effekte des Peptids auf die Informationsverarbeitung stark durch motivationale Faktoren beeinflusst werden, wie beispielsweise Sätttheit oder die Gegenwart von Nahrungsreizen. Pietrowsky et al. (1995) haben vorgeschlagen, dass Ceruletid seine Wirkung entfaltet, indem es bei hungrigen Versuchspersonen die aufmerksamkeitsbindenden Eigenschaften von Nahrungsreizen (also deren Valenz) verringert, wenn diese präsent sind, was dann mehr Verarbeitungsressourcen für die Prozessierung anderen Materials freisetzen würde. In den Experimenten 1 und 2 der vorliegenden Arbeit waren solche motivationalen Einflüsse unwahrscheinlich. Es gab unter den 60 verwendeten Wörtern aller drei Listen nur vier Nahrungsmittelwörter, so dass das verwendete Stimulusmaterial in der Gesamtheit vermutlich nicht die beschriebene Valenz für die Probanden besaß. Zudem waren alle Probanden hinsichtlich ihrer Nüchternheit vergleichbar, so dass das Neuropeptid in keiner der Experimentalgruppen eine stärkere motivationale Wirkung erzielt haben sollte. Wie die Vergleiche der Werte in der STAI-S zeigten, unterschieden sich CCK- und Placebo-Gruppe in beiden Experimenten auch nicht in ihrer Zustandsangst

voneinander. Die in dieser Arbeit gemessenen Veränderungen in den Gedächtnisparametern deuten also auf einen Einfluss von CCK hin, der unabhängig von den bekannten motivationalen oder emotionalen Funktionen des Neuropeptids ausgelöst wurde.

Shlik et al. (1998) diskutieren auf der Grundlage ihrer Ergebnisse die Idee, dass Prozesse der Enkodierung und des Abrufs nicht selektiv durch das Neuropeptid beeinflusst würden. Die vorliegenden Resultate widersprechen diesem Vorschlag insofern, als dass sie sehr wohl eine Selektivität der Neuropeptidwirkung auf die Komponenten der Wiedererkennung nahe legen, die vom Applikationszeitpunkt des Neuropeptids und der dadurch beeinflussten Phase der Gedächtnisbildung (hier: Konsolidierung und Enkodierung) abhängig ist. Zur Studie von Shlik et al. wurde bereits in Abschnitt 4 kritisch angemerkt, dass sich die geäußerte Hypothese einer unselektiven Wirkung des Neuropeptids mit ihrem Design genau genommen nicht sauber untersuchen lässt, da die Zuordnung von Applikationszeit zur Phase der Gedächtnisbildung darin zu stark konfundiert sind. Allerdings gilt in dieser Hinsicht auch für die vorliegende Arbeit eine Einschränkung: Aufgrund der Konzeption der Experimente 1 und 2 kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich CCK neben der Konsolidierung beziehungsweise der Enkodierung auch auf Prozesse des Abrufs auswirkte, da dieser in beiden Experimenten zeitnah zu den interessierenden Phasen stattfand. Aus tierexperimentellen Untersuchungen ist bekannt, dass CCK beziehungsweise seine Agonisten und Antagonisten auch Prozesse des Abrufs beeinflussen können (z.B. Sebret et al., 1999; Taghzouti et al., 1999; vgl. auch Abschnitt 2.3.3). Auf diese Problematik wird weiter unten in diesem Abschnitt noch einmal eingegangen. Ein weiteres Problem in der Arbeit von Shlik et al. war die mögliche Beeinflussung der Gedächtnisleistungen durch Schläfrigkeitsgefühle in der CCK-Gruppe. In der vorliegenden Arbeit kann der Einfluss subjektiv erlebter Müdigkeit auf die Gedächtnisleistungen der Probanden in der CCK-Gruppe ausgeschlossen werden. In beiden Experimenten fanden sich zwischen den CCK- und Placebo-Gruppen in den Skalen der AD-ACL keine Unterschiede.

Die Verringerung beziehungsweise Verschlechterung kontrollierter Gedächtnisprozesse in Experiment 1 sowie die Verbesserung automatischer Gedächtnisprozesse in Experiment 2 stehen nicht im Einklang mit bisherigen Interpretationen der P3-Vergrößerung in den EKP-Studien nach CCK-Applikation (z.B. Denecke et al., 2002; Pietrowsky et al., 1996) als Indikator für eine Verbesserung kontrollierter Informationsverarbeitungsprozesse. Bereits in Abschnitt 4 wurde darauf hingewiesen, dass eine Analogie zwischen der kontrolliert-automatisch-Dichotomisierung in der Gedächtnisliteratur und der aufgeführten EKP-Literatur nur behutsam hergestellt werden darf. In welchem Ausmaß die psychologischen und elektrophysiologischen Prozesse, die während der Bearbeitung der Prozessdissoziationsprozedur

gefordert sind und die Prozesse, die den Reaktionen auf Zieltöne im Oddballparadigma zugrunde liegen, ähnlich oder verschieden sind, ist dem Wissen des Autors nach bisher nicht bekannt. Zwar lassen sich grundsätzlich durchaus Gemeinsamkeiten zwischen den Anforderungen beider Paradigmen herstellen. Dazu gehört etwa die Notwendigkeit zur Inhibition von Reaktionen bei Standardtönen im Oddballparadigma und von „alt“-Antworten auf alte Items in der Exklusionsbedingung der Prozessdissoziationsprozedur. Auch die postulierte Modifizierbarkeit kontrollierter Gedächtnisprozesse (Jacoby & Kelley, 1992) beziehungsweise der P3 (Kok, 2001) durch Instruktion und Aufgabenschwierigkeit weist Ähnlichkeiten auf. Zugleich zeigen sich aber auch deutliche Unterschiede. Die Gedächtniskapazität beispielsweise wird bei der Prozessdissoziationsprozedur sicherlich stärker gefordert als im Oddball-Paradigma. In den bisherigen Studien zur Elektrophysiologie nach CCK-Administration wurde nie exakt beschrieben, welche psychologischen Kontrollprozesse durch die Vergrößerung des P3-Komplexes repräsentiert werden sollten, was in zukünftigen EKP-Studien dieser Art sicherlich wünschenswert wäre. Rösler hat schon in einer frühen Arbeit auf die Heterogenität von P3-Befunden und den Versuch hingewiesen, mit dem Begriff *kontrolliert* ein „einheitliches Funktionskonstrukt für dieses hirnelektrische Phänomen zu postulieren“ (1982, S. 384). Spätere Befunde belegen ebenfalls die Komplexität und Heterogenität dieser Komponente (Kok, 1997, 2001; Polich, 1998). Interessant wäre sicherlich, die Experimente 1 und 2 dieser Arbeit erneut durchzuführen und währenddessen evozierte Potentiale abzuleiten, beispielsweise während des Lernens in den Phasen 1 und 2 oder im Moment des Abrufs in der Wiedererkennungsphase der Prozessdissoziationsprozedur. Dies würde einen ersten Aufschluss über die elektrophysiologischen Korrelate kontrollierter und automatischer Gedächtnisprozesse nach CCK-Applikation und einen noch besseren Vergleich mit den entsprechenden EKP-Studien im Aufmerksamkeitsbereich ermöglichen. Sollte sich etwa zeigen, dass nach pre-trial-Applikation von CCK ein größerer P3-Komplex beim Abruf in der Wiedererkennungsphase mit einer Erhöhung des Familiaritätsparameters assoziiert ist, so könnte dies auch im Sinne eines gelungenen *context-updating* (Donchin & Coles, 1988) interpretiert werden, also der Verbesserung des Abgleichs einer Spur im Arbeitsgedächtnis mit einem dargebotenen Reiz. Erste Arbeiten, in denen die Prozessdissoziationsprozedur beziehungsweise Paradigmen zur Erfassung verschiedener Wiedererkennungskomponenten mit evozierten Potentialen in Zusammenhang gebracht wurden, existieren bereits (z.B. Allan, Wilding, & Rugg, 1998; Kane, Picton, Moscovitch, & Wincour, 2000). Kane et al. konnten beispielsweise zeigen, dass kontrollierte Gedächtnisprozesse mit einer späten parietalen Positivierung (mit stärkerer linkshemisphärischer Ausprägung) und einer anhaltenden frontalen Negativierung assoziiert waren, wohingegen automatische Gedächtnisprozesse nicht konsistent bestimmten Komponenten zugeordnet werden konnten. Der parietale P3-Komplex war auch in den elektrophysiologischen Aufmerksamkeitsstudien zur Wirkung von CCK beson-

ders ausgeprägt. Möglicherweise ließe sich mit entsprechenden Paradigmen somit eine Schnittstelle zwischen den bisherigen P3-Befunden und den Gedächtnisbefunden herstellen.

Einige methodenkritische Anmerkungen sollen die Diskussion der Experimente 1 und 2 abschließen. Der Parameterberechnung in der vorliegenden Arbeit liegt die Annahme der Unabhängigkeit zwischen kontrollierten und automatischen Gedächtnisprozessen zugrunde. Diese Annahme impliziert, dass sich die beiden Prozesse zum Teil überlappen, also manchmal zugleich und parallel stattfinden. Die Unabhängigkeitsannahme ist kritisiert worden (z.B. Curran & Hintzman, 1995; Richardson-Klavehn et al., 1996), und es wurden alternative Modelle vorgeschlagen, die andere Beziehungen zwischen kontrollierten und automatischen Gedächtnisparametern vorsehen. So postuliert die Exklusivitätsvariante (Jones, 1987), dass zwischen beiden Komponenten keine Überlappung existiert, und die Redundanzvariante (Joordens & Merikle, 1993) schlägt eine komplette Überlappung beider Prozesse vor, in der die kontrollierten Gedächtnisprozesse immer mit automatischen Gedächtnisprozessen assoziiert sind. Die verschiedenen Annahmen wirken sich auf die Höhe des Familiaritätsparameters aus (grafische Illustration bei Reingold & Toth, 1996): In der Redundanzvariante nimmt er die höchsten Werte an, in der Exklusivitätsvariante die niedrigsten Werte, und die Werte der Unabhängigkeitsvariante liegen zwischen denen der anderen beiden Varianten. Kritisch ist diese Debatte insbesondere in Bezug auf die Ergebnisse des 2. Experiments. Würde man hier beispielsweise die Exklusivitätsvariante zugrunde legen, wären die Familiaritätsparameter in beiden Gruppen niedriger und lägen näher beieinander. Man könnte dann zu dem Schluss kommen, dass CCK keinen Einfluss auf automatische Gedächtnisprozesse hat. Das Hauptergebnis von Experiment 1 – die Reduktion des kontrollierten Gedächtnisparameters nach CCK-Applikation – bleibt von diesen Erwägungen allerdings unberührt. Denn in jeder der genannten Modellvorstellungen ist der Parameter für kontrollierte Gedächtnisprozesse definiert als die Differenz der relativen Häufigkeiten der „alt“-Antworten in der Inklusionsbedingung und der relativen Häufigkeiten der „alt“-Antworten in der Exklusionsbedingung. In der Literatur existiert bislang kein endgültiger Konsens darüber, welche der drei Varianten zu bevorzugen ist. Allerdings gibt es empirische Evidenz zugunsten der Unabhängigkeitsannahme (Cowan & Stadler, 1995) sowie Versuche, die Bedingungen zu definieren, unter denen diese Annahme gilt (z.B. Jacoby, 1998). Weitere Experimente müssen zeigen, ob die in dieser Arbeit getätigten Schlussfolgerungen langfristig Gültigkeit besitzen.

Ein weiterer kritischer Punkt betrifft den Testzeitpunkt nach Verabreichung des CCK und die damit einhergehende potentielle Konfundierung der durch das Peptid beeinflussten Prozesse der Gedächtnisbildung. Auf diese Problematik wurde weiter oben bereits hingewiesen. Die

Konfundierung ließe sich verringern, indem man das Zeitintervall zwischen Lern- und Abrufphasen sowie den Zeitpunkt der Substanzadministration variiert (Schwartz, 2003; Schwartz & Huston, 1998). Beispielsweise wäre denkbar, ähnliche Verabreichungszeitpunkte wie in den ersten beiden Experimenten zu wählen, jedoch die Wiedererkennungslleistung erst mehrere Stunden nach der Akquisitionsphase zu testen. Damit wäre gewährleistet, dass Prozesse der Konsolidierung und der Enkodierung abgeschlossen sind. Um die Wirkung des Neuropeptids auf Abrufprozesse gesondert zu erfassen, könnte CCK kurz vor dem Abruf appliziert werden, die Lernphase würde auch hier mehrere Stunden zuvor erfolgen. Es müsste allerdings zunächst überprüft werden, ob ein solches Vorgehen mit der Prozessdissoziationsprozedur für Wiedererkennungsurteile möglich ist, da wahrscheinlich bei zu langen Intervallen zwischen den beiden Lernphasen und der Abrufphase eine gewisse Gefahr von Bodeneffekten bei der Abrufleistung besteht.

Die Ergebnisse der hier vorgestellten Experimente erlauben keine Aussagen über Dosiseffekte des Neuropeptids auf menschliches Gedächtnis. Kastin, Olson, Schally und Coy (1979) sowie Feaney (1996) weisen auf eine umgekehrt U-förmige Dosis-Wirkungsbeziehung als Charakteristikum der Wirkung von Neuropeptiden hin. Eine solche Wirkungsbeziehung ist auch schon im Zusammenhang mit CCK diskutiert worden (z.B. Léna et al., 1999). Die bisherige elektrophysiologische Evidenz nach intranasaler Applikation von CCK im Humanbereich spricht für eine zunehmende Vergrößerung des P3-Komplexes bei zunehmender CCK-Dosis (Denecke et al., 2002, 2004). Allerdings wurde in diesen Studien keine einmalige Bolusgabe von 40 µg CCK verwendet wie in den hier berichteten Experimenten. Zudem existiert bisher keine Studie, in der eine noch größere Menge intranasal verabreicht wurde. Hinsichtlich der kognitiven Effekte des Neuropeptids existieren somit im Humanbereich bisher keine befriedigenden Dosis-Wirkungskurven. Sollte der umgekehrt U-förmige Zusammenhang auch beim Menschen relevant sein, dann könnte die Reduktion des kontrollierten Gedächtnisparameters in Experiment 1 auch auf den Umstand zurückgehen, dass dort die Dosierung entweder am unteren oder am oberen Ende der Wirkungsverteilung lag. Möglicherweise ist die Erhöhung des Familiaritätsparameters in Experiment 2 Ausdruck einer für Enkodierungsprozesse optimaleren Dosierung. Diese Hypothesen implizieren allerdings ein unterschiedliches Dosierungsoptimum für verschiedene Phasen der Gedächtnisbildung, welches bisher nicht nachgewiesen ist.

## 9.2 Wirkungen von CCK auf räumliches Gedächtnis und Navigation

In Experiment 3 wurde die Wirkung der intranasalen post-trial-Applikation von CCK auf Variablen des räumlichen Gedächtnisses in einem virtuellen Labyrinth untersucht. Entgegen den Hypothesen zeigte sich nach Verabreichung des Neuropeptids keine Verbesserung in den erhobenen Maßen für Landmarken- und Routengedächtnis sowie Überblickswissen. Der einzige Hinweis einer CCK-Wirkung – die Verschlechterung der Winkelschätzung vom Start in Richtung Ziel bei allen CCK-Probanden – stand den aufgestellten Hypothesen entgegen, die entsprechende MANOVA war statistisch aber nicht signifikant.

Es stellt sich die Frage, wieso die Daten des vorliegenden Experiments nicht in eine ähnliche Richtung weisen wie die tierexperimentellen Befunde, die oft Verbesserungen räumlicher Gedächtnisleistungen nach Applikation von CCK oder seiner Agonisten und Antagonisten zeigten (z.B. Léna, et al., 1999; Léna, et al., 2001; Taghzouti et al., 1999; Voits et al., 2001). Im Folgenden werden zwei Erklärungsansätze diskutiert. Eine Möglichkeit ist, dass die virtuelle Aufgabe bei den Probanden nicht in dem Maße zu einer Aktivierung CCK-erger Neurone führte wie es in den Tierexperimenten der Fall war. Im Zusammenhang mit der Reduktion der Rateparameter in Experiment 2 wurde bereits auf die von Hökfelt (1991) und Hökfelt et al. (2000) vorgeschlagene Idee eingegangen, der zufolge Lernprozesse oder physische Aktivität mit einer hohen Entladungsrate zentraler peptiderger Neurone assoziiert sind. Es ist möglich, dass die Navigation in der virtuellen Umgebung die genannte Entladungsrate nicht induzieren konnte und somit auch kein „peptiderger Lernbenefit“ resultierte; es fehlte vielleicht die neuronale Aktivierung, die zur Entfaltung neuromodulatorischer Wirkungen erforderlich ist. Die intranasale Zugabe des Neuropeptids kann vielleicht unter diesen Bedingungen keine Wirkung entfalten, da sich die entsprechenden Neurone nicht im notwendigen „Arbeitsmodus“ befinden. Ein wichtiger Grund dafür könnte die fehlende motorische Aktivität und das entsprechend fehlende sensorische Feedback der Probanden in Experiment 3 sein. In allen tierexperimentellen Untersuchungen ist die Bewegung der Tiere im Raum selbstverständlich. Es kann also sein, dass die in Abschnitt 3.2.1 erwähnte Abwesenheit motorischer, vestibulärer oder propriozeptiver Informationen in virtuellen Umgebungen doch ein größeres Problem darstellt, wenn es um die Untersuchung von Gedächtniseffekten peptiderger Substanzen bei der Navigation geht. Das hier angerissene Problem ist nicht trivial. Auch in anderen Bereichen der Psychopharmakologie, etwa bei der Untersuchung von Substanzen mit verbessernden Wirkungen auf die Informationsverarbeitung, wird diskutiert, dass die Wirkung einer von außen zugeführten Substanz abgestimmt sein muss auf die spezifische neuronale Aktivität, die durch sie beeinflusst werden soll (Sarter et al., 1996).



Des Weiteren kann diskutiert werden, ob die in Experiment 3 verwendete Aufgabe in hinreichendem Maße die neuronalen Strukturen aktivieren konnte, die bei diesem Aufgabentypus eine Rolle spielen und zudem CCKerg innerviert werden. Hartley et al. (2003) argumentieren in ihrer fMRT-Untersuchung für die Unterscheidung zwischen Wegefinden (*wayfinding*) und Routenfolgen (*route-following*). Während das Wegefinden ein Überblickswissen voraussetzt, das durch freie Exploration einer Umgebung entsteht, wird für das Routenfolgen Routenwissen beziehungsweise Routengedächtnis benötigt, welches durch das wiederholte Lernen („Abgehen“) eines einzigen Wegs entsteht. Hartley et al. konnten zeigen, dass das Wegefinden insbesondere mit einer starken rechtshippocampalen Aktivierung assoziiert war, das Routenfolgen hingegen mit stärkerer Aktivität im Nucleus caudatus. Wie die in Abschnitt 2.1.1 aufgeführten Studien belegen, sind CCK und seine Rezeptoren in hoher Konzentration sowohl im Hippocampus (Lotstra und Vanderhaeghen, 1987) als auch in den Basalganglien (Schiffmann et al., 1989) vorhanden. Folgt man der Konzeption von Hartley et al., so hätte im vorliegenden Experiment 3 zum Ansprechen hippocampaler CCK-Neurone eventuell eine stärkere Exploration (Aufbau eines Überblickswissens) erfolgen müssen oder aber zum Ansprechen von CCK-Neuronen in den Basalganglien ein häufigeres Abgehen der zu lernenden Strecke (Aufbau des Routenwissens). Dieser Argumentation ist zugleich ein Zeitaspekt immanent. Es mag sein, dass der Stimulation der Probanden während des Lernens im Labyrinth mehr Zeit hätte eingeräumt werden können. In zukünftigen Untersuchungen könnte dieser Punkt stärker berücksichtigt werden.

Die Konzeption des virtuellen Labyrinths im dritten Experiment war allerdings geeignet, um Unterschiede im räumlichen Gedächtnis und der Navigation zwischen Männern und Frauen zu Tage zu fördern. Es ist dem Wissen des Autors nach erst die dritte Studie, nach Jansen-Osmann und Wiedenbauer (2004) sowie Chabanne et al. (2004), die explizit das Gedächtnis für Landmarken in einem virtuellen Labyrinth erfasst hat und ein besseres Landmarkengedächtnis weiblicher Probanden nachweisen konnte. Entgegen den Hypothesen erbrachten weibliche Probanden außerdem bei der Durchquerung des Labyrinths vom Start in Richtung Ziel und auch in umgekehrter Richtung bessere Leistungen in Maßen des Routengedächtnisses als männliche Probanden. Dieses Ergebnis steht nicht im Einklang mit der Literatur, in der häufiger ein Vorteil männlicher Probanden in Maßen des Routengedächtnisses beschrieben wird (z.B. Moffat et al., 1998; Tlauka et al., 2005). Die post-hoc ermittelten Korrelationen ergaben einen deutlichen Zusammenhang zwischen Landmarkengedächtnis und Routengedächtnis und führten zu der Hypothese, dass die weiblichen Probanden ihre „Landmarkenüberlegenheit“ für die weitere Navigation nutzen konnten, insbesondere in dem Durchgang vom Start in Richtung Ziel. Zwar scheinen Frauen bei ihrer Navigation in virtuellen Labyrinthen stärker auf Landmarkeninformationen zurückgreifen als Männer (Sandstrom

et al., 1998). Dem Autor ist allerdings keine Studie bekannt, die nahe legt, dass weibliche Probanden aufgrund ihres besseren Landmarkengedächtnisses auch ein besseres Routengedächtnis als Männer entwickeln können. Die Nutzung von Landmarkengedächtnis für die Navigation erinnert an den bereits von Siegel und White (1975) geprägten Begriff *recognition-in-context-memory*. Die Autoren heben hervor, dass es für eine erfolgreiche Navigation unzureichend ist, sich lediglich an das frühere Auftauchen einer Landmarke zu erinnern. Dazu gehöre auch Wissen über die Landmarke, in der Nähe welchen Objekts sie sich befindet oder wann sie zuletzt auftauchte. Möglicherweise ist es genau diese Art von Nutzung, die die weiblichen Probanden in Experiment 3 besser leisten konnten als die männlichen Probanden. Das Ergebnis hatte Bestand, obwohl die Männer mehr Erfahrung bei der Benutzung des Joysticks besaßen.

Maguire et al. (1999) weisen darauf hin, bei der Konstruktion virtueller Umgebungen im Auge zu behalten, dass die Art der Konstruktion die Probanden zur Benutzung einer bestimmten Navigationsstrategie anhalten kann. Die Probanden im vorliegenden Experiment 3 wurden im Lerndurchgang explizit aufgefordert, die Landmarken beim Memorieren zur Hilfe zu nehmen. Dies könnte eine „einseitige Unterstützung“ der sowieso von den weiblichen Probanden präferierten Strategie gewesen sein und ihnen beim Lernen und vielleicht dann auch in den späteren Abrufdurchgängen einen Vorteil verschafft haben. In zukünftigen Untersuchungen könnte die Art der Lern- oder Abrufstrategie noch gezielter variiert werden, etwa durch das Auslassen der landmarkenbezogenen Hinweise in der Instruktion, den Einbau einer Labyrinthvariante ohne Landmarken oder aber durch den Einbau weiterer, landmarkenunabhängiger Hinweisreize in das Labyrinth.

Die vorgeschlagene Interpretation der Leistung weiblicher Probanden im Labyrinth macht den konstruktiven Charakter räumlicher Navigation besonders deutlich. Trotz der konzeptionellen Probleme im dritten Experiment legen die Befunde der Ansicht des Autors nach nahe, in zukünftigen Studien die erhobenen Maße nicht isoliert zu betrachten sondern ihren Einfluss aufeinander weitergehend zu untersuchen. Für die Untersuchung von Neuropeptiden lassen sich folgende Empfehlungen ableiten: a) eine reale Umgebung könnte günstiger sein als eine virtuelle Umgebung, b) Probanden sollte beim Lernen mehr Zeit eingeräumt werden, und c) möglicherweise ist es sinnvoll, die Konzeption noch stärker dem tierexperimentellen Vorgehen anzunähern als in diesem Experiment geschehen, etwa durch Benutzung virtueller oder realer Varianten des Morris-Watermaze oder eines Radial-Labyrinths.

### 9.3 Vergleich der Experimente 1, 2 und 3

Während sich in den ersten beiden Experimenten ein Effekt von CCK auf kontrollierte, abrufbasierte und automatische, familiaritätsbasierte Gedächtnisprozesse nachweisen ließ, konnte in Experiment 3 kein substantieller Effekt des Neuropeptids auf räumliches Gedächtnis gefunden werden. Neben den bereits diskutierten Punkten ist möglich, dass die Art des Abrufs einen Einfluss darauf nimmt, ob CCK seine gedächtnismodulierenden Wirkungen entfalten kann. Die Experimente 1 und 2 waren explizit als „Wiedererkennungsstudien“ angelegt worden, nachdem sich in den Humanstudien von Pietrowsky et al. (1994) und Shlik et al. (1998) eine stärkere Wirkung des Neuropeptids auf die Wiedererkennung gezeigt hatte. Zwar ist davon auszugehen, dass beim Durchlaufen des Labyrinths in Experiment 3 Prozesse der Wiedererkennung ebenfalls eine bedeutende Rolle spielten. Allerdings sind hier auch andere Faktoren von Bedeutung, wie etwa die Reihenfolge der Landmarken oder das freie Erinnern geometrischer Konstellationen im Labyrinth. Zudem ist das Ausmaß an Interferenz im Labyrinth vermutlich höher als in Phase 3 der Prozessdissoziationsprozedur; unter Umständen dauert es längere Zeit, bis ein Proband wieder auf den korrekten Weg zurückkehrt und auf eine korrekte Landmarke stößt. Die Wahrscheinlichkeit des Vergessens korrekter Landmarken wird somit höher. Im Wiedererkennungstest des dritten Experiments schnitten die Probanden insgesamt sehr gut ab, was die hohen Diskriminationswerte und der geringe Bias belegen. Das könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden zum Zeitpunkt der Wiedererkennungstestung oft mit dem getesteten Material konfrontiert waren. Der verwendete Test war möglicherweise nicht mehr sensitiv genug, um auf Effekte von CCK anzusprechen. Die Ergebnisse zeigen somit einmal mehr, wie schwierig es im Humanbereich ist, Effekte des Neuropeptids auf Prozesse des freien Abrufs zu erzielen. Immerhin könnte es sein, dass in den Experimenten 1 und 2 die von Hökfelt (1991) und Hökfelt et al. (2000) geforderte Aktivierung zentralnervöser CCK-Neurone gelungen ist, unter der sich die intranasale Gabe des CCK entfalten konnte. Das verbale Lernen beziehungsweise der verbale Abruf erfüllt diese Voraussetzungen vielleicht eher als das Lernen in einer virtuellen Umgebung unter Abwesenheit propriozeptiven Feedbacks und motorischer Aktivität.

### 9.4 Fazit und Ausblick

Grundsätzlich unterstützen die Befunde der Experimente 1 und 2 die Hypothese, dass CCK eine Wirkung auf Gedächtnisprozesse beim Menschen ausübt. Damit wird das Wissen über die mnestischen Effekte des Neuropeptids erweitert. Diese Ergebnisse lassen sich nicht durch eine Wirkung von CCK auf Aufmerksamkeit, physiologische Erregung oder wahrgenommene Angst oder Aktivierung erklären.

CCK wirkte sich differentiell auf verschiedene Komponenten der Wiedererkennung aus, und zwar in Abhängigkeit vom Applikationszeitpunkt. Während das Neuropeptid den Parameter für kontrollierte, abrufbasierte Gedächtnisprozesse verringerte, wenn es vor der Konsolidierung appliziert wurde, erhöhte es den Parameter für automatische, vertrautheitsbasierte Gedächtnisprozesse bei Applikation vor der Enkodierung. Diese doppelte Dissoziation könnte durch distinkte neuronale Systeme vermittelt werden. Die Experimente 1 und 2 sind dem Wissen des Autors nach die ersten Studien, die eine solche Wirkung eines Neuropeptids bei der Dekomponierung von (Wiedererkennungs-)Gedächtnis zeigen konnten. Es könnte sein, dass die inkonsistenten Befunde bisheriger humanexperimenteller Untersuchungen zur Thematik auch auf die mangelnde Sensitivität der verwendeten Gedächtnisparadigmen zurückzuführen waren. Die Prozessdissoziationsprozedur hingegen hat sich als sensibles Instrument zur Erfassung der Effekte der pharmakologischen Manipulation mit CCK erwiesen. In diesem Punkt besteht eine Ähnlichkeit zur Sensibilität evozierter Potentiale auf die Applikation des Neuropeptids, auch wenn die inhaltliche Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der elektrophysiologischen Untersuchungen derzeit wohl nicht gegeben ist. Die vorliegende Variante der Prozessdissoziationsprozedur hat außerdem zu reliablen Ergebnissen geführt, wie die Ähnlichkeit der Parameterwerte in beiden Experimenten belegt.

Zwar konnte in Experiment 3 kein Nachweis einer Wirkung von CCK auf räumliches Gedächtnis erbracht werden. Die Ergebnisse – das überlegene Landmarkengedächtnis weiblicher Probanden und ihr besseres Routengedächtnis – sind aber im Hinblick auf die Forschung zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in kognitiven Teilleistungen interessant und neuartig. Es ist die erste Studie, die nahe legt, dass weibliche Probanden ihre Überlegenheit im Landmarkengedächtnis für das weitere Navigationsverhalten in einem virtuellen Labyrinth nutzen können.

Erstmalig wurde die intranasale Applikationsform zur Untersuchung der Gedächtniseffekte von CCK gewählt. Nach den Ergebnissen der elektrophysiologischen Studien zeigte sich erneut, dass die intranasale Verabreichung ein eleganter und nebenwirkungsarmer Weg zur Untersuchung zentralnervöser Effekte des Neuropeptids ist.

Einige Forschungsdesiderata, die sich unmittelbar aus der Diskussion ergeben, wurden bereits angesprochen, einige weitere sollen abschließend noch genannt werden. So erscheint zunächst sinnvoll, die Effekte der ersten beiden Experimente zu replizieren. Dies sollte erneut mit einer Wiedererkennungsvariante der Prozessdissoziationsprozedur geschehen oder mit anderen Paradigmen, die sich theoretisch auf Zweiprozessmodelle der Wiedererkennung

beziehen. Zusätzlich zu den Prozessen der Enkodierung und der Konsolidierung sollten auch Abrufprozesse gezielt untersucht werden.

Wie in den Abschnitten 2.2 und 2.3 dargelegt, spielt CCK eine wichtige Rolle bei emotionalen und motivationalen Prozessen wie Angst, Verstärkung oder Sättigung. Laut Panksepp (2000) sind peptiderge Neurone im allgemeinen stark an der Vermittlung solcher Prozesse im Gehirn beteiligt. Es wäre vorstellbar, die Prozessdissoziationsprozedur mit affektivem Bild- oder Wortmaterial (etwa Angststimuli) durchzuführen und den Einfluss des Neuropeptids auf kontrollierte und automatische Gedächtnisprozesse unter diesen Bedingungen zu untersuchen. Möglicherweise werden unter solchen Versuchsbedingungen CCKerge Strukturen noch stärker aktiviert als in den Experimenten, die Gegenstand dieser Arbeit sind, und das Neuropeptid kann seine neuromodulatorische Wirkung dann noch besser entfalten. Vielleicht könnten so auch Prozesse des freien Abrufs durch die Gabe von CCK moduliert werden, was sich in den bisherigen humanexperimentellen Studien – einschließlich Experiment 3 der vorliegenden Arbeit – als schwierig erweisen hat.

In Abschnitt 9.1 wurde die Idee geäußert, dass die doppelte Dissoziation auch mit der Aktivierung unterschiedlicher Rezeptorsubtypen des Neuropeptids in den postulierten Subsystemen einhergehen könnte. Diese Hypothese ließe sich unter Einsatz spezifischer Agonisten oder Antagonisten für die Rezeptoren (Herranz, 2003) genauer überprüfen. Wenn die Hypothese stimmt, dann könnte die Verwendung entsprechender Agonisten oder Antagonisten für den CCK<sub>B</sub>- (oder CCK<sub>B1</sub>-)Rezeptor sich eher auf den kontrollierten Gedächtnisparameter auswirken, die Gabe von Agonisten oder Antagonisten für den CCK<sub>A</sub>- (oder CCK<sub>B2</sub>-)Rezeptor eher auf den Familiaritätsparameter.

Diese Ausführungen verdeutlichen, dass sich an die hier vorgestellte Arbeit etliche zukünftige Fragestellungen anschließen lassen. Die Entwicklung oder Auswahl der Untersuchungsparadigmen sollte so erfolgen, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, die mit dem Neuropeptid assoziierte neuronale Aktivität tatsächlich auszulösen. Die Sensitivität der verwendeten Variante der Prozessdissoziationsprozedur stimmt in dieser Hinsicht optimistisch. Die intranasale Verabreichung könnte auch bei zukünftigen humanexperimentellen Untersuchungen zentralnervöser Effekte des CCK die Applikationsform der Wahl sein.

## 10. Literatur

- Aggleton, J. P., & Brown, M. W. (1999). Episodic memory, amnesia, and the hippocampal-anterior thalamic axis. *Behavioral and Brain Sciences*, 22, 425-489.
- Aggleton, J. P., McMackin, D., Carpenter, K., Hornak, J., Kaour, N., Halpin, S., et al. (2000). Differential cognitive effects of colloid cysts in the third ventricle that spare or compromise the fornix. *Brain*, 123, 800-815.
- Aggleton, J. P., & Shaw, C. (1996). Amnesia and recognition memory: A re-analysis of psychometric data. *Neuropsychologia*, 34, 51-62.
- Allan, K., Wilding, E. L., & Rugg, M. D. (1998). Elektrophysiological evidence for dissociable processes contributing to recollection. *Acta Psychologica*, 98, 231-252.
- Antin, J., Gibbs, J., Holt, J. Young, R. C., & Smith, G. P. (1975). Cholecystokinin elicits the complete sequence of satiety in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 89, 784-790.
- Aguirre, G. K., Detre, J. A., Alsop, D. C., & D'Esposito, M. (1997). The parahippocampus subserves topographical learning in man. *Cerebral Cortex*, 6, 823-829.
- Arthur, E. J., Hancock, P. A., & Chrysler, S. T. (1997). The perception of spatial layouts in real and virtual worlds. *Ergonomics*, 40, 69-77.
- Astur, R. S., Ortiz, M. L., & Sutherland, R. J. (1998). A characterization of performance by men and women in a virtual Morris water task: A large and reliable sex difference. *Behavioral Brain Research*, 93, 185-190.
- Astur, R. S., Tropp, J., Sava, S., Constable, R. T., & Markus, E. J. (2004). Sex differences and correlations in a virtual Morris water task, a virtual radial maze, and mental rotation. *Behavioral Brain Research*, 151, 103-115.
- Baker, H., & Spencer, R. F. (1986). Transneural transport of peroxidase conjugated wheat germ agglutinin (WGA-HRP) from the olfactory epithelium to the brain of the adult rat. *Brain Research*, 63, 461-473.
- Balschun, D., & Reymann, G. (1994). Cholecystokinin (CCK-8S) prolongs 'unsaturated' q-pulse induced long-term potentiation in rat hippocampal CA1 in vitro. *Neuropeptides*, 26, 421-427.
- Baschek, I.-L., Bredenkamp, J., Oehrle, B., & Wippich, W. (1977). Bestimmung der Bildhaftigkeit (I), Konkretheit (C) und der Bedeutungshaltigkeit (m') von 800 Substantiven. *Zeitschrift für Experimentelle und Angewandte Psychologie*, 24, 353-396.
- Bastin, C., Linden, M., Charnallet, A., Denby, C., Montaldi, D., Roberts, N., et al. (2004). Dissociation between recall and recognition memory performance in an amnesiac patient with hippocampal damage following carbon monoxide poisoning. *Neurocase*, 10, 330-344.
- Batchelder, W. H., & Riefer, D. M. (1999). Theoretical and empirical review of multinomial process tree modelling. *Psychonomic Bulletin & Review*, 6, 57-86.
- Beinfeld, M. C., & Ciarleglio, A. (1985). Neurochemistry of cholecystokinin in brain, pituitary, and cerebrospinal fluid. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 448, 44-52.

- Bellier, B., Crete, D., Million, M. E., Beslot, F., Bado, A., Garbay, C., et al. (2004). New CCK(2) agonists confirming the heterogeneity of CCK(2) receptors: Characterisation of BBL454. *Naunyn-Schmiedebergs Archives of Pharmacology*, 370, 404-413.
- Blaxton, T. A., & Theodore, W. H. (1997). The role of the temporal lobes in recognizing visuospatial materials: Remembering versus knowing. *Brain and Cognition*, 35, 5-25.
- Boden, P., & Hill, R. G. (1988a). Effects of cholecystokinin and related peptides on neuronal activity in the ventromedial nucleus of the rat hypothalamus. *British Journal of Pharmacology*, 94, 246-252.
- Boden, P., & Hill, R. G. (1988b). Effects of cholecystokinin and pentagastrin on rat hippocampal neurons maintained in vitro. *Neuropeptides*, 12, 95-103.
- Boden, P., & Woodruff, G. N. (1994). Ionic mechanisms underlying cholecystokinin action in rat brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 129-137.
- Böhme, G. A., Stutzmann, J.-M., & Blanchard, J.-C. (1988). Excitatory effects of cholecystokinin in rat hippocampus: Pharmacological response compatible with 'central'- or B-type CCK receptors. *Brain Research*, 451, 309-318.
- Bohbot, V. D., Jech, R., Ruzicka, E., Nadel, L., Kalina, M., Stepanková, K., et al. (2002). Rat spatial memory tasks adapted for humans: Characterization in subjects with intact brain and subjects with medial temporal lobe lesions. *Physiological Research*, 51, S49-S64.
- Born, J., Lange, T., Kern, W., McGregor, G. P., Bickel, U., & Fehm, H. L. (2002). Sniffing neuropeptides: A transnasal approach to the human brain. *Nature Neuroscience*, 5, 514-516.
- Bouras, C., Magistretti, P. J., & Morrison, J. H. (1986). An immuno-histochemical study of six biologically active peptides in the human brain. *Human Neurobiology*, 5, 213-226.
- Bradwejn, J., & Koszycki, D. (1994). Imipramine antagonizes the panicogenic effects of CCK-4 in panic-disorder patients. *American Journal of Psychiatry*, 151, 261-263.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., & Bourin, M. (1991). Comparison of the effects of cholecystokinin and carbon dioxide in healthy volunteers. *European Neuropsychopharmacology*, 1, 137-141.
- Bradwejn, J., Koszycki, D., & Shriqui, C. (1991). Enhanced sensitivity to cholecystokinin tetrapeptide in panic disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48, 603-610.
- Bradwejn J., & Vasar, E. (Eds.)(1995). *Cholecystokinin and anxiety: From neuron to behavior*. New York, NY: Springer.
- Brand, M., & Markowitsch, H. J. (2003). The principle of bottleneck structures. In R. H. Kluwe, G. Lüer, & F. Rösler (Eds.), *Principles of learning and memory* (pp. 171-184). Basel: Birkhäuser.
- Brennan, P. A. (2001). The vomeronasal system. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 58, 546-555.
- Breukel, A. I. M., Lopes da Silva, F. H., & Ghijsen, W. E. J. M. (1997). Cholecystokinin (CCK-8) modulates vesicular release of excitatory amino acids in rat hippocampal nerve endings. *Neuroscience Letters*, 234, 67-70.

- Breukel, A. I. M., Wiegant, V. M., Lopes da Silva, F. H., & Ghijsen, W. E. J. M. (1998). Pre-synaptic modulation of cholecystokinin release by protein kinase C in the rat hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 70, 341-348.
- Brooks, P. A., & Kelly, J. S. (1985). Cholecystokinin as a potent excitant of neurons of the dentate gyrus of rats. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 448, 361-374.
- Brown, M. W., & Aggleton, J. P. (2001). Recognition memory: What are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Reviews Neuroscience*, 2, 51-61.
- Buchner, A. (1997). Consciousness, intention, and the process dissociation procedure. *Sprache und Kognition*, 16, 176-182.
- Buchner, A., & Brandt, M. (2002). Gedächtniskonzeptionen und Wissensrepräsentationen. In J. Müsseler & W. Prinz (Hrsg.), *Allgemeine Psychologie* (S. 492-543). Heidelberg: Spektrum.
- Buchner, A., Erdfelder, E., & Vaterrodt-Plünnecke, B. (1995). Toward unbiased measurement of conscious and unconscious memory processes within the process dissociation framework. *Journal of Experimental Psychology: General*, 124, 137-160.
- Buchner, A., & Wippich, W. (2000). On the reliability of implicit and explicit memory measures. *Cognitive Psychology*, 40, 227-259.
- Buck, L. B. (2000). Smell and taste: The chemical senses. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4<sup>th</sup> edition) (pp. 625-647). New York, NY: McGraw-Hill.
- Buckner, R. L. (2003). Functional-anatomic correlates of control processes in memory. *Journal of Neuroscience*, 23, 3999-4004.
- Burgess, N., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & O'Keefe, J. (2001). A temporoparietal and prefrontal network for retrieving the spatial context of lifelike events. *NeuroImage*, 14, 439-453.
- Carlberg, M., Gundlach, A. L., Mercer, L. D., & Beart, P. M. (1992). Autoradiographic localization of Cholecystokinin A and B receptors in rat brain using [<sup>125</sup>I]-D-Tyr<sup>25</sup>(Nle<sup>28,31</sup>)-CCK-25-33S. *European Journal of Neuroscience*, 4, 563-573.
- Chabanne, V., Péruch, P., & Thinus-Blanc, C. (2004). Sex differences and women's hormonal cycle effects on spatial performance in a virtual environment navigation task. *Cahiers de Psychologie Cognitive/Current Psychology of Cognition*, 22, 351-375.
- Charrier, D., Dangoumau, L., Puech, A. J., Hamon, M., & Thiebot, M.-H. (1995). Failure of CCK receptor ligands to modify anxiety-related behavioural suppression in an operant conflict paradigm in rats. *Psychopharmacology*, 121, 127-134.
- Chou, K.-J., & Donovan, M. D. (1998). Lidocaine distribution into the CNS following nasal and arterial delivery: A comparison of local sampling and microdialysis techniques. *International Journal of Pharmacology*, 171, 53-61.
- Chow, H.-H. S., Chen, Z., & Natsuura, G. T. (1999). Direct transport of cocaine from the nasal cavity to the brain following intranasal cocaine administration in rats. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, 754-758.



- Collins, D. W., & Kimura, D. (1997). A large sex difference on a two-dimensional mental rotation task. *Behavioral Neuroscience*, 111, 845-849.
- Coluccia, E., & Louse, G. (2004). Gender differences in spatial orientation: A review. *Journal of Environmental Psychology*, 24, 329-340.
- Cooper, S. J. (1992). CCK-monoamine interactions and satiety in rodents. In C. T. Dourish, S. J. Cooper, S. D. Iversen, & L. L. Iversen (Eds.), *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS* (pp. 260-279). Oxford: Oxford University Press.
- Cowan, N., & Stadler, M. A. (1995). Estimating unconscious processes: Implications of a general class of models. *Journal of Experimental Psychology: General*, 125, 195-200.
- Crawley, J. N. (1985). Comparative distribution of cholecystokinin and other neuropeptides: Why is this peptide different from all other peptides? *Annals of the New York Academy of Sciences*, 448, 1-8.
- Crawley, J. N. (1992). Subtype-selective cholecystokinin antagonists block cholecystokinin modulation of dopamine-mediated behaviours in the rat mesolimbic pathway. *Journal of Neuroscience*, 12, 3380-3391.
- Crawley, J. N. (1994). Cholecystokinin modulates dopamine-mediated behaviours. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 138-142.
- Crawley, J. N. (1995). Interactions between cholecystokinin and other neurotransmitter systems. In J. Bradwejn & E. Vasar (Eds.), *Cholecystokinin and anxiety: From neuron to behaviour* (pp 101-126). New York, NY: Springer.
- Crawley, J. N., & Corwin, R. L. (1994). Biological actions of cholecystokinin. *Peptides*, 15, 731-755.
- Curran, T., & Hintzman, D. L. (1995). Violations of the independence assumption in process dissociation. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 23, 496-504.
- Curran, V. H. (2000). Psychopharmacological perspectives on memory. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 539-554). Oxford: Oxford University Press.
- Cutmore, T. R. H., Hine, T. J., Maberly, K. J., Langford, N. M., & Hawgood, G. (2000). Cognitive and gender factors influencing navigation in a virtual environment. *International Journal of Human-Computer Studies*, 53, 223-249.
- Dabbs Jr., J. M., Chang, E.-L., Strong, R. A., & Milun, R. (1998). Spatial ability, navigation strategy, and geographic knowledge among men and women. *Evolution and Human Behavior*, 19, 89-98.
- Dahlin, M. (2000). *Nasal administration of compounds active in the central nervous system*. Dissertation, Uppsala University.
- Davidson, P. S., & Glisky, E. L. (2002). Neuropsychological correlates and familiarity in normal aging. *Cognitive, Affective, & Behavioral Neuroscience*, 2, 174-186.
- Dellu, F., Mayo, W., Cherkaoui, J., Le Moal, M., & Simon, H. (1992). A two-trial memory task with automated recording: Study in young and aged rats. *Brain Research*, 588, 132-139.

- De Montigny, C. (1989). Cholecystokinin tetrapeptide induces panic-like attacks in healthy volunteers. *Archives of General Psychiatry*, 46, 511-517.
- Denecke, H., Czehak, N., & Pietrowsky, R. (2002). Dose-response relationships of intranasal cholecystokinin and the P300 event-related brain potential. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 6682, 1-8.
- Denecke, H., Meyer, F., Feldkamp, J., Fritzen, R., & Pietrowsky, R. (2004). Repetitive intranasal administration of cholecystokinin potentiates its central nervous effects. *Physiology & Behavior*, 83, 39-45.
- Derrien, M., McCourt-Tranchepain, I., Ducos, B., Roques, B. P., & Durieux, C. (1994). Heterogeneity of CCK-B receptors involved in animal models of anxiety. *Pharmacology, Biochemistry and Behavior*, 49, 133-141.
- Deupree, D., & Hsiao, S. (1988). Cholecystokinin octapeptide increases passive avoidance latencies in rats. *Physiology and Behavior*, 42, 203-205.
- De Wied, D. (1997). Neuropeptides in learning and memory. *Behavioral Brain Research*, 83, 83-90.
- Dietl, M. M., Probst, A., & Palacios, J. M. (1987). On the distribution of CCK receptor binding sites in the human brain: An autoradiographic study. *Synapse*, 1, 169-183.
- Dockray, G. J. (1976). Immunohistochemical evidence of cholecystokinin-like peptides in brain. *Nature*, 264, 568-570.
- Dodt, C., Sarnighausen, H.-E., Pietrowsky, R., Fehm, H. L., & Born, J. (1996). Ceruletide improves event-related potential indicators of cognitive processing in young but not in elderly humans. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 16, 440-445.
- Donchin, E., & Coles, M. G. H. (1988). Is the P300 component a manifestation of context updating? *Behavioral and Brain Sciences*, 11, 357-374.
- Doty, R. L. (1995). Intranasal trigeminal chemoreception: Anatomy, physiology, and psychophysics. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation* (pp. 821-833). New York, NY: Marcel Dekker, Inc.
- Dourish, C. T. (1992). Behavioral analysis of the role of CCK-A and CCK-B receptors in the control of feeding in rodents. In C. T. Dourish, S. J. Cooper, S. D. Iversen, & L. L. Iversen (Eds.), *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS* (pp. 234-253). Oxford: Oxford University Press.
- Dourish, C. T., Cooper, S. J., Iversen, S. D., & Iversen, L. L. (Eds.) (1992). *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS*. Oxford: Oxford University Press.
- Driscoll, I., Hamilton, D. A., Yeo, R. A., Brooks, W. M., & Sutherland, R. J. (2005). Virtual navigation in humans: The impact of age, sex, and hormones on place learning. *Hormones and Behavior*, 47, 326-335.
- Dudai, Y. (2002). *Memory from A to Z*. Oxford: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or: How stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51-86.

- Duka, T., Weissenborn, R., & Dienes, Z. (2001). State-dependent effects of alcohol on recollective experience, familiarity and awareness of memories. *Psychopharmacology*, 153, 295-306.
- Eals, M., & Silverman, I. (1994). The hunter-gatherer theory of spatial sex differences: Proximate factors mediating the female advantage in recall of object arrays. *Ethology and Sociobiology*, 15, 95-105.
- Eich, E. (1980). The cue-dependent nature of state-dependent retrieval. *Memory & Cognition*, 8, 157-173.
- Eich, E. (1995). Searching for mood dependent memory. *Psychological Science*, 6, 67-75.
- Emson, P. C, Rehfeld, J. F, & Rossor, M. N. (1982). Distribution of cholecystokinin-like peptides in the brain. *Journal of Neurochemistry*, 38, 1177-1179.
- Erdfelder, E. (2000). *Multinomiale Modelle in der kognitiven Psychologie* (Habilitationsschrift). Bonn: Philosophische Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität in Bonn.
- Eriksen, B. A., & Eriksen, C. W. (1974). Effects of noise letters upon identification of a target letter in a nonsearch task. *Perception & Psychophysics*, 16, 143-149.
- Fabiani, M., Gratton, G., & Coles, M. G. H. (2000). Event-related brain potentials. Methods, theory, and applications. In J. T. Cacioppo, L. G. Tassinary, & G. G. Berntson (Eds.), *Handbook of psychophysiology* (pp.53-84). Cambridge: Cambridge University Press.
- Fallon, J. H., & Seroogy, K. B. (1985). The distribution and some connections of cholecystokinin neurons in the rat brain. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 448, 121-132.
- Feaney, M. B. (1996). Neuropeptide modulation of learning and memory processes. *Reviews in the Neurosciences*, 7, 151-164.
- Fekete, M., Kadar, T., Penke, B., & Telegdy, G. (1981). Modulation of passive avoidance behaviour by cholecystokinin octapeptides in rats. *Neuropeptides*, 1, 301-307.
- Fekete, M., Lengyel, A., Hegedüs, B., Penke, B., Zarandy, M., Toth, G. K., et al. (1984). Further analysis of the effects of cholecystokinin octapeptides on avoidance behaviour in rats. *European Journal of Pharmacology*, 98, 79-91.
- Feldman, R. S., Meyer, J. S., & Quenzer, L. F. (1997). *Principles of neuropsychopharmacology*. Sunderland, MA: Sinauer Associates.
- Fillmore, M. T., Kelly, T. H., Rush, C. R., & Hays, L. (2001). Retrograde facilitation of memory by triazolam: Effects on automatic processes. *Psychopharmacology*, 158, 314-321.
- Fillmore, M. T., Vogel-Sprott, M., & Gavrilesco, D. (1999). Alcohol effects on intentional behavior: Dissociating controlled and automatic influences. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 7, 372-378.
- Galea, L. A. M., & Kimura, D. (1993). Sex differences in route learning. *Personality and Individual Differences*, 14, 53-65.
- Gall, C., Lauterborn, J., Burks, D., & Seroogy, K. (1987). Co-localization of enkephalin and cholecystokinin in discrete areas of rat brain. *Brain Research*, 403, 403-408.

- Gerhardt, P., Voits, M., Fink, H., & Huston, J. P. (1994). Evidence for mnemotropic action of cholecystokinin fragments Boc-CCK-4 and CCK-8S. *Peptides*, 15, 689-697.
- Gibbs, J., Young, R. C., & Smith, G. P. (1973). Cholecystokinin decreases food intake in rats. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 84, 488-495.
- Gopinath, P. G., Gopinath, G., & Kumar, T. C. A. (1978). Target site of intranasally sprayed substances and their transport across the nasal mucosa: A new insight into the intranasal route of drug delivery. *Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental*, 23, 596-607.
- Graf, P., & Komatsu, S.-I. (1994). Process dissociation procedure: Handle with caution! *European Journal of Cognitive Psychology*, 6, 113-129.
- Graf, P., & Schacter, D. L. (1985). Implicit and explicit memory for new associations in normal and amnesic subjects. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13, 45-53.
- Grasing, K., Murphy, G., Linn, J., Swigar, M., Freedholm, D., Clarke, L., et al. (1996). Human pharmacokinetics and tolerability of L-365,260, a novel cholecystokinin-B antagonist. *Journal of Clinical Pharmacology*, 36, 292-300.
- Grön, G., Wunderlich, A. P., Spitzer, M., Tomczak, R., & Riepe, M. W. (2000). Brain activation during human navigation: Gender-different neural networks as substrate of performance. *Nature Neuroscience*, 3, 404-408.
- Gulyas, A. I., Gorcs, T., & Freund, T. F. (1993). Innervation of different peptide-containing neurons in the hippocampus by GABAergic septal afferents. *Neuroscience*, 37, 31-44.
- Gwinn, H. M., Fernando, S., James, S., & Wilson, J. F. (2002). Do landmarks help or hinder women in route learning? *Perceptual and Motor Skills*, 95, 713-718.
- Haase, R. F., & Ellis, M. V. (1987). Multivariate analysis of variance. *Journal of Counseling Psychology*, 34, 404-413.
- Hallschmid, M., Benedict, C., Born, J., Fehm, H.-L., & Kern, W. (2004). Manipulating central nervous mechanisms of food intake and body weight regulation by intranasal administration of neuropeptides in man. *Physiology & Behavior*, 83, 55-64.
- Halpern, D. F. (2000). *Sex differences in cognitive abilities*. London: Lawrence Erlbaum Associates.
- Hamann, S. B., & Squire, L. R. (1997). Intact perceptual memory in the absence of conscious memory. *Behavioral Neuroscience*, 111, 850-854.
- Harper, A. A., & Raper, H. S. (1943). Pancreozymin, a stimulant of secretion of pancreatic enzymes in extracts of the small intestine. *Journal of Physiology*, 102, 115-125.
- Harranz, R. (2003). Cholecystokinin antagonists: Pharmacological and therapeutic potential. *Medicinal Research Reviews*, 23, 559-605.
- Hartley, T. T., Maguire, E. A., Spiers, H. J., & Burgess, N. (2003). The well-worn route and the path less traveled: Distinct neural bases of route following and wayfinding in humans. *Neuron*, 37, 877-888.

- Hasenöhrl, R. U., De Souza-Silva, M. A., Nikolaus, S., Tomaz, C., Brandao, M. L., Schwarting, R. K. W., et al. (2000). Substance P and its role in neural mechanisms governing learning, anxiety and functional recovery. *Neuropeptides*, 34, 272-280.
- Hasher, L., & Zacks, R. T. (1979). Automatic and effortful processes in memory. *Journal of Experimental Psychology: General*, 108, 356-388.
- Hebb, A. L. O., Poulin, J.-F., Roach, S. P., Zacharko, R. M., & Drolet, G. (2005). Cholecystokinin and endogenous opioid peptides: Interactive influence on pain, cognition, and emotion. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 29, 1225-1238.
- Heinrichs, M., Meinlschmidt, G., Wippich, W., Ehler, U., & Hellhammer, D. H. (2004). Selective amnesic effects on human memory. *Physiology & Behavior*, 83, 31-38.
- Hendrie, C. A., & Neill, J. C. (1992). Ethological analysis of the role of CCK in anxiety. In C. T. Dourish, S. J. Cooper, S. D. Iversen, & L. L. Iversen (Eds.), *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS* (pp. 132-142). Oxford: Oxford University Press.
- Hendry, S. H. C., Jones, E. G., DeFelipe, J., Schmechel, D., Brandon, C., & Emson, P. C. (1984). Neuropeptide-containing neurons of the cerebral cortex are also GABAergic. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 81, 6526-6530.
- Henson, R. N. A., Cansino, S., Herron, J. E., Robb, W. G. K., & Rugg, M. D. (2003). A familiarity signal in human anterior temporal cortex? *Hippocampus*, 13, 301-304.
- Henson, R. N. A., Rugg, M. D., Shallice, T., Josephs, O., & Dolan, R. J. (1999). Recollection and familiarity in recognition memory: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience*, 19, 3962-3972.
- Hill, D. R., Campbell, N. J., Shaw, T. M., & Woodruff, G. N. (1987). Autoradiographic localization and biochemical characterization of peripheral type CCK receptors in rat using highly selective nonpeptide CCK antagonists. *Journal of Neuroscience*, 7, 2967-2976.
- Hintzman, D. L. (1990). Human learning and memory: Connections and dissociations. *Annual Review of Psychology*, 41, 109-139.
- Hökfelt, T. (1991). *Neuropeptides in perspective: The last ten years*. *Neuron*, 7, 867-879.
- Hökfelt, T., Blacker, D., Broberger, C., Herrera-Marschitz, M., Snyder, G., Fisone, G., et al. (2002). Some aspects on the anatomy and function of central cholecystokinin systems. *Pharmacology & Toxicology*, 91, 382-386.
- Hökfelt, T., Broberger, C., Xu, Z.-Q. D., Sergeev, V., Ubink, R., & Diez, M. (2000). Neuropeptides – an overview. *Neuropharmacology*, 39, 1337-1356.
- Hökfelt, T., Rehfeld, J. F., Skirboll, L., Ivemark, B., Goldstein, M., & Markey, K. (1980). Evidence for coexistence of dopamine and CCK in meso-limbic neurons. *Nature*, 285, 476-478.
- Hökfelt, T., Skirboll, L., Everitt, B., Meister, B., Brownstein, M., Jacobs, T., et al. (1985). Distribution of cholecystokinin-like immunoreactivity in the nervous system: Co-existence with classical neurotransmitters and other neuropeptides. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 448, 255-274.

- Hommer, D. W., Pickar, D., Crawley, J. N., Weingartner, H., & Paul, S. M. (1985). The effects of cholecystokinin-like peptides in schizophrenics and normal human subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 448, 542-552.
- Honda, T., Wada, E., Battey, J. F., & Wank, S. A. (1993). Differential gene expression of CCK<sub>A</sub> and CCK<sub>B</sub> receptors in the rat brain. *Molecular and Cellular Neuroscience*, 4, 143-154.
- Howell, D. C. (2002). *Statistical methods for psychology*. Pacific Grove: Duxbury.
- Huston, J. P., & Schwarting, R. K. W. (1998). Psychobiologie von Lernen und Gedächtnis. In E. Irle & H. J. Markowitsch (Eds.), *Enzyklopädie der Psychologie. Vergleichende Psychobiologie* (pp. 373-457). Göttingen: Hogrefe.
- Illum, L. (2000). Transport of drugs from the nasal cavity to the central nervous system. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11, 1-18.
- Illum, L. (2004). Is nose-to-brain transport of drugs in man a reality? *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 56, 3-17.
- Imhof, M. (1998). Erprobung der deutschen Version der Adjektiv-Checkliste nach Thayer (1989) zur Erfassung der aktuellen Aktiviertheit. *Zeitschrift für Differentielle und Diagnostische Psychologie*, 19, 179-186.
- Innis, R. B., Corrêa, F. M. A., Uhl, G. R., Schneider, B., & Snyder, S. H. (1978). Cholecystokinin octapeptide-like immunoreactivity: Histochemical localization in rat brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 76, 521-525.
- Innis, R. B., & Snyder, S. H. (1980). Cholecystokinin receptor binding in brain and pancreas: Regulation of pancreatic binding by cyclic and acyclic guanine nucleotides. *European Journal of Pharmacology*, 65, 123-124.
- Itaya, S. K. (1987). Anterograde transsynaptic transport of WGA-HRP in rat olfactory pathways. *Brain Research*, 409, 205-214.
- Itoh, S., Katsuura, G., & Takashima, A. (1987). Interactions of cholecystokinin,  $\beta$ -endorphin, and their antagonists on passive avoidance behavior in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 65, 2260-2264.
- Itoh, S., & Lal, H. (1990). Influence of cholecystokinin and analogues on memory processes. *Drug Development Research*, 21, 257-276.
- Itoh, S., Takashima, A., & Katsuura, G. (1988). Preventive effect of cholecystokinin octapeptide on scopolamine-induced memory impairment in the rat. *Drug Development Research*, 12, 63-70.
- Itoh, S., Takashima, A., & Maeda, Y. (1992). Memory impairments induced by peripherally administered cholecystokinin A-type receptor antagonists in rats. *Drug Development Research*, 26, 89-99.
- Ivy, A. C., & Oldberg, E. (1928). A hormone mechanism for gallbladder contraction and evacuation. *American Journal of Physiology*, 86, 599-613.
- Jackson, R. T., Tigges, J., & Arnold, W. (1979). Subarachnoid space of the CNS, nasal mucosa and lymphatic system. *Archives of Otolaryngology*, 105, 180-184.

- Jacobs, W. J., Laurance, H. E., & Thomas, K. G. F. (1997). Place learning in virtual space I. Acquisition, overshadowing, and transfer. *Learning and Motivation*, 28, 521-541.
- Jacoby, L. L. (1991). A process dissociation framework: Separating automatic from intentional uses of memory. *Journal of Memory and Language*, 30, 513-541.
- Jacoby, L. L. (1998). Invariance in automatic influences of memory: Toward a user's guide for the process-dissociation procedure. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 24, 3-26.
- Jacoby, L. L., & Kelley, C. (1992). Unconscious influences of memory: Dissociations and automaticity. In A. D. Milner & M. D. Rugg (Eds.), *The neuropsychology of consciousness* (pp. 201-233). London: Academic Press.
- Jansen-Osmann, P., Schmid, J., & Heil, M. (in press a). Spatial knowledge acquisition of adults and children in a virtual environment: The role of the environmental structure. *European Journal of Developmental Psychology*.
- Jansen-Osmann, P., Schmid, J., & Heil, M. (in press b). Wayfinding behavior and spatial knowledge of adults and children in a virtual environment: The role of the environmental structure. *Swiss Journal of Psychology*.
- Jansen-Osmann, P., & Wiedenbauer, G. (2004). The representation of routes and landmarks in children and adults: A study in a virtual environment. *Journal of Environmental Psychology*, 24, 347-357.
- Johnson, M. K., & Hasher, L. (1987). Human learning and memory. *Annual Review of Psychology*, 38, 631-668.
- Johnston, D., & Amral, D. G. (1998). Hippocampus. In G. M. Shepherd (Ed.), *The synaptic organization of the brain* (pp. 417-458). Oxford: Oxford University Press.
- Jones, G. V. (1987). Independence and exclusivity among psychological processes: Implications for the structure of recall. *Psychological Review*, 94, 229-235.
- Joordens, S., & Merikle, P. M. (1993). Independence or redundancy? Two models of conscious and unconscious influences. *Journal of Experimental Psychology: General*, 122, 462-467.
- Jorpes, E., & Mutt, V. (1966). Cholecystokinin and pancreozymin, one single hormone? *Acta Physiologica Scandinavia*, 66, 196-202.
- Kane, K. A., Picton, T. W., Moscovitch, M., & Winour, G. (2000). Event-related potentials during conscious and automatic memory retrieval. *Cognitive Brain Research*, 10, 19-35.
- Kastin, A. J., Olson, R. D., Schally, A. V., & Coy, D. H. (1979). Minireview: CNS-effects of peripherally administered brain peptides. *Life Sciences*, 25, 401-414.
- Katsuura, G., & Itoh, S. (1986a). Preventive effect of cholecystokinin octapeptide on experimental amnesia in rats. *Peptides*, 7, 105-110.
- Katsuura, G., & Itoh, S. (1986b). Passive avoidance deficit following intracerebroventricular administration of cholecystokinin tetrapeptide amide in rats. *Peptides*, 7, 809-814.

- Kazes, M., Danion, J.-M., Robert, P., Berthet, L., Amado, I., Willard, D., et al. (1999). Impairment of consciously controlled use of memory in schizophrenia. *Neuropsychology*, 13, 54-61.
- Kelley, C. M., & Jacoby, L. L. (2000). Recollection and familiarity: Process dissociation. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 215-228). Oxford: Oxford University Press.
- Kellstein, D. E., & Mayer, D. J. (1992). CCK and opioid analgesia. In C. T. Dourish, S. J. Cooper, S. D. Iversen, & L. L. Iversen (Eds.), *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS* (pp. 439-454). Oxford: Oxford University Press.
- Kerns, K. A., & Berenbaum, S. A. (1991). Sex differences in spatial ability in children. *Behavior Genetics*, 21, 383-396.
- Kerssens, C., Lubke, G. H., Klein, J., Van der Woerd, A., & Bonke, B. (2002). Memory function during propofol and alfentanil anesthesia. *Anesthesiology*, 97, 382-389.
- Kimura, D. (1999). *Sex and cognition*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Knight, R. G. (1998). Controlled and automatic memory processes in Alzheimer's disease. *Cortex*, 34, 427-435.
- Kok, A. (1997). Event-related-potential (ERP) reflections of mental resources: A review and synthesis. *Biological Psychology*, 45, 19-56.
- Kok, A. (2001). On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology*, 38, 557-577.
- Komatsu, S.-I., Graf, P., & Uttl, B. (1995). Process dissociation procedure: Core assumptions fail, sometimes. *European Journal of Cognitive Psychology*, 7, 19-40.
- Kopelman, M. D., & Stanhope, N. (1998). Recall and recognition memory in patients with focal frontal, temporal lobe, and diencephalic lesions. *Neuropsychologia*, 36, 785-795.
- Kovács, G. L., & De Wied, D. (1994). Peptidergic modulation of learning and memory processes. *Pharmacological Review*, 46, 269-291.
- Lacreuse, A., Herndon, J. G., Killiany, R. J., Rosene, D. L., & Moss, M. B. (1999). Spatial cognition in rhesus monkeys: Male superiority declines with age. *Hormones and Behavior*, 36, 70-76.
- Ladurelle, N., Keller, G., Blommaert, A., Roques, B. P., & Daugé, V. (1997). The CCK-B agonist, BC264, increases dopamine in the nucleus accumbens and facilitates motivation and attention after intraperitoneal injection in rats. *European Journal of Neuroscience*, 9, 1804-1814.
- Laux, L., Glanzmann, P., Schaffner, P., & Spielberger, C. D. (1981). *Das State-Trait-Angstinventar (STAI)*. Hogrefe: Göttingen.
- Lavigne, G. J., Hargreaves, K. M., Schmidt, R. N., & Dionne, R. A. (1989). Proglumide potentiates morphine analgesia for acute postsurgical pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 45, 666-673.



- Leenders, A. G. M., Scholten, G., Wiegant, V. M., Lopes da Silva, F. H., & Ghijsen, W. E. J. M. (1999). Activity-dependent neurotransmitter release kinetics: Correlation with changes in morphological distributions of small and large vesicles in central nerve terminals. *European Journal of Neuroscience*, 11, 4269-4277.
- Lemaire, M., Barnéoud, P., Böhme, G. A., Piot, O., Haun, F., Roques, B. P., et al. (1994). CCK-A and CCK-B receptors enhance olfactory recognition via distinct neuronal pathways. *Learning & Memory*, 1, 153-164.
- Lemaire, M., Böhme, G. A., Piot, O., Roques, B. P., & Blanchard, J.-C. (1994). CCK-A and CCK-B selective receptor agonists and antagonists modulate olfactory recognition in male rats. *Psychopharmacology*, 115, 435-440.
- Lemaire, M., Piot, O., Roques, B. P., Böhme, G. A., & Blanchard, J.-C. (1992). Evidence for an endogenous cholecystokinergic balance in social memory. *NeuroReport*, 3, 929-932.
- Léna, I., Dhôtel, H., Garbay, C., & Daugé, V. (2001). Involvement of D<sub>2</sub> dopamine receptors in the opposing effects of two CCK-B agonists in a spatial recognition memory task: Role of the anterior nucleus accumbens. *Psychopharmacology*, 153, 170-179.
- Léna, I., Simon, H., Roques, B. P., & Daugé, V. (1999). Opposing effects of two CCK<sub>B</sub> agonists on the retrieval phase of a two-trial memory task after systemic injection in the rat. *Neuropharmacology*, 38, 543-553.
- Li, X.-L., Aou, S., Hori, T., & Oomura, Y. (2002). Spatial memory deficit and emotional abnormality in OLETF rats. *Physiology & Behavior*, 75, 15-23.
- Liddle, R. A. (1994). Cholecystokinin. In J. H. Walsh & G. J. Dockray (Eds.), *Gut peptides: Biochemistry and physiology* (pp. 175-216). New York: Raven Press.
- Lieverse, R. J., Jansen, J. B. M. J., Masclee, A. A. M., & Lamers, C. B. H. W. (1994). Role of cholecystokinin in the regulation of satiation and satiety in humans. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 268-272.
- Lindefors, N., Lindén, A., Brené, S., Sedvall, G., & Persson, H. (1993). CCK peptides and mRNA in the human brain. *Progress in Neurobiology*, 40, 671-690.
- Lotstra, F., & Vanderhaeghen, J.-J. (1987). Distribution of immunoreactive cholecystokinin in the human hippocampus. *Peptides*, 8, 911-920.
- MacFadden, A., Elias, L., & Saucier, D. (2003). Males and females scan maps similarly, but give directions differently. *Brain and Cognition*, 53, 297-300.
- Maguire, E. A., Burgess, N., Donnett, J. G., Frackowiak, R. S. J., Frith, C. D., & O'Keefe, J. (1998). Knowing where and getting there: A human navigation network. *Science*, 280, 921-924.
- Maguire, E. A., Burgess, N., & O'Keefe, J. (1999). Human spatial navigation: Cognitive maps, sexual dimorphism, and neural substrates. *Current Opinion in Neurobiology*, 9, 171-177.
- Maguire, E. A., Frackowiak, R. S. J., & Frith, C. D. (1997). Recalling routes around London: Activation of the right hippocampus in taxi drivers. *Journal of Neuroscience*, 15, 7103-7110.

- Mandler, G. (1980). Recognizing: The judgement of previous occurrence. *Psychological Review*, 87, 252-271.
- Marley, P. D., Rehfeld, J. F., & Emson, P. C. (1984). Distribution and chromatographic characterization of gastrin and cholecystokinin in the rat central nervous system. *Journal of Neurochemistry*, 42, 1523-1535.
- Marshall, F. H., Barnes, S., Hughes, J., Woodruff, G. N., & Hunter, J. C. (1991). Cholecystokinin modulates the release of dopamine from the anterior and posterior nucleus accumbens by two different mechanisms. *Journal of Neurochemistry*, 56, 917-922.
- Mathison, S., Nagilla, R., & Kompella, U. B. (1998). Nasal route for direct delivery of solutes to the central nervous system: Fact or fiction? *Journal of Drug Targeting*, 5, 415-414.
- Matsushita, H., Akiyoshi, J., Kai, K., Ishii, N., Kodama, K., Tsutsumi, T., et al. (2003). Spatial memory impairment in OLETF rats without cholecystokinin-A receptor. *Neuropeptides*, 37, 271-276.
- McBurney, D. H., Gaulin, S. J. C., Devineni, T., & Adams, C. (1997). Superior spatial memory of women: Stronger evidence for the gatherer hypothesis. *Evolution and Human Behavior*, 18, 165-174.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory – a century of consolidation. *Science*, 287, 248-251.
- McGaugh, J. L., & Izquierdo, I. (2000). The contribution of pharmacology to research on the mechanisms of memory formation. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21, 208-210.
- McNamara, T. P., Rump, B., & Werner, S. (2003). Egocentric and geocentric frames of reference in memory of large-scale space. *Psychonomic Bulletin & Review*, 10, 589-595.
- Meier, B., & Perrig, W. J. (2000). Low reliability of perceptual priming: Its impact on experimental and individual difference findings. *Quarterly Journal of Experimental Psychology A: Human Experimental Psychology*, 53, 211-233.
- Mercer, L. D., & Beart, P. M. (1997). Histochemistry in rat brain and spinal cord with an antibody directed at the cholecystokinin<sub>A</sub> receptor. *Neuroscience Letters*, 137, 229-231.
- Migaud, M., Roques, B., & Durieux, C. (1994). Effects of cholecystokinin octapeptide and BC 264, a potent and selective CCK-B agonist on aspartate and glutamate release from rat hippocampal slices. *Neuropharmacology*, 33, 737-743.
- Miller, K., Hoffer, A., Svoboda, K. R., & Lupica, C. R. (1997). Cholecystokinin increases GABA release by inhibiting a resting K<sup>+</sup> conductance in hippocampal interneurons. *Journal of Neuroscience*, 17, 4994-5003.
- Million, M. E., Léna, I., Da Nascimento, S., Noble, F., Daugé, V., Garbay, C., et al. (1997). Development of new potent agonists able to interact with two postulated subsites of the cholecystokinin CCK-B receptor. *Letters in Peptide Science*, 4, 407-410.
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H. L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14 year follow-up study of H. M. *Neuropsychologia*, 6, 215-234.
- Moffat, S. D., Hampson, E., & Hatzipantelis, M. (1998). Navigation in a 'virtual' maze: Sex differences and correlation with psychometric measures of ability in humans. *Evolution and Human Behavior*, 19, 73-87.

- Moran, T. H., Robinson, P. H., Goldrich, M. S., & McHugh, P. R. (1986). Two brain cholecystokinin receptors: Implications for behavioral actions. *Brain Research*, 362, 175-179.
- Moran, T. H., & Schwartz, G. J. (1994). Neurobiology of cholecystokinin. *Critical Reviews in Neurobiology*, 9, 1-28.
- Morris, R. G. M. (1981). Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12, 239-269.
- Morris, R. G. M., Garraud, P., Rawlins, J. N. P., & O'Keefe, J. O. (1982). Place navigation in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297, 681-683.
- Murrell, G. A., & Morton, J. (1974). Word recognition and morphemic structure. *Journal of Experimental Psychology*, 102, 963-968.
- Noble, F., & Roques, B. P. (1999). CCK-B receptor: Chemistry, molecular biology, biochemistry and pharmacology. *Progress in Neurobiology*, 58, 349-379.
- Noble, F., Wank, S. A., Crawley, J. N., Bradwejn, J., Seroogy, K. B., Hamon, M., et al. (1999). International union of pharmacology. XXI. Structure, distribution, and function of cholecystokinin receptors. *Pharmacological Reviews*, 51, 745-781.
- Nomoto, S., Miyake, M., Ohta, M., Funakoshi, A., & Miyasaka, K. (1999). Impaired learning and memory in OLETF rats without cholecystokinin (CCK)-A receptor. *Physiology & Behavior*, 66, 869-872.
- O'Donohue, T. L., Millington, W. R., Handelsmann, G. E., Contreras, P. C., & Chronwall, B. M. (1985). On the 50th anniversary of Dale's law: Multiple neurotransmitter neurons. *Trends in Pharmacological Sciences*, 6, 305-308.
- O'Keefe, J., & Nadel, L. (1978). *The hippocampus as a cognitive map*. Oxford: Clarendon.
- Ondetti, M. A., Pluscec, J., Sabo, E. F., Sheehan, J. T., & Williams, N. (1970). Synthesis of cholecystokinin-pancreozymin. I. The C-terminal dodecapeptide. *Journal of the American Chemical Society*, 92, 195-216.
- Panksepp, J. (2000). Emotions as natural kinds within the mammalian brain. In M. Lewis & J. M. Haviland-Jones (Eds.), *Handbook of emotions* (2<sup>nd</sup> edition) (pp. 137-156). New York, NY: Guilford Press.
- Pardridge, W. M. (1991). *Peptide drug delivery to the brain*. New York, NY: Raven Press.
- Parkin, A. J. (2001). The structure and mechanisms of memory. In B. Rapp (Ed.), *Handbook of cognitive neuropsychology*. (pp. 399-422). Philadelphia, PA: Psychology Press.
- Parsons, T. D., Larson, P., Kratz, K., Thiebaut, M., Bluestein, B., Buckwalter, J. G., et al. (2004). Sex differences in mental rotation and spatial rotation in a virtual environment. *Neuropsychologia*, 42, 555-562.
- Paulsen, O., & Moser, E. I. (1998). A model of hippocampal memory encoding and retrieval: GABAergic control of synaptic plasticity. *Trends in Neurosciences*, 21, 273-278.

- Pietrowsky, R., Born, J., & Fehm, H. L. (1995). The cholecystokinin analogue ceruletide impairs memory but not perception of food stimuli in fasted human subjects. In M. V. Singer, R. Ziegler, & G. Rohr (Eds.), *Gastrointestinal tract and endocrine system* (pp. 51-58). Lancaster: Kluwer Academic Publishers.
- Pietrowsky, R., Claassen, L., Frercks, H., Fehm, H. L., & Born, J. (2001). Time course of intranasally administered cholecystokinin-8 on central nervous effects. *Neuropsychobiology*, 43, 254-259.
- Pietrowsky, R., Fehm, H. L., Er, A., Bathelt, B., & Born, J. (1990). Influences of the cholecystokinin analogue ceruletide on human sleep and evoked potentials. *Neuropsychobiology*, 23, 41-47.
- Pietrowsky, R., Preuss, S., Born, J., Pauschinger, P., & Fehm, H. L. (1989). Effects of cholecystokinin on evoked brain potentials and satiety in man. *Physiology & Behavior*, 46, 513-519.
- Pietrowsky, R., Rudolf, S., Mölle, M., Fehm, H. L., & Born, J. (1997). Cholecystokinin-induced effects on selective attention depend on level of activation. *Neuropsychobiology*, 36, 87-95.
- Pietrowsky, R., Schiemann, C., Fehm, H. L., & Born, J. (1993). The P2 amplitude of the auditory evoked potential is diminished by the cholecystokinin-analogue ceruletide. *Journal of Psychophysiology*, 7, 3-10.
- Pietrowsky, R., Specht, G., Fehm, H. L., & Born, J. (1994). Comparison of satiating effects of ceruletide and food intake using behavioural and electrophysiological indicators of memory. *International Journal of Psychophysiology*, 17, 79-89.
- Pietrowsky, R., Strüben, C., Mölle, M., Fehm, H. L., & Born, J. (1996). Brain potential changes after intranasal vs. intravenous administration of vasopressin: Evidence for a direct nose-brain pathway for peptide effects in humans. *Biological Psychiatry*, 39, 332-340.
- Pietrowsky, R., Thiemann, A., Kern, W., Fehm, H. L., & Born, J. (1996). A nose-brain pathway for psychotropic peptides: Evidence from a brain evoked potential study with cholecystokinin. *Psychoneuroendocrinology*, 21, 559-572.
- Polich, J. (1998). P300 clinical utility and control of variability. *Journal of Clinical Neurophysiology*, 15, 14-33.
- Pompéia, S., Lucchesi, L. M., Bueno, O. F. A., Manzano, G. M., & Tufik, S. (2004). Zolpidem and memory: A study using the process dissociation procedure. *Psychopharmacology*, 174, 327-333.
- Ranganath, C., Yonelinas, A. P., Cohen, M. X., Dy, C. J., Tom, S. M., & D'Esposito, M. D. (2003). Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes. *Neuropsychologia*, 42, 2-13.
- Rataud, J. (1991). 'Anxiolytic' effect of CCK-antagonists on plus-maze behaviour in mice. *Brain Research*, 548, 315-317.
- Reeve Jr., J. R., Eysselein, V. E., Ho, F. J., Chew, P., Vigna, S. R., Liddle, R. A., et al. (1994). Natural and synthetic CCK-58. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 11-21.

- Reeve Jr., J. R., Eysselein, V., Solomon, T. E., & Go, V. L. W. (Eds.) (1994). Cholecystokinin [Special issue]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 713.
- Rehfeld, J. F. (1978). Immunochemical studies on cholecystokinin. II. Distribution and molecular heterogeneity in the central nervous system and small intestine of man and hog. *Journal of Biological Chemistry*, 253, 4022-4030.
- Rehfeld, J. F., & Hansen, H. F. (1986). Characterization of preprocholecystokinin products in the porcine cerebral cortex: Evidence of different processing pathways. *Journal of Biological Chemistry*, 261, 5832-5840.
- Rehfeld, J. F., & Nielsen, F. C. (1995). Molecular forms and regional distribution of cholecystokinin in the central nervous system. In J. Bradwejn & E. Vasar (Eds.), *Cholecystokinin and anxiety: From neuron to behavior* (pp. 33-56). New York, NY: Springer.
- Reingold, E. M., & Merikle, P. (1993). Theory and measurement in the study of unconscious processes. In M. Davies & G. M. Humphreys (Eds.), *Consciousness. Psychological and philosophical essays* (pp. 40-57). Oxford: Blackwell.
- Reingold, E. M., & Toth, J. P. (1996). Process dissociations and task dissociations: A controversy in progress. In G. Underwood (Ed.), *Implicit cognition* (pp. 159-202). Oxford: Oxford University Press.
- Rex, A., Barth, T., Voigt, J.-P., Domeney, A. M., & Fink, H. (1994). Effects of cholecystokinin tetrapeptide and sulphated cholecystokinin octapeptide in rat models of anxiety. *Neuroscience Letters*, 172, 139-142.
- Rex, A., & Fink, H. (2004). Cholecystokinin tetrapeptide improves water maze performance of neonatally 6-hydroxydopamine-lesioned young rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 79, 109-117.
- Richardson-Klavehn, A., & Bjork, R. A. (1988). Measures of memory. *Annual Review of Psychology*, 39, 475-543.
- Richardson-Klavehn, A., Gardiner, J. M., & Java, R. L. (1996). Memory: task dissociations, process dissociations, and dissociations of consciousness. In G. Underwood (Ed.), *Implicit cognition* (pp. 159-202). Oxford: Oxford University Press.
- Riefer, D. M., & Batchelder, W. H. (1988). Multinomial modeling and the measurement of cognitive processes. *Psychological Review*, 95, 318-339.
- Riekkinen, R., Legros, J. J., Sennef, C., Lolkkonen, J., Smits, S., & Soininen, H. (1987). Penetration of DGAVP (Org 5667) across the blood-brain barrier in human subjects. *Peptides*, 8, 261-265.
- Ritter, R. C., Brenner, L. A., & Tamura, C. (1994). Endogenous CCK and the peripheral neural substrates of intestinal satiety. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 255-267.
- Roediger III, H. L., & McDermott, K. B. (1993). Implicit memory in normal human subjects. In F. Boller & J. Grafman (Eds.), *Handbook of neuropsychology* (Volume 8) (pp. 63-131). Amsterdam: Elsevier.
- Rösler, F. (1982). *Hirnelektrische Korrelate kognitiver Prozesse*. Berlin: Springer.

- Roques, B. (2000). Novel approaches to targeting neuropeptide systems. *Trends in Pharmacological Sciences*, 21, 475-483.
- Rosser, R. A., Ensing, S. S., Glider, P. J., & Lane, S. (1984). An information-processing analysis of children's accuracy in predicting the appearance of rotated stimuli. *Child Development*, 55, 2204-2211.
- Rothkegel, R. (1999). Apple tree: A multinomial processing tree modeling program for Macintosh computers. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, 31, 696-700.
- Rotzinger, S., & Vaccarino, F. J. (2003). Cholecystokinin receptor subtypes: Role in the modulation of anxiety-related and reward-related behaviours in animal-models. *Journal of Psychiatry & Neuroscience*, 28, 171-181.
- Ruddle, R. A., Payne, S. J., & Jones, D. M. (1997). Navigating buildings in 'desk-top' virtual environments: Experimental investigations using extended navigation experience. *Journal of Experimental Psychology: Applied*, 3, 143-159.
- Saito, A., Sankaran, H., Goldfine, I. D., & Williams, J. A. (1980). Cholecystokinin receptors in the brain: Characterization and distribution. *Science*, 208, 1155-1156.
- Sandstrom, N. J., Kaufman, J., & Huettel, S. A. (1998). Males and females use different distal cues in a virtual environment navigation task. *Cognitive Brain Research*, 6, 351-360.
- Sarter, M., Bruno, J. P., Givens, B., Moore, H., McGaughy, J., & McMahon, K. (1996). Neuronal mechanisms mediating drug-induced cognition enhancement: Cognitive activity as a necessary intervening variable. *Cognitive Brain Research*, 3, 329-243.
- Savasta, M., Palacois, J. M., & Mengold, G. (1990). Regional distribution of the messenger RNA coding for the neuropeptide cholecystokinin in the human brain examined by in situ hybridization. *Molecular Brain Research*, 7, 91-104.
- Scarborough, D. L., Gerard, L., & Cortese, C. (1979). Assessing lexical memory: The transfer of word repetition effects across task and modality. *Memory & Cognition*, 7, 3-12.
- Schacter, D. L. (1987). Implicit memory: History and current status. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 13, 501-518.
- Schick, R. R., Schusdziarra, V., Yaksh, T., & Go, V. L. W. (1994). Brain regions where cholecystokinin exerts its effect on satiety. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 242-254.
- Schiffmann, S. N., Mailleux, P., Przedborski, S., Halleux, P., Lotstra, F., & Vanderhaeghen, J.-J. (1989). Cholecystokinin distribution in the human striatum and related subcortical structures. *Neurochemistry International*, 14, 167-173.
- Schneider, W., & Shiffrin, R. M. (1977). Controlled and automatic human information processing: I. Detection, search, and attention. *Psychological Review*, 84, 1-66.
- Schreiber, H., Stolz-Born, G., Pietrowsky, R., Kornhuber, H. H., Fehm, H. L., & Born, J. (1995). Improved event-related potential signs of selective attention after the administration of the cholecystokinin analog ceruletide in healthy persons. *Biological Psychiatry*, 37, 702-712.

- Schwanzkel-Fukuda, M., & Pfaff, D. W. (1995). Structure and function of the nervus terminalis. In R. L. Doty (Ed.), *Handbook of olfaction and gustation* (pp. 835-864). New York, NY: Marcel Dekker, Inc.
- Schwartz, R. K. W. (2003). The principle of memory consolidation and its pharmacological manipulations. In R. H. Kluwe, G. Lüer, & F. Rösler (Eds.), *Principles of learning and memory* (pp. 137-153). Basel: Birkhäuser.
- Schwartz, J. H. (2000). Neurotransmitters. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz, & T. M. Jessell (Eds.), *Principles of neural science* (4<sup>th</sup> edition) (pp. 280-297). New York, NY: McGraw-Hill.
- Sebret, A., Léna, I., Crété, D., Matsui, T., Roques, B. P., & Daugé, V. (1999). Rat hippocampal neurons are critically involved in physiological improvement of memory processes induced by cholecystokinin-B receptor stimulation. *Journal of Neuroscience*, 19, 7230-7237.
- Seymour, P., Dou, H., & Juraska, J. M. (1996). Sex differences in radial maze performance: Influence of rearing environment and room cues. *Psychobiology*, 24, 33-37.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Shepherd, G. M., & Greer, C. A. (1998). Olfactory Bulb. In G. M. Shepherd (Ed.), *The synaptic organization of the brain* (pp. 417-458). Oxford: Oxford University Press.
- Shiffrin, R. M., & Schneider, W. (1977). Controlled and automatic human information processing: II. Perceptual learning, automatic attending, and a general theory. *Psychological Review*, 84, 127-190.
- Shlik, J., Koszycki, D., & Bradwejn, J. (1998). Decrease in short term memory function induced by CCK-4 in healthy volunteers. *Peptides*, 19, 969-975.
- Shlik, J., Vasar, E., & Bradwejn, J. (1997). Cholecystokinin and psychiatric disorders. Role in aetiology and potential of receptor antagonists in therapy. *CNS Drugs*, 8, 134-152.
- Siegel, A. W., & White, S. H. (1975). The development of spatial representations of large-scale environments. In H. W. Reese (Ed.), *Advances in child development and behavior* (pp. 9-55). New York: Academic Press.
- Singh, L., Lewis, A. S., Field, M. J., Hughes, J., & Woodruff, G. N. (1991). Evidence for an involvement of the brain cholecystokinin B receptor in anxiety. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 88, 1130-1133.
- Smith, E. E., & Jonides, J. (2003). Executive control and thought. In L. R. Squire, F. E. Bloom, S. K. McConnell, J. L. Roberts, N. C. Spitzer, & M. J. Zigmond (Eds.), *Fundamental neuroscience* (2<sup>nd</sup> edition) (pp. 1377-1394). Amsterdam: Academic Press.
- Smith, G. P., & Gibbs, J. (1992). The development and proof of the cholecystokinin hypothesis of satiety. In C. T. Dourish, S. J. Cooper, S. D. Iversen, & L. L. Iversen (Eds.), *Multiple cholecystokinin receptors in the CNS* (pp. 166-182). Oxford: Oxford University Press.
- Smith, G. P., Jerome, C., Cushin, B. J., Eterno, R., & Simansky, K. J. (1981). Abdominal vagotomy blocks the satiety effect of cholecystokinin in the rat. *Science*, 213, 1036-1037.

- Smith, J. A., & Knight, R. G. (2002). Memory processing in Alzheimer's disease. *Neuropsychologia*, 40, 666-682.
- Smith, S. M., & Vela, E. (2001). Environmental context-dependent memory: A review and meta-analysis. *Psychonomic Bulletin & Review*, 8, 203-220.
- Snodgrass, J. G., & Corwin, J. (1988). Pragmatics of measuring recognition memory: Applications to dementia and amnesia. *Journal of Experimental Psychology: General*, 117, 34-50.
- Snyder, G. L., Fisone, G., Morino, O., Gundersen, V., Ottersen, O. P., Hökfelt, T., et al. (1993). Regulation by the neuropeptide cholecystinin (CCK-8S) of protein phosphorylation in the neostriatum. *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, 90, 11277-11281.
- Squire, L. R., & Knowlton, B. J. (1995). Memory, hippocampus, and brain systems. In M. S. Gazzaniga (Ed.), *The Cognitive Neurosciences* (pp. 825-837). Cambridge: MIT Press.
- Squire, L. R., Knowlton, B., & Musen, G. (1993). The structure and organization of memory. *Annual Review of Psychology*, 44, 453-495.
- Stapleton, C. L., & Andrade, J. (2000). An investigation of learning during propofol sedation and anesthesia using the process dissociation procedure. *Anesthesiology*, 93, 1418-1425.
- Stengaard-Pedersen, K., & Larsson, L.-I. (1981). Localization and opiate receptor binding of enkephalin, CCK and ACTH/beta-endorphin in the rat central nervous system. *Peptides*, 2, 3-19.
- Stockhorst, U., De Fries, D., Steingrüber, H.-J., & Scherbaum, W. A. (2004). Insulin and the CNS: Effects on food intake, memory, and endocrine parameters and the role of intranasal administration in humans. *Physiology & Behavior*, 83, 47-54.
- Stockhorst, U., & Pietrowsky, R. (2004). Olfactory perception, communication, and the nose-to-brain pathway. *Physiology & Behavior*, 83, 3-11.
- Strand, F. L. (1999). *Neuropeptides*. Cambridge, MA: The MIT Press.
- Stroop (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Taghzouti, K., Léna, I., Dellu, F., Roques, B. P., Daugé, V., & Simon, H. (1999). Cognitive enhancing effects in young and old rats of pBC<sub>264</sub>, a selective CCK<sub>B</sub> receptor agonist. *Psychopharmacology*, 143, 141-149.
- Tanganelli, S., Fuxe, K., Antonelli, T., O'Connor, W. T., & Farraro, L. (2001). Cholecystinin/dopamine/GABA interactions in the nucleus accumbens: Biochemical and functional correlates. *Peptides*, 22, 1229-1234.
- Tassoni, G., Ambrogio Lorenzini, C., Baldi, E., Sacchetti, B., & Bucherelli, C. (1999). A peculiar pattern of temporal involvement of rat perirhinal cortex in memory processing. *Behavioral Neuroscience*, 113, 1161-1169.
- Thorne, R. G., Emory, C. R., Ala, T. A., & Frey, W. H. II (1995). Quantitative analysis of the olfactory pathway for drug delivery to the brain. *Brain Research*, 692, 278-282.



- Thorne, R.G., Pronk, G.J., Padmanabhan, V., & Frey, W.H. (2004). Delivery of insulin-like growth factor-I to the rat brain and spinal cord along olfactory and trigeminal pathways following intranasal administration. *Neuroscience*, 127, 481-496.
- Tlauka, M., Brolese, A., Pomeroy, D., & Hobbs, W. (2005). Gender differences in spatial knowledge acquired through simulated exploration of a virtual shopping centre. *Journal of Environmental Psychology*, 25, 111-118.
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and man. *Psychological Review*, 55, 189-208.
- Totterdell, S., & Smith, A. D. (1986). Cholecystokinin immunoreactive boutons in synaptic contact with hippocampal pyramidal neurons that project to the nucleus accumbens. *Neuroscience*, 19, 181-192.
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In E. Tulving & W. Donaldson (Eds.), *Organization of memory*. New York, NY: Academic Press.
- Tulving, E. (1983). *Elements of episodic memory*. New York, NY: Oxford University Press.
- Tversky, B. (2000). Remembering spaces. In E. Tulving & F. I. M. Craik (Eds.), *The Oxford handbook of memory* (pp. 363-378). Oxford: Oxford University Press.
- Vaccarino, V. (1995). CCK, addiction and anxiety. In J. Bradwejn & E. Vasar (Eds.), *Cholecystokinin and anxiety: From neuron to behaviour* (pp. 127-150). New York, NY: Springer.
- Vandenberg, S. G., & Kuse, A. R. (1978). Mental rotations, a group test of three-dimensional spatial visualization. *Perceptual and Motor Skills*, 47, 599-601.
- Vanderhaeghen, J. J., & Crawley, J. N. (Eds.) (1985). Neuronal cholecystokinin [Special issue]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, Volume 448.
- Vanderhaeghen, J. J., Signeau, J. C., & Gepts, W. (1975). New peptide in the vertebrate CNS reacting with antigastrin antibodies. *Nature*, 257, 604-605.
- Van Megen, H. J. G. M., Westenberg, H. G. M., Den Boer, J. A., Slaap, B., Van Es-Radhakishun, F., & Pande, A. C. (1997). The cholecystokinin B receptor antagonist CI-988 failed to affect CCK-4 induced symptoms in panic disorder patients. *Psychopharmacology*, 129, 243-248.
- Verhage, M., McMahon, H. T., Ghijsen, W. E. J. M., Boomsma, F., Scholten, G., W, Wiegant, V. M., et al. (1991). Differential release of amino acids, neuropeptides, and catecholamines from isolated nerve terminals. *Neuron*, 6, 517-524.
- Verfaellie, M., & Traedwell, J. R. (1993). Status of recognition memory in amnesia. *Neuropsychology*, 7, 5-13.
- Voits, M., Fink, H., Gerhardt, P., & Huston, J. P. (1995). Application of 'nose-poke habituation': Validation with post-trial diazepam- and cholecystokinin-induced hypo- and hypermnesia. *Journal of Neuroscience Methods*, 57, 101-105.
- Voits, M., Hasenöhl, R., Huston, J. P., & Fink, H. (2001). Repeated treatment with cholecystokinin octapeptide improves maze performance in aged Fischer 344 rats. *Pepptides*, 22, 1325-1330.

- Wank, S. A. (1995). Cholecystokinin receptors. *American Journal of Physiology*, 269, G628-G646.
- Warrington, E. K., & Weiskrantz, L. (1974). The effect of prior learning on subsequent retention in amnesic patients. *Neuropsychologia*, 12, 419-428.
- Watkins, L. R., Kinschek, I. B., & Mayer, D. J. (1984). Potentiation of opioid analgesia and apparent reversal of morphine tolerance by proglumide. *Science*, 224, 395-396.
- Watkins, L. R., Kinschek, I. B., & Mayer, D. J. (1985). Potentiation of morphine analgesia by the cholecystokinin antagonist proglumide. *Brain Research*, 327, 169-180.
- Witmer, B. G., Bailey, J. H., & Knerr, B. W. (1996). Virtual spaces and real world places: Transfer of route knowledge. *International Journal of Human-Computer Studies*, 45, 413-428.
- Woodruff, G. N., Hill, D. R., Boden, P., Pinncock, R., Singh, L., & Hughes, J. (1991). Functional role of brain CCK receptors. *Neuropeptides*, 19, 45-56.
- Woodruff, G. N., & Hughes, J. (1991). Cholecystokinin antagonists. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 31, 469-501.
- Wrenn, C. C., & Crawley, J. N. (2001). Pharmacological evidence supporting a role for galanin in cognition and affect. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 25, 283-299.
- Yanaihara, C., Kuwahara, A., Suzuki, M., Hoshino, M., Li, M., Zheng, L. Q., et al. (1994). Novel CCK analogs for studying CCK<sub>B</sub>-Rezeptor. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 713, 107-117.
- Yasui, M., & Kawasaki, K. (1995). CCKB-receptor activation augments the long-term potentiation in guinea pig hippocampal slices. *Japanese Journal of Pharmacology*, 68, 441-447.
- Yonelinas, A. P. (2002). The nature of recollection and familiarity: A review of 30 years of research. *Journal of Memory and Language*, 46, 441-517.
- Yonelinas, A. P., Kroll, N. E. A., Dobbins, I., Lazzara, M., & Knight, R. T. (1998). Recollection and familiarity deficits in amnesia: Convergence of remember-know, process dissociation, and receiver operating characteristic data. *Neuropsychology*, 12, 323-339.
- Yonelinas, A. P., Otten, L. J., Shaw, K. N., & Rugg, M. D. (2005). Separating the brain regions involved in recollection and familiarity in recognition memory. *Journal of Neuroscience*, 25, 3002-3008.
- Zimmermann, P., & Fimm, B. (1999). *Testbatterie zur Aufmerksamkeitsprüfung (TAP), Version 1.5*. Freiburg: Psytest.

## Erklärung

Die hier vorgelegte Dissertation habe ich eigenständig und ohne unerlaubte Hilfe angefertigt. Die Dissertation wurde in der vorgelegten oder in ähnlicher Form noch bei keiner anderen Institution eingereicht. Ich habe bisher keine erfolglosen Promotionsversuche unternommen.

Düsseldorf, den 31.10.2006

(Ronald Schneider)