



**Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg**  
**Medizinische Fakultät Mannheim**  
**Dissertations-Kurzfassung**

**Belohnungskonditionierung und stressassoziierte  
Rekonsolidierungsstörung**

Autor: Judith Heckmann  
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)  
Doktorvater: Prof. Dr. F. Kiefer

Bei der Aufrechterhaltung von Suchtverhalten spielt das Gedächtnis eine große Rolle, wobei dem Belohnungslernen eine besondere Bedeutung zukommt. Alle neugewonnenen Informationen durchlaufen auf dem Weg ins Gedächtnis den Prozess der Konsolidierung. Der Prozess der Rekonsolidierung umfasst das Wiederabrufen von diesen stabilisierten Gedächtnisinhalten, deren Labilisierung, Veränderung und erneuter Speicherung. In diesen Vorgang eingreifen und möglicherweise suchtassoziierte Gedächtnisinhalte verändern zu können, weckt Erwartungen für neue Therapieansätze in der Suchtmedizin. Im Tiermodell konnte so mittels Glukokortikoiden bereits eine vorübergehende Reduzierung zuvor konditionierten abhängigen Verhaltens erreicht werden. Beim Menschen ist bekannt, dass Stressoren sowohl den Prozess der Konsolidierung als auch der Rekonsolidierung von deklarativen Gedächtnisinhalten beeinflussen können. Die im Rahmen dieser Promotion durchgeführte prospektive randomisierte Studie beschäftigt sich mit der Fragestellung, ob eine stressassoziierte Rekonsolidierungsstörung von appetitiv konditionierten Gedächtnisinhalten bei gesunden Probanden ausgelöst werden kann.

Es wurden 30 Probanden im Alter von 18-65 Jahren zu drei Zeitpunkten untersucht. An allen Versuchstagen erhielten die Probanden eine Aufgabe am Computer, in welcher zwei verschiedene Stimuli pseudo-randomisiert vielfach dargeboten wurden. Der erste Stimulus wurde mit der Möglichkeit des Geldgewinns bei schneller Reaktion auf ein auditives Signal gekoppelt. Auf den zweiten Stimulus folgte nach Reaktion auf das auditive Signal lediglich eine verbale Rückmeldung. Es wurden sowohl testpsychologische als auch physiologische Daten wie Herzfrequenz, elektrodermale Aktivität und Speichelcortisolproben erhoben. Nach der Randomisierung am zweiten Versuchstag erhielten alle Probanden eine Reaktivierung der Aufgabe. Die Versuchsgruppe erhielt übergangslos auf die Aufgabe einen Schreckreiz, welcher aus visuellen und auditiven Inhalten bestand. Am dritten Versuchstag wurde das veränderte Verhalten auf die Stimuli mittels Reaktionszeitmessung und Hautleitfähigkeitsreaktionsmagnituden festgehalten.

In den Ergebnissen zeigte sich eine erfolgreiche Belohnungskonditionierung beider Gruppen am ersten Versuchstag, da sie signifikant schneller (Reaktionszeit) und stärker (elektrodermale Aktivität) auf den Geldgewinn-Stimulus als auf den Stimulus mit verbaler Rückmeldung reagierten. Die Stressantwort am zweiten Versuchstag fand sich in signifikanten Gruppenunterschieden im State-Trait-Angstinventar und der mittleren Herzfrequenz, jedoch nicht per visueller Analogskalen und Cortisolwerten. Im Vergleich des Verhaltens an erstem und drittem Untersuchungstag ließen sich sowohl signifikant verschiedene Reaktionszeiten als auch divergierende elektrodermale Reaktionen zwischen den Gruppen feststellen. Dabei erbrachte die Versuchsgruppe die schlechtere Leistung. Dies sind deutliche Belege dafür, dass der Stressor in der Versuchsgruppe eine Rekonsolidierungsstörung der Belohnungskonditionierung auslöste, während die Kontrollgruppe eine Festigung der Gedächtnisinhalte erfuhr.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie wirken in der bisherigen Datenlage zunächst überraschend. Präklinische und klinische Studien befassten sich vor allem mit der Anwendung einer Blockade von adrenergen Rezeptoren mittels Propranolol, da dies schon erfolgreich zur Rekonsolidierungsblockade von angstassoziierten Gedächtnisinhalten eingesetzt wurde. In der vorliegenden Studie wurde eine Rekonsolidierungsstörung durch Sympathikusaktivierung an gesunden Probanden bewirkt. In Bezug auf die Rekonsolidierungsstörung substanzassoziierten Gedächtnisinhalte ist sowohl aus dem Tiermodell als auch aus humanen Studien bisher keine einheitliche Aussage zur Wirkung von Propranolol zu gewinnen. Wichtige Faktoren scheinen der Zeitpunkt der pharmakologischen Manipulation als auch das untersuchte Kollektiv zu sein. Wenn das untersuchte Kollektiv aus Patienten mit Abhängigkeitserkrankungen bestand, konnte Propranolol eine Rekonsolidierungsstörung auslösen, bei gesunden Probanden jedoch nicht. Dies

könnte darauf hinweisen, dass sich neuronale adrenerge und noradrenerge Rezeptoren durch die Einnahme suchterzeugender Substanzen verändern, im Sinne von neuronaler Plastizität. Festgehalten werden kann, dass noch weiterführende präklinische und klinische Forschung notwendig ist, um die Grundlagen der Wirkmechanismen von Neurotransmittern auf Gedächtnisprozesse bei Abhängigkeitserkrankungen zu verstehen um mögliche neue Therapieansätze entwickeln zu können.