

Zusammenfassung der Dissertation

**Auswirkungen von interindividueller Variabilität
dopaminergener Neuromodulation auf kortikale und
subkortikale Mechanismen bei menschlichen
Lernprozessen**

**Vorgelegt der Fakultät für Naturwissenschaften
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium
(Dr. rer. nat.)**

von

Dr. med. Björn Hendrik Schott

geb. 29. 10. 1975

Betreuer:

PD Dr. Constanze Seidenbecher
Prof. Dr. Eckart Gundelfinger

Leibniz-Institut für Neurobiologie
Abtl. Neurochemie und Molekularbiologie

Zusammenfassung

Dopamin spielt eine wichtige Rolle bei einer Reihe unterschiedlicher Lern- und Gedächtnisprozesse, wie etwa beim Stimulus-Belohnungs-Assoziationslernen, aber auch beim Hippocampus-abhängigen Langzeitgedächtnis. Im dopaminergen System des Menschen findet sich eine ausgeprägte interindividuelle Variabilität, die sowohl durch genetische Unterschiede, als auch durch physiologische (z. B. Altern) und pathologische Veränderungen (etwa bei M. Parkinson oder Schizophrenie) bedingt sein kann. In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie sich solche interindividuellen Unterschiede in der dopaminergen Neuromodulation auf limbische Lern- und Gedächtnisprozesse des Menschen auswirken, wobei zum einen auf das Hippocampus-abhängige episodische Gedächtnis zum anderen das Belohnungs-abhängige assoziative Lernen im ventralen Striatum eingegangen wurde.

Mit Hilfe der funktionellen Magnetresonanztomographie (functional magnetic resonance imaging, fMRI) wurde im ersten Experiment untersucht, wie sich genetische Variationen im Dopamin-Transporter (DAT1), im Enzym Catechol-O-Methyltransferase (COMT), und im Dopamin-Rezeptor D2 (DRD2) auf kortikale und subkortikale fMRI-Aktivierungsmuster beim erfolgreichen Hippocampus-abhängigen Lernen von Wörtern auswirken. Dabei zeigte sich, dass eine genetische Variation, die die DAT1-Expression beeinflusst, mit veränderter Aktivität des dopaminergen Mittelhirns selbst assoziiert ist, während ein COMT-Polymorphismus vor allem die Aktivität des präfrontalen Kortex (PFC) und dessen funktionelle Kopplung mit dem Hippocampus beeinflusst. Eine genetische Variation des DRD2 ist mit Veränderungen der Aktivität sowohl im Mittelhirn als auch im PFC assoziiert. Zur weiteren Aufklärung der Rolle von DAT1 und COMT bei der synaptischen Inaktivierung von Dopamin wurden molekularbiologische und proteinbiochemische Untersuchungen durchgeführt. Es konnte gezeigt werden, dass DAT1 im Hippocampus selbst exprimiert wird, vor allem in der CA3-Region. Außerdem wurde nachgewiesen, dass membranständige COMT in Neuronen intrazellulär orientiert ist, Dopamin also postsynaptisch aufgenommen werden muss, um inaktiviert zu werden.

In der zweiten fMRI-Studie wurden die Auswirkungen reduzierter dopaminergen Aktivität im Alter und bei M. Parkinson auf Belohnungs-Assoziationslernen untersucht. Sowohl gesunde ältere Probanden als auch Parkinson-Patienten zeigten dabei eine stark reduzierte Antwort des ventralen Striatums auf Belohnungs-prädizierende Stimuli, aber normale positive Prädiktionsfehler bei Präsentation des Belohnungs-Feedbacks, was darauf hindeutet, dass die Belohnungsverarbeitung selbst intakt ist, ihre Prädiktion aber gestört. Parkinson-Patienten zeigten überdies eine stark reduzierte funktionelle Konnektivität innerhalb des mesolimbischen Systems, möglicherweise als Folge der massiv reduzierten Dopamin-Freisetzung.

Summary

Dopamine plays an important role in a variety of human learning and memory processes, including stimulus-reward association learning, but also hippocampus-dependent long term memory. The human dopaminergic system is subject to considerable interindividual variability, which is related to, genetic differences as well as to physiological (e. g. aging) and pathological alterations (as found in Parkinson's disease and schizophrenia). The goal of this thesis was to investigate how such individual differences in dopaminergic neuromodulation affect limbic learning and memory mechanisms in humans. Both hippocampus-dependent long term memory and mesolimbic stimulus-reward association learning were investigated.

In the first experiment the influence of genetic variations in the dopamine system on cortical and subcortical activation patterns during hippocampus-dependent verbal learning was characterized using functional magnetic resonance imaging (fMRI). Specifically, polymorphisms in the dopamine transporter (DAT1), in the dopamine-metabolizing enzyme catechol-O-methyl transferase (COMT) and in the dopamine receptor D2 (DRD2) were investigated. It could be demonstrated that a genetic variation that affects DAT1 expression is associated with altered activity of the dopaminergic midbrain itself, while a COMT polymorphism primarily influences the activity of the prefrontal cortex (PFC) and the functional connectivity between the PFC and the hippocampus. A DRD2 polymorphism is associated with alterations of both midbrain and prefrontal brain activity. To further elucidate the roles of DAT1 and COMT in the synaptic inactivation of dopamine, molecular biological and biochemical investigations were carried out. It could be shown that DAT1 is expressed in the hippocampus itself, especially in the CA3 region. Moreover, the investigations of COMT show that the membrane-bound form of the enzyme is oriented towards the intracellular space in neurons, suggesting the presence of a postsynaptic dopamine uptake mechanism.

In the second fMRI study the impact of reduced dopaminergic activity in aging and in Parkinson's disease on stimulus-reward association learning was investigated. Both healthy elderly participants and Parkinson's patients showed a markedly reduced response of the ventral striatum to reward-predicting stimuli, but normal positive prediction errors to the reward itself, suggesting that reward processing *per se* was intact, but prediction of future rewards was impaired. Additionally, patients also displayed reduced functional connectivity within the mesolimbic system, possibly as a result of the drastically reduced dopamine release.