

Kognitive Kontrolle

Dopamin und Lernen aus Fehlern

TILMANN A. KLEIN^{1, 2}, JANE NEUMANN¹, MARTIN REUTER³,
D. YVES VON CRAMON^{1, 2}, MARKUS ULLSPERGER^{1, 2}

¹MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR KOGNITIONS- UND NEUROWISSENSCHAFTEN, LEIPZIG

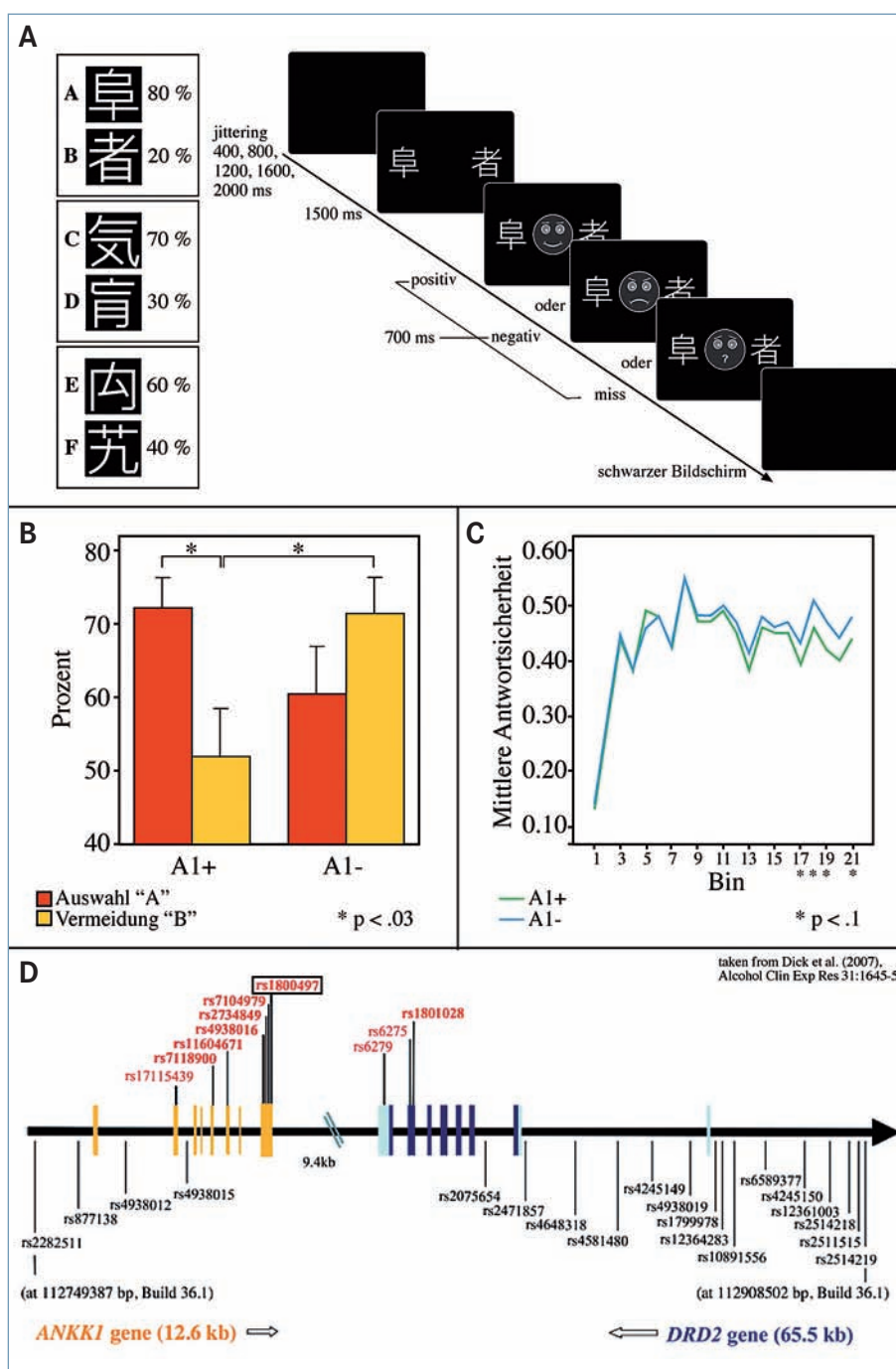
²MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR NEUROLOGISCHE FORSCHUNG, KÖLN

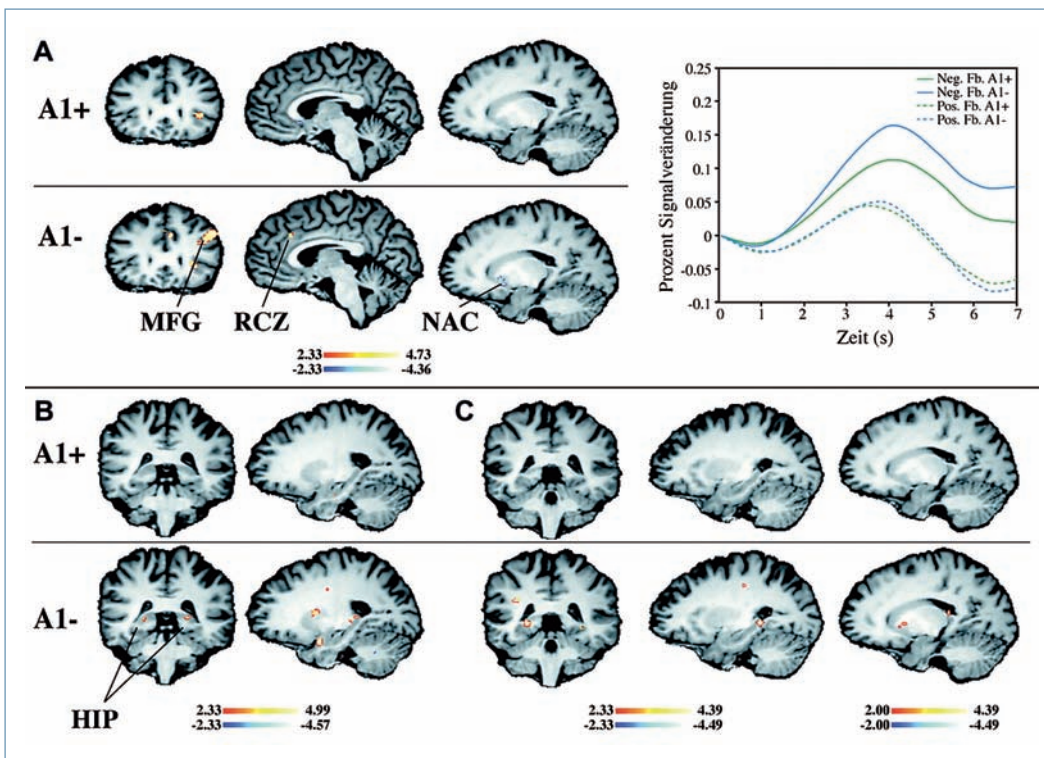
³INSTITUT FÜR PSYCHOLOGIE, RHEINISCHE FRIEDRICH-WILHELMS-UNIVERSITÄT, BONN

Dem Neurotransmitter Dopamin (DA) wird in der menschlichen Handlungsüberwachung und dem Lernen aus Feedback eine zentrale Rolle zugeschrieben. Hierzu wurde der Einfluss eines genetischen Polymorphismus, der die dopaminerge Signalübertragung beeinflusst, auf Handlungsüberwachung und das Lernen aus Fehlern mittels einer probabilistischen Lernaufgabe getestet.

The neurotransmitter dopamine has been proposed to be crucial in human performance monitoring and feedback-guided learning. By using a probabilistic learning task, we investigated the influence of a genetic polymorphism affecting dopaminergic signalling on performance monitoring and learning from errors.

■ Handlungen eines Individuums werden durch dessen Gehirn kontinuierlich daraufhin überprüft, ob ein angestrebtes Handlungsziel erreicht wurde oder nicht. Hierzu wird ein Vergleichsprozess angenommen, der angibt, wie das tatsächliche Ergebnis einer Handlung, im Vergleich zum erwarteten, ausfällt. Tierexperimente haben gezeigt, dass dopaminerge Neuronen im Mittelhirn mittels





◀ **Abb. 2:** fMRT-Ergebnisse. **A**, negative (rot) versus positive (blau) Rückmeldung. MFG: middle frontal gyrus, RCZ: rostral cingulate zone, NAC: nucleus accumbens. **B**, parametrische Analyse mit Antwortersicherheit (rot = positive Korrelation). HIP: Hippokampus. **C**, Veränderungen der funktionellen Konnektivität zwischen RCZ und anderen Hirnarealen über die Zeit (rot: Konnektivität stärker im ersten als im letzten Drittel des Experiments) (modifiziert nach [2]).

ihrer Feuerrate die Valenz des Handlungsergebnisses codieren^[1]: Wann immer das Ergebnis einer Handlung besser ist als erwartet, lässt sich ein phasischer Anstieg in der Feuerrate der Neuronen beobachten. Ist es jedoch schlechter als erwartet, zeigt sich eine phasische Abnahme der Aktivität der dopaminergen Neuronen. Es wird allgemein angenommen, dass dieses dopaminerge Signal vom Gehirn dazu genutzt wird, zukünftiges Verhalten zu optimieren.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie^[2] haben wir untersucht, inwieweit eine die dopaminerge Signalübertragung modulierende genetische Variation Einfluss auf das Lernen aus Fehlern nimmt.

Der von uns untersuchte Polymorphismus (*rs1800497*, **Abb. 1D**) befindet sich ca. 10 Kilobasen (Kb) abwärts des 3'-Endes des Gens, welches den Dopamin-D2-Rezeptor (DRD2) codiert, in einer proteincodierenden Region des *ANKK1*-Gens^[3]. Der funktionelle Mechanismus, durch welchen der Polymorphismus eine Reduktion der D2-Rezeptoren herbeiführt, ist noch nicht vollständig geklärt. Es kann jedoch spekuliert werden, dass ein Vererbungsungleichgewicht dazu führt, dass der *DRD2-Taq-IA*-Polymorphismus als ein Marker für eine veränderte DRD2-Dichte fungiert. Zhang und Kollegen^[4] konnten zeigen, dass zwei funktionell relevante Polymorphismen des *DRD2*-Gens (*rs2283265* und *rs1076560*) in einem Vererbungsungleichgewicht zu dem

von uns verwendeten Polymorphismus stehen. In einer Reihe von Studien wurde des Weiteren gezeigt, dass Träger des A1-Allels eine Reduktion der DRD2-Dichte um bis zu 30 Prozent aufweisen^[5]. Da homozygote A1-Allelträger in der Population sehr selten sind (ca. 3 Prozent), werden diese üblicherweise mit den heterozygoten A1/A2-Allelträgern zu der A1+-Gruppe (zusammen ca. 30 Prozent der Population) zusammengefasst. Der Rest der Population entfällt auf homozygote A2/A2-Allelträger (A1--Gruppe).

Unsere Versuchsteilnehmer wurden anhand des *DRD2-Taq-IA*-Polymorphismus in zwei Gruppen eingeteilt: Träger des A1-Allels (A1+-Gruppe) versus Nicht-Träger des A1-Allels (A1--Gruppe). Sie wurden gebeten, eine probabilistische Lernaufgabe zu bearbeiten^[6] (**Abb. 1A**), das heißt sie sollten aufgrund von Rückmeldungen lernen, welche Symbole relativ häufig zu positiver Rückmeldung führten. Die Gewinnwahrscheinlichkeit der Symbole war dabei probabilistisch (**Abb. 1A**). Während die Probanden die Aufgabe bearbeiteten, wurde ihre Gehirnaktivität mittels funktioneller Magnetresonanztomografie (fMRT) gemessen. In einem anschließenden Test haben wir ermittelt, ob sich die Probanden eher an der positiven oder der negativen Rückmeldung orientierten, um die Aufgabe zu erlernen. Träger des A1-Allels zeigten eine weniger ausgeprägte Vermeidung des schwächsten Symbols in

der Aufgabe (Symbol „B“, **Abb. 1B**). In Übereinstimmung mit diesen Verhaltensdaten zeigten A1+-Versuchsteilnehmer ein vergleichsweise schwächeres fMRT-Signal auf negatives Feedback als A1--Probanden im posterioren frontomedianen Cortex (pFMC), einem Hirnareal, das übereinstimmend als wichtiger Bestandteil des menschlichen Handlungsüberwachungssystems in verschiedenen Studien gefunden wurde^[7] (**Abb. 2A**). Ein Computermodell ermöglichte es uns, für jeden einzelnen Versuchsdurchgang interne Aufgabenrepräsentationen wie z. B. die Antwortsicherheit der Probanden abzuschätzen. Hier zeigte sich, dass A1+-Versuchsteilnehmer eine geringere Antwortsicherheit entwickelten (**Abb. 1C**). Ein Hinweis auf Gruppenunterschiede in lernbezogenen Prozessen fand sich in einer positiven Korrelation der Aktivität des für Lernen und Gedächtnis relevanten Hippokampus (bilateral) mit der Antwortsicherheit (**Abb. 2B**). Diese Korrelation war schwächer für Träger des A1-Allels. Weiterhin fanden wir im ersten Drittel des Experiments eine reduzierte funktionelle Konnektivität zwischen dem pFMC („Handlungsüberwachung“) und dem posterioren Hippokampus („Lernen“) für die A1+-Gruppe (**Abb. 2C**) im Vergleich zur A1--Gruppe.

Wir konnten zeigen, dass eine genetisch bedingte Variation der DRD2-Dichte mit einer reduzierten Aktivität von Hirnarealen des

Handlungsüberwachungssystemen in Reaktion auf negative Rückmeldung und einer korrespondierenden Verminderung im Lernen anhand negativer Rückmeldung einhergeht. Eine genetisch bedingte Reduktion der D2-Rezeptoren bedeutet vermutlich auch eine Reduktion der DA-Autorezeptoren, die ebenfalls zur Familie der D2-Rezeptoren gehören. Dies wiederum könnte einen erhöhten tonischen Dopaminspiegel zur Folge haben. Übereinstimmend mit dieser Annahme konnten Laakso und Kollegen zeigen, dass Träger des A1-Allels eine erhöhte Aufnahme von DOPA (Vorstufe in der Dopaminsynthese) aufweisen, was auf eine erhöhte Dopaminsynthese hinweist^[8]. Demzufolge erscheint es plausibel, dass eine phasische Modulation des Dopaminspiegels, wie sie in Reaktion auf einen positiven oder negativen Handlungsabgang angenommen wird, einen geringeren Einfluss ausüben kann.

Wir nehmen an, dass der *DRD2-Taq-IA*-Polymorphismus, möglicherweise vermittelt über ein Vererbungsungleichgewicht mit anderen Polymorphismen des *D2*-Rezeptorgens, ein nützlicher Marker dopaminergischer Aktivität ist. Diese Indikatorfunktion ermöglicht es, unter Berücksichtigung genetischer Informationen Hypothesen zur Rolle der dopaminergen Signalübertragung in kognitiven Funktionen zu testen. ■

Literatur

- [1] Schultz, W., Dayan, P., Montague, P. R. (1997): A neural substrate of prediction and reward. *Science* 275: 1593–1599.
- [2] Klein, T. A., Neumann, J., Reuter, M., Hennig, J., von Cramon, D. Y., Ullsperger, M. (2007): Genetically determined differences in learning from errors. *Science* 318: 1642–1645.
- [3] Neville, M. J., Johnstone, E. C., Walton, R. T. (2004): Identification and characterization of ANKK1: a novel kinase gene closely linked to DRD2 on chromosome band 11q23.1. *Hum. Mutat.* 23: 540–545.
- [4] Zhang, Y., Bertolino, A., Fazio, L., Blasi, G., Rampino, A., Romano, R., Lee, M. L., Xiao, T., Papp, A., Wang, D., Sadée, W. (2007): Polymorphisms in human dopamine D2 receptor gene affect gene expression, splicing, and neuronal activity during working memory. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 104: 20552–20557.
- [5] Jönsson, E. G., Nöthen, M. M., Grünhage, F., Farde, L., Nakashima, Y., Propping, P., Sedvall, G. C. (1999): Polymorphisms in the dopamine D2 receptor gene and their relationships to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Mol. Psych.* 4: 290–296.
- [6] Frank, M. J., Seeberger, L. C., O'Reilly, R. C. (2004): By carrot or by stick: cognitive reinforcement learning in parkinsonism. *Science* 306: 1940–1943.
- [7] Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., Nieuwenhuis, S. (2004): The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science* 306: 443–447.
- [8] Laakso, A., Pohjalainen, T., Bergman, J., Kajander, J., Haaparanta, M., Solin, O., Syvälahti, E., Hietala, J. (2005): The A1 allele of the human D2 dopamine receptor gene is associated with increased activity of striatal L-amino acid decarboxylase in healthy subjects. *Pharmacogenet. Genomics* 15: 387–391.

Korrespondenzadresse:

Tilmann A. Klein
 Dr. med. habil. Markus Ullsperger
 Max-Planck-Institut für neurologische
 Forschung
 Gleueler Straße 50
 D-50931 Köln
 Tel.: 0221-4726224
 Fax: 0221-4726298
 tklein@cbs.mpg.de
 markus.ullsperger@nf.mpg.de

AUTOREN



Die Autoren des Beitrags: Prof. Dr. D. Yves von Cramon¹, Dr. med. habil. Markus Ullsperger², Dr. Jane Neumann³, Dipl.-Psych. Tilmann Klein⁴ und Prof. Dr. Martin Reuter⁵. Ziel der Kooperation war es, eine Fragestellung der kognitiven Neurowissenschaften mit molekulargenetischen Aspekten zu kombinieren.