

Frieder Beck

Besitzen Polymorphismen der Dopamingene Einfluss auf motorisches Lernen?

IS MOTOR LEARNING INFLUENCED BY POLYMORPHISM OF DOPAMINE THE GENE?

Zusammenfassung

Die dopaminerge Innervation des Striatums steht in engem Zusammenhang mit Bewegungssteuerung und vermutlich auch mit motorischen Lernvorgängen. Dopaminausschüttungen initiieren synaptische Plastizitätsvorgänge im Striatum, die über eine Aktivierung der Dopamin D1- und D2-Rezeptoren vermittelt werden. Das Vorkommen von Dopamin D1- und D2-Rezeptoren wird durch Genpolymorphismen bestimmt. Im Striatum bestimmt der Dopamintransporter (DAT), wie lange Dopamin im synaptischen Spalt verfügbar ist. Auch für das DAT-Gen wurden Polymorphismen identifiziert, die mit Verhaltensdispositionen assoziiert sind. So kann man davon ausgehen, dass die genetische Ausstattung hinsichtlich der dopaminergen Neurotransmission Einfluss auf motorische Lernvorgänge besitzt.

Schlagerworte: Dopamin – motorisches Lernen – Genetik

Abstract

Dopaminergic innervation of the striatum is closely linked with motor control and presumably also with motor learning processes. Dopaminergic secretions initiate synaptic plasticity processes in the striatum that are mediated by an activation of D1- and D2-dopamine receptors. The occurrence of dopamine receptors is determined by polymorphisms of the dopamine gene. In the striatum, the dopamine transporter (DAT) determines the duration of dopamine availability in the synaptic cleft. Polymorphisms of the DAT gene were identified that are associated with behavioural dispositions. Thus, it can be assumed that genetic dispositions of dopamine neurotransmission have an effect on motor learning processes.

Key words: dopamine – motor learning – genetics

1 Einleitung

Dopaminneurone besitzen ungeachtet ihrer vergleichsweise geringen Anzahl großen Einfluss auf viele menschliche Leistungen wie z. B. Motivation, Arbeitsgedächtnis, Aufmerksamkeit und Lernen (Berridge, 2007; Schultz, 2007). Es werden fünf Dopaminrezeptortypen unterschieden, die in unterschiedlichen Gehirnbereichen in unterschiedlichen Mengen vorkommen und dort die dopaminerge Neurotransmission bestimmen (Sibley & Monsma, 1992). Im Striatum finden sich überwiegend Dopamin D1- und D2-Rezeptoren (Rankin, Hazelwood, Free, Namkung, Rex, Roof & Sibley,

2010). Der Dopamintransporter (DAT) sorgt für den aktiven Transport von ausgeschüttetem, striatalem Dopamin aus dem synaptischen Spalt heraus und beeinflusst auf diese Weise entscheidend die Dauer und die Verfügbarkeit von Dopamin (Sesack, Hawrylak, Guido & Levey, 1998). Beim Menschen konnten Polymorphismen der Dopaminrezeptorengene und des DAT-Gens identifiziert werden. Polymorphismen der Dopaminrezeptorengene sind mit Unterschieden in den striatalen Dopaminrezeptordichten assoziiert (Jönsson, Nöthen, Grünhage, Farde, Nakashima, Propping & Sedvall, 1999; Thompson, Thomas, Singleton Piggott, Lloyd & Perry 1997). Polymorphismen des DAT-Gens stehen in engem Zusammenhang mit Verhaltensdispositionen (Guo, Tong, Xie & Lange, 2007; Guo, Cai, Guo, Wang & Harris, 2010).

Der vorliegende Beitrag illustriert, dass die dopaminerge Innervation des Striatums motorisch relevante Plastizitätsvorgänge moduliert und hierbei die Dopamin D1- und D2-Rezeptoren hohe Bedeutung besitzen. Dies stützt die Vermutung, dass Polymorphismen der Dopaminrezeptorengene und des DAT-Gens motorische Lernvorgänge beeinflussen.

2 Dopamin und das Striatum

Dopamin ist einer von vielen Botenstoffen (Neurotransmittern) im Gehirn, die es den Nervenzellen (Neuronen) ermöglichen, miteinander zu kommunizieren. Die Kommunikation vollzieht sich dabei an den Synapsen, den Verbindungsstellen zwischen zwei Neuronen. Dadurch kann ein nachfolgendes Neuron entweder erregt oder gehemmt werden, was dabei nicht vom Neurotransmitter, sondern von der Art des Rezeptors abhängt, den die Neurotransmitter am nachgeschalteten Neuron besetzen. Die Menge der abgegebenen Neurotransmitter ist dabei abhängig von der Frequenz der erregenden Impulse am präsynaptischen Neuron. Die synaptische Übertragung endet damit, dass der Transmitter aus dem synaptischen Spalt wieder entfernt wird (Überblick bei Kubesch, 2008).

Dopamin spielt in verschiedenen Systemen eine bedeutende Rolle (z. B. Iversen, Iversen, Dunnett & Björklund, 2010) (Abb. 1): Von der Substantia nigra im Mittelhirn aus erstrecken sich Fasern von Dopaminneuronen zum dorsalen Striatum sowie zum Hypothalamus, dem Mandelkern und dem Kortex (Großhirnrinde). Diese Dopaminneurone sind insbesondere in die Bewegungskontrolle aber auch in motivationale Vorgänge eingebunden (McDonald & White, 1994; Packard & Knowlton, 2002; Ballentine, Delgado & Hikosaka, 2007).

Ein anderes System von dopaminergen Neuronen ist für Motivation und Anreizverarbeitung zuständig und hat seinen Ursprung in der ventralen tegmentalen Area, die im Mittelhirn in unmittelbarer Nähe zur Substantia nigra liegt (Abler, Erk & Walter, 2005; Berridge, 2007). Die Fasern dieser Dopaminneurone führen in Regionen des frontalen Kortex und in das ventrale Striatum (Iversen, Iversen, Dunnett & Björklund, 2010). Die Dopaminfreisetzung im ventralen Striatum steht im Zusammenhang mit vor allem impliziten Lernvorgängen und Verhaltensverstärkung unter anderem über die Förderung der Freisetzung endogener Opiode, die zu positiven Gefühlen führen (Abler, Erk & Walter, 2005). Das Striatum selbst ist Teil der Basalganglien, einer paarigen, subkortikalen Struktur im menschlichen Gehirn (z. B. Bear, Connors &

Paradiso, 2009; S. 517 f.). Es ist in sich nochmals gegliedert (ebenda): Der Nucleus caudatus bildet zusammen mit dem Putamen das dorsale Striatum. Das ventrale Striatum umfasst insbesondere den Nucleus accumbens. Das Striatum erhält Afferenzen von allen motorischen Kortexbereichen (Alexander, DeLong & Strick, 1986; Haber, 2003; Übersicht z. B. Beck & Beckmann, 2009). Es stellt die Eingangsstruktur der Basalganglien dar und ist über multisynaptische Schleifen eng mit dem Kortex verbunden, wobei jeder Bereich des Kortex in eine bestimmte Region des Striatums projiziert (Alexander, DeLong & Strick, 1986; DeLong, 2000; Haber, 2003). Diese Schleifen zwischen Kortex und den Basalganglien spielen eine zentrale Rolle bei Erwerb, Planung und Ausführung motorischer Handlungen (z. B. Beck & Beckmann, 2009, 2010a, 2010b; Blichke, 2010).

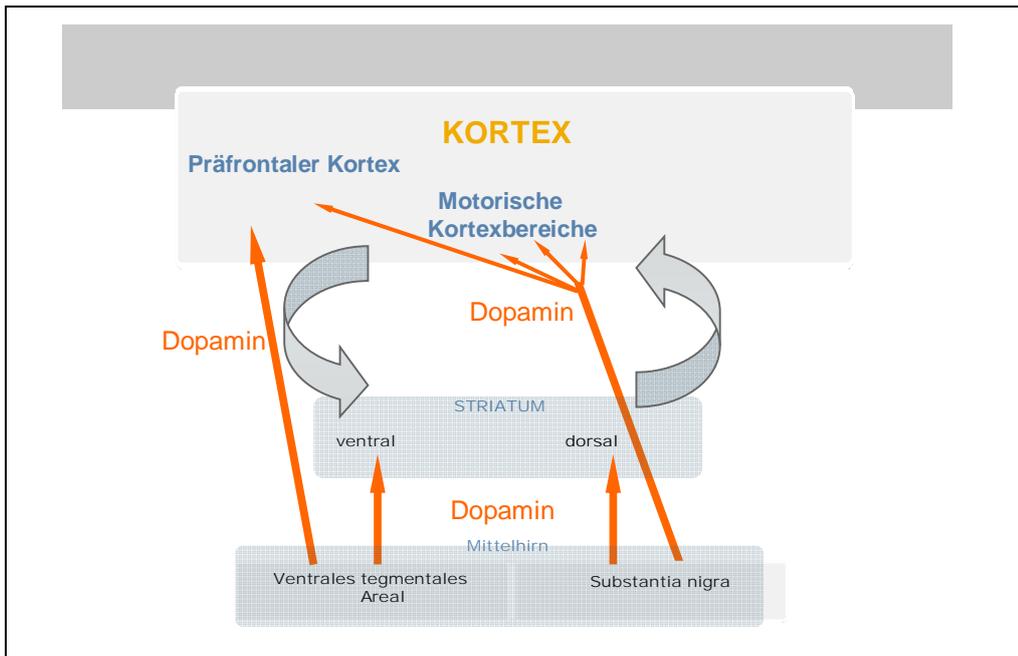


Abb. 1: Schematische Darstellung der dopaminergen Projektionen

3 Dopaminerge Vermittlung motorischer Lernvorgänge

3.1 Dopaminerge Modulation striataler Plastizität

Das Gehirn wird innerhalb bestimmter Grenzen als plastisch betrachtet. Es besitzt die Fähigkeit, seine funktionale und strukturelle Organisation wechselnden Erfordernissen anzupassen (Shaw & McEachern, 2001). Diese Neuroplastizität wird auf unterschiedlichen Ebenen beobachtet. Die Veränderungen können beispielsweise auf molekularer, synaptischer und neuraler Ebene sowie auf der System- und Verhal-

tensebene auftreten (ebenda). Plastizitätsvorgänge auf verschiedenen Ebenen können sich dabei wechselseitig bedingen (ebenda). Die Annahme, dass das Erlernen motorischer Fertigkeiten von Neuroplastizitätsvorgängen begleitet wird, wird durch die Befundlage bestätigt (Überblick bei Beck, 2008; Beck & Beckmann, 2010a). So gehen Leistungsfortschritte nach motorischem Training bei Ratten, Affen und Menschen mit topographischen Veränderungen in den kortikalen Bewegungsrepräsentationen einher, die vermutlich anteilig auf einer Erhöhung der Anzahl von Synapsen und auf synaptischen Plastizitätsvorgängen gründen (Überblick bei Beck & Beckmann, 2010a). Synaptische Verbindungen sind dabei hinsichtlich ihrer Übertragungsstärken, d. h. der Effizienz, mit der ein Aktionspotenzial in der sendenden Nervenzelle die Empfängerzelle erregt, veränderbar. Tatsächlich kann die synaptische Übertragungsstärke sowohl positiv als auch negativ beeinflusst werden: So wird mit Langzeitpotenzierung (LTP = long term potentiation) eine dauerhaft anhaltende Steigerung der synaptischen Übertragung zwischen zwei Neuronen bezeichnet, die von strukturellen Veränderungen an der Synapse begleitet wird. Die Verminderung synaptischer Übertragung heißt analog Langzeitdepression (LTD = long term depression). Die Initiierung von LTP bzw. LTD erfordert die korrelierte Aktivierung der eingebundenen Neuronen (Bliss & Collingridge, 1993).

LTP und LTD werden auch im Striatum beobachtet. Aufgrund der hohen Bedeutung des Striatums für die motorische Kontrolle ist von einem großen Einfluss striataler LTP und LTD auf motorische Lernvorgänge auszugehen.

Über 90 % der Neurone im Striatum sind „Medium Spiny“-Neurone (engl.: medium spiny neurons, MSNs). Surmeier und Mitarbeiter (Shen, Flajolet, Greengard & Surmeier, 2008) konnten mithilfe genetisch veränderter Labormäuse zwei Subtypen von „Medium Spiny“-Neuronen entsprechend der axonalen Projektionen differenzieren. Ein Subtyp (D1-MSN) projiziert in den Globus pallidus pars interna und in die Substantia nigra pars reticulata, also in die Ausgangsstationen der Basalganglien. Diese „Medium Spiny“-Neuronen besitzen überwiegend Dopaminrezeptoren vom Typ D1. Der andere Subtyp (D2-MSN) projiziert zum Globus pallidus pars externa und besitzt vorwiegend Dopamin D2-Rezeptoren. D1-MSNs sollen über ihre erregende Wirkung auf die Ausgangsstrukturen der Basalganglien die Auswahl und Ausführung spezifischer, kortikal vermittelter motorischer Aktionen fördern (Albin, Young & Penney, 1989; Cohen & Frank, 2009; Mink, 1996). Dagegen vermutet man, dass die D2-MSNs über ihre Einbindung in Verschaltungen mit hemmender Wirkung auf die Ausgangsstrukturen der Basalganglien verhindern, dass kortikaler motorischer Input zu Bewegungsinitiierung führt. Damit können sie die Ausführung ungewollter Bewegungskomponenten unterdrücken (Cohen & Frank, 2009). Surmeier und seine Mitarbeiter stellten fest, dass die Stimulation von D1-Rezeptoren das Ausmaß der LTP vergrößerte und das Ausmaß der LTD verminderte. Dopamin D1-Antagonisten blockierten die striatale LTP. Weiterhin konnten die Autoren an D2-MSNs beobachten, dass Dopamin D2-Rezeptor Antagonisten LTP blockte und dass Dopamin D2-Rezeptor Agonisten überraschenderweise LTP immer dann in LTD umkehrten, wenn der präsynaptische Spike dem postsynaptischen voranging. Dies stützt die Annahme, dass striatale Dopamin D1- und D2-Rezeptoren in gegensätzlicher Weise motorisch bedeutsame Plastizitätsprozesse vermitteln. In Anbetracht der dem Striatum

zugeschriebenen Rolle bei motorischen Lernvorgängen erscheinen daher Aktivierungen von Dopamin D1- bzw. D2-Rezeptoren für den Erwerb motorischer Fertigkeiten höchst bedeutsam. Es konnte tatsächlich beobachtet werden, dass individuelle Unterschiede in den Dichten der striatalen Dopamin D2-Rezeptoren mit Unterschieden im impliziten Erlernen von Bewegungssequenzen einhergehen (Karabanov, Cervenka, de Manzano, Forssberg, Farde & Ullén, 2010). Dabei standen geringere Dopamin D2-Rezeptordichten mit geringerem Lernerfolg in Zusammenhang.

3.2 Das dopaminerg reflektierte Prädikationsfehlersignal

Aufgrund der im Vergleich zu den Dopamin D2-Rezeptoren niederen Affinität erfordern Dopamin D1-Rezeptoren zur Aktivierung die Ausschüttung großer Mengen von Dopamin im Rahmen kurz andauernder Aktionspotenziale (phasische Aktivität) (Gonon, 1997; Bolam, Hanley, Booth & Bevan, 2000). Daher kann angenommen werden, dass vor allem phasische Aktivitätssteigerungen dopaminerg Neurone D1-vermittelte LTP im Striatum fördern.

Im Tierexperiment wurde gezeigt, dass die phasischen Entladungen der Dopaminneurone dabei den Charakteristika eines Vorhersagefehlersignals folgen (z. B. Schultz, 2000, 2007; Bayer & Glimcher, 2005): Wenn nach einer Handlung ein verhaltensrelevantes Ereignis eintritt, welches besser als erwartet ist, werden phasische Aktivitätssteigerungen von der Mehrheit der Dopaminneurone (75 - 80 %) im Mittelhirn beobachtet. Tritt ein Ereignis wie erwartet ein, verbleiben diese Dopaminneurone in ihrer basalen (tonischen) Aktivität. Ist ein Ereignis schlechter als erwartet, fällt die Aktivität der Neurone ab.

In verschiedenen klassischen Konditionierungsaufgaben und Entscheidungsparadigmen konnte mittels bildgebender Verfahren beim Menschen analog eine zu einem Vorhersagefehlersignal passende Aktivität im ventralen Striatum (Abler, Walter, Erk, Kammerer & Spitzer, 2006; Berns, McClure, Pagnoni & Montague, 2001; Breiter, Aharon, Kahneman, Dale & Shizgal, 2001), im Nucleus caudatus (Haruno, Kuroda, Doya, Toyama, Kimura, Samejima, Imamizu & Kawato, 2004; Haruno & Kawato, 2006; Schonberg, Daw, Joel & O'Doherty, 2007; Valentin & O'Doherty, 2009) und im Putamen (McClure, Berns & Montague, 2003; O'Doherty, Dayan, Friston, Critchley & Dolan, 2003) beobachtet werden.

So werden durch das dopaminerg reflektierte positive Prädikationsfehlersignal striatale Dopamin D1- und D2-Rezeptoren aktiviert, während eine tonische Aktivität nur eine Aktivierung striataler Dopamin D2-Rezeptoren ermöglicht. So initiiert das dopaminerg reflektierte positive Vorhersagefehlersignal im Striatum LTP und somit motorisch relevante Lernvorgänge.

Tatsächlich fördern bei Ratten Dopamin D2-Rezeptor-Antagonisten instrumentelles Lernen, während Dopamin D1-Rezeptor-Antagonisten dieses vermindern (Eyny & Horvitz, 2003). Auch erfordert die Entwicklung stabiler motorischer Gedächtnisinhalte die Aktivierung striataler Dopamin D1-Rezeptoren (Willuhn & Steiner, 2008). Mit optogenetischen Methoden konnte zudem bei Mäusen nachgewiesen werden, dass es tatsächlich phasische Aktivierungen von Dopaminneuronen sind, die Lernvorgän-

ge vermitteln (Tsai, Zhang, Adamantidis, Stuber, Bonci, Lecea & Deisseroth, 2009). Mäuse, bei denen selektiv die phasische Aktivität der Dopaminneuronen bei unbeeinflusster tonischer Aktivierung unterdrückt wurde, zeigten entsprechend Störungen im freien operanten Konditionieren und in dem an Schlüsselreize gebundenen Erlernen der Orientierung im Wasserirrgarten (Zweifel, Parker, Lobb, Rainwater, Wall, Fadok, Darvas, Kim, Mizumori, Paladini, Phillips & Palmiter, 2009).

Anhand von Aufgaben zum Belohnungslernen konnte auch beim Menschen in Bildgebungsstudien gezeigt werden, dass Dopaminagonisten und -antagonisten die Vorhersagefehlersignale im Striatum in gegensätzlicher Weise beeinflussen (Pessiglione, Seymour, Flandin, Dolan & Frith, 2006; Abler, Hahlbrock, Unrath, Grön & Kassubek, 2009; Palminteri, Lebreton, Worbe, Grabli, Hartmann & Pessiglione, 2009). Weiterhin zeigte sich, dass hierbei die Lernleistung der striatalen Aktivität folgte: Unter Dopaminagonisten war die Lernleistung erhöht, unter Dopaminantagonisten dagegen vermindert. Beim Menschen wurde zudem beobachtet, dass Dopamin die Ausbildung motorischer Gedächtnisinhalte fördert (Flöel, Breitenstein, Hummel, Celnik, Gingert, Sawaki, Knecht & Cohen, 2005).

4 Dopamingene und motorisches Lernen

4.1 Polymorphismen des DAT-Gens

Die synaptischen Dopaminkonzentrationen werden vorwiegend von zwei Proteinen bestimmt: Dem Catechol-O-Methyltransferase-Enzym, das insbesondere im präfrontalen Kortex wirksam ist, und dem Dopamintransporter. Das DAT-Protein sorgt an den Synapsen für die Wiederaufnahme zuvor ausgeschütteten Dopamins. Da die Synapsen der Dopaminneurone, die sich in das ventrale und das dorsale Striatum erstrecken, ein hohes Vorkommen des Dopamintransporters zeigen (Ciliax, Heilman, Demchyshyn, Pristupa, Ince, Hersch, Niznik & Levey, 1995), reguliert überwiegend DAT die Dopaminkonzentrationen im Striatum (Giros, Jaber, Jones, Wightman & Caron, 1996). Die Expression und Verfügbarkeit von DAT wird durch den DAT1 Polymorphismus bestimmt (Bannon, Michelhaugh, Wang & Sacchetti, 2001). In der Bevölkerung treten im DAT1-Gen hauptsächlich 9- und 10-Repeat-Allele auf; auch 6-, 8- oder 11-Repeat-Allele kommen vor, sind aber sehr selten (Guo, Tong, Xie & Lange, 2007). Beim Menschen wurde beispielsweise ein protektiver Effekt für riskante Verhaltensweisen für den 9R/9R-Genotyp des Dopamintransportergens nachgewiesen (Guo, Cai, Guo, Wang & Harris, 2010). Weiterhin wurde gezeigt, dass das Vorhandensein von einem oder zwei 10R-Allelen im Vergleich zu 9R/9R-Allelträgern mit einer nahezu Verdopplung der angegebenen Anzahl der sexuellen Partner einhergeht (Guo, Tong, Xie & Lange, 2007). In einer Bildgebungsstudie wurde bei 9R-Allelträgern eine erhöhte Aktivität im ventralen Striatum während eines Glücksspiels mit Geldgewinn beobachtet (Forbes, Brown, Kimak, Ferrell, Manuck & Hariri, 2009).

Die molekulare Basis dieser Beobachtungen könnte ein Effekt des Polymorphismus im DAT1-Gen auf den striatalen DAT-Spiegel darstellen. Die Befundlage hierzu ist allerdings sehr heterogen (Überblick bei Costa, Riedel, Müller, Möller & Ettinger, 2010). Die Studien verwiesen sowohl auf gesteigerte und verminderte als auch

unveränderte striatale DAT-Mengen. Die Arbeitsgruppe von Ulrich Ettinger (Costa et al., 2010) kommt in ihrer Meta-Analyse der in den letzten Jahren publizierten Daten zu dem Schluss, dass es keine Hinweise auf statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen den Polymorphismen des DAT1-Gens und der Verfügbarkeit von striatalem DAT gibt. Allerdings, so merken die Autoren an, sei die Anzahl der Studien hierzu noch sehr klein und die Heterogenität der Befunde sei signifikant.

Im Striatum vermitteln Aktivierungen der striatalen Dopamin D1- und D2-Rezeptoren offensichtlich motorisch relevante Plastizitätsvorgänge in gegensätzlicher Weise. Dabei kommt den phasischen Aktivierungen der Dopaminneurone, insbesondere der Substantia nigra, aber auch der ventralen tegmental Area hohe Bedeutung zu. DAT reguliert die Menge und Dauer der Verfügbarkeit von phasisch ausgeschüttetem Dopamin im Striatum. So vermittelt DAT offensichtlich anteilig die Effekte von Dopamin in diesen Vorgängen. Auch wenn zum momentanen Zeitpunkt auf einen Zusammenhang zwischen DAT-Genpolymorphismen und der Expression von DAT nicht geschlossen werden kann, legen die beobachteten Zusammenhänge zwischen den Polymorphismen im DAT1-Gen und den unterschiedlichen Verhaltensdispositionen nahe, dass Effekte der DAT-Genpolymorphismen auf die dopaminerg modulierte striatale Plastizität und damit auf motorische Lernvorgänge nicht auszuschließen sind.

An Methamphetamin-Abhängigen konnten nach zweimonatiger Abstinenz Verminderungen des Dopamintransportervorkommens im Striatum beobachtet werden, die sich proportional zu Störungen im Vollzug von feinmotorischen Fertigkeiten und raumgreifenden Bewegungen verhielten (Volkow, Chang, Wang, Fowler, Leonido-Yee, Franceschi, Sedler, Gatley, Hitzemann, Ding, Logan, Wong & Miller, 2001). Bei Parkinson-Patienten korrelierte die Verminderung der DAT-Bindung im dorsalen Striatum mit einem Rückgang des Leistungsniveaus in einer visuomotorischen Aufgabe, bei der zielgerichtete Bewegungen in einer vorgegebenen Reihenfolge ausgeführt werden mussten (Carbon, Ma, Barnes, Dhawan, Chaly, Ghilardi & Eidelberg, 2004).

4.2 Polymorphismen der Dopamin D1- und D2-Rezeptorgene

Polymorphismen der Dopaminrezeptorgene sind mit spezifischen Persönlichkeitseigenschaften sowie kognitiven Defiziten assoziiert. Beispielsweise konnten Polymorphismen der Dopamin D1- und D2-Rezeptorgene mit unterschiedlichen Neigungen zu Suchtverhalten und Sensation Seeking sowie spezifischen Tendenzen bei Leistungen der kognitiven Kontrolle und dem Lernen aus Fehlern in Zusammenhang gebracht werden (Noble, 2000; Dreisbach, Müller, Goschke, Strobel, Schulze, Lesch & Brocke, 2005; Klein, Neumann, Reuter, Hennigs, von Cramon & Ullsperger, 2007; Kubesch, Beck & Abler, 2011).

Wie dargestellt, moduliert Dopamin striatale Plastizität über eine Aktivierung von Dopamin D1- und D2-Rezeptoren, die eng mit motorischen Lernvorgängen in Zusammenhang steht. Innerhalb des Striatums beobachtet man eine hohe Dichte von Dopamin D1- und D2-Rezeptoren (Rankin et al., 2010). Beim Menschen konnte ein Polymorphismus des D1-Rezeptorgens identifiziert werden (Cichon, Nöthen, Erd-

mann & Propping, 1994). Dopamin D2-Rezeptorgene treten beim Menschen in unterschiedlichen Allelen auf, die mit unterschiedlichen striatalen Rezeptordichten assoziiert sind (Jönsson, Nöthen, Grünhage, Farde, Nakashima, Propping & Sedvall, 1999; Thompson, Thomas, Singleton Piggott, Lloyd & Perry 1997). Träger des Dopaminrezeptor D2 A1-Allels weisen beispielsweise eine bis zu 30 % verminderte Dopamin D2-Rezeptordichte auf (Jönsson et al., 1999). Da verminderte Dopamin D2-Rezeptordichten mit erhöhten Leistungen beim impliziten Erlernen von Bewegungssequenzen einhergehen (Karabanov et al., 2010), kann man vermuten, dass Träger des Dopaminrezeptor D2 A1-Allels eine vergleichsweise hohe motorische Lernleistung zeigen.

5 Fazit

Der vorliegende Beitrag versucht Hinweise dafür darzustellen, dass Dopaminausschüttungen im Striatum motorische Lernvorgänge initiieren und Polymorphismen der Dopamin D1- und D2-Rezeptorgene sowie der DAT1-Polymorphismus Einfluss auf motorische Lernvorgänge besitzen. Die dargestellten Zusammenhänge bleiben spekulativ. Folgt man den angestellten Überlegungen, dann könnten sich die verschiedenen genetischen Variationen von DAT und der Dopaminrezeptoren auf unterschiedliche Dispositionen hinsichtlich der Geschwindigkeit, mit der Bewegungen gelernt und optimiert werden, auswirken.

Möglicherweise fördert eine lange Verfügbarkeit von Dopamin im synaptischen Spalt dopaminerg vermittelte Plastizitätsvorgänge. Damit wäre neben dem Dopaminrezeptor D2 A1-Allel das 9-Repeat-Allel im DAT1-Polymorphismus mit vergleichsweise hoher motorischer Lernleistung assoziiert.

Hieraus lässt sich die Annahme ableiten, dass sich insbesondere in technisch-kompositorischen Sportarten unter den erfolgreichen Athletinnen und Athleten im Vergleich zur europäischen Gesamtbevölkerung vermehrt Träger bestimmter Polymorphismen der Dopamingene finden. Allerdings wird sportlicher Erfolg durch sehr viele unterschiedliche Faktoren bestimmt, wie beispielsweise Selbstregulation, Durchhaltevermögen oder Selbstdisziplin. Diese Dimensionen sportlichen Erfolgs werden ebenfalls zu einem hohen Anteil durch dopaminerge Aktivität bestimmt (Kubesch & Beck, 2009; Kubesch, Beck & Abler, 2011). So sind die neurogenetischen Aspekte sportmotorischer Leistung sicherlich durch ein komplexes Zusammenspiel von Polymorphismen mehrerer Dopamingene gekennzeichnet, die einfache Wirkungszusammenhänge sehr unwahrscheinlich erscheinen lassen.

Literatur

- Abler, B., Erk, S., Walter, H. (2005). Das menschliche Belohnungssystem. *Nervenheilkunde*, 24 (3), 1-8.
- Abler, B., Hahlbrock, R., Unrath, A., Grön, G., & Kassubek, J. (2009). At-risk pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain*, 132, 2396-2402.

- Abler, B., Walter, H., Erk, S., Kammerer, H., & Spitzer, M. (2006). Prediction error as a linear function of reward probability is coded in human nucleus accumbens. *NeuroImage*, *31*, 790-795.
- Albin, R.L., Young, A.B., & Penney, J.B. (1989). The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in Neuroscience*, *12*, 366-375.
- Alexander, J.P., DeLong, M.R., & Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. 2. *Annual Review of Neuroscience*, *9*, 357-381.
- Balleine, B.W., Delgado, M.R., & Hikosaka, O. (2007). The role of dorsal striatum in reward and decision-making. *Journal of Neuroscience*, *27*, 8159-8160.
- Bannon, M.J., Michelhaugh, S.K., Wang, J., & Sacchetti, P. (2001). The human dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *European Journal of Neuropsychopharmacology*, *11* (6), 449-455.
- Bayer, H.M., & Glimcher, P.W. (2005). Midbrain dopamine neurons encode a quantitative reward prediction error signal. *Neuron*, *47*, 129-141.
- Bear, F.M., Connors, B.W. & Paradiso, M.A. (2009). *Neurowissenschaften*. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.
- Beck, F. (2008). Sportmotorik und Gehirn. *Sportwissenschaft*, *38* (4), 423-450.
- Beck, F. & Beckmann, J. (2009). Werden sportmotorisch relevante Handlungs-Effekt-Verknüpfungen über dopaminerge Neuromodulation vermittelt? *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*, *60* (2), 36-40.
- Beck, F. & Beckmann, J. (2010a). Die Bedeutung striataler Plastizitätsvorgänge und unerwarteten Bewegungserfolgs für sportmotorisches Lernen. *Sportwissenschaft*, *40* (1), 19-25.
- Beck, F. & Beckmann, J. (2010b). Die Rolle hippocampaler und striataler Plastizitätsvorgänge für motorisches Lernen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin*. *61* (7-8), 157-162.
- Berns, G.S., McClure, S.M., Pagnoni, G., & Montague, P.R. (2001). Predictability modulates human brain response to reward. *Journal of Neuroscience*, *21*, 2793-2798.
- Berridge, K.C. (2007). The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology*, *191*, 391-431.
- Blichke, K. (2010). Motorik, Diagnostik und Intervention bei Morbus Parkinson. In N. Schott & J. Munzert (Hrsg.), *Motorische Entwicklung* (Reihe Sportpsychologie, S. 207-229). Göttingen, Bern, Wien, Paris u.a.: Hogrefe.
- Bliss, T.V. P., & Collingridge, G.L. (1993). A synaptic model of memory: Long term potentiation in the hippocampus. *Nature*, *361*, 31-39.
- Bolam, J.P., Hanley, J.J., Booth, P.A., & Bevan, M.D. (2000). Synaptic organisation of the basal ganglia. *Journal of Anatomy*, *196*, 527-542.
- Breiter, H.C., Aharon, I., Kahneman, D., Dale, A., & Shizgal, P. (2001). Functional imaging of neural responses to expectancy and experience of monetary gains and losses. *Neuron*, *30*, 619-639.
- Carbon, M., Ma, Y., Barnes, A., Dhawan, V., Chaly, T., Ghilardi, M.F., & Eidelberg, D. (2004). Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in parkinsonism. *NeuroImage*, *21*, 1497-1507.
- Cichon, S., Nöthen, M.M., Erdmann, J., & Propping, P. (1994). Detection of four polymorphic sites in the human dopamine D1 receptor gene (DRD1). *Human Molecular Genetics*, *3*, 209.

- Ciliax, B.J., Heilman, C., Demchyshyn, L.L., Pristupa, Z.B., Ince, E., Hersch, S.M., Niznik, H.B., & Levey, A. (1995). The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *Journal of Neuroscience*, *15*, 1714-1723.
- Cohen, M.X., & Frank, M.J. (2009). Neurocomputational models of basal ganglia function in learning, memory and choice. *Behavioural Brain Research*, *199*, 141-156.
- Costa, A., Riedel, M., Müller, U., Möller, H.J., & Ettinger U. (2010). Relationship between SLC6A3 genotype and striatal dopamine transporter availability: A meta-analysis of human SPECT studies. *Synapse*, DOI: 10.1002/syn.20927.
- DeLong, M.R. (2000). The Basal Ganglia. In E.R. Kandel, J.H. Schwartz, & T.M. Jessel (Hrsg.), *Principles of neural science* (4th ed.) (pp. 853-867). New York: McGraw-Hill.
- Dreisbach, G., Müller, J., Goschke, T., Strobel, A., Schulze, K., Lesch, K.-P., & Brocke, B. (2005). Dopamine and cognitive control: the influence of spontaneous eyeblink rate and dopamine gene polymorphisms on perseveration and distractibility. *Behavioral Neuroscience*, *119* (2), 483-490.
- Eyny, Y.S., & Horvitz, J.C. (2003). Opposing roles of D1 and D2 receptors in appetitive conditioning. *Journal of neuroscience*, *23*, 1584-1587.
- Flöel, A., Breitenstein, C., Hummel, F., Celnik, P., Gingert, C., Sawaki, L., Knecht, S., & Cohen, L.G. (2005). Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Annals of Neurology*, *58*, 121-130.
- Forbes, E.E., Brown, S.M., Kimak, M., Ferrell, R.E., Manuck, S.B., & Hariri, A.R. (2009). Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Molecular Psychiatry*, *14* (1), 60-70.
- Giros, B., Jaber, M., Jones, S.R., Wightman, R.M., & Caron, M.G. (1996). Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature*, *379*, 606-612.
- Gonon, F. (1997). Prolonged and extrasynaptic excitatory action of dopamine mediated by D1 receptors in the rat striatum in vivo. *Journal of Neuroscience*, *17*, 5972-5978.
- Guo, G., Tong, Y., Xie, C.W., & Lange, L.A. (2007). Dopamine transporter, gender, and number of sexual partners among young adults. *European Journal of Human Genetics*, *15* (3), 279-87.
- Guo, G., Cai, T., Guo, R., Wang, H., & Harris, K.M. (2010). The dopamine transporter gene, a spectrum of most common risky behaviors, and the legal status of the behaviors. *PLoS One* *5* (2), e9352.
- Haber, S.N. (2003). The primate basal ganglia: parallel and integrative networks. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *26*, 317-330.
- Haruno, M., Kuroda, T., Doya, K., Toyama, K., Kimura, M., Samejima, K., Imamizu, H., & Kawato, M. (2004). A neural correlate of reward-based behavioural learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *Journal of Neuroscience*, *24*, 1660-1665.
- Haruno, M., & Kawato, M. (2006). Heterarchical reinforcement-learning model for integration of multiple cortico-striatal loops: fMRI examination in stimulus-action-reward association learning. *Neural Network*, *19*, 1242-1254.
- Iversen, L.L., Iversen, S.D., Dunnett, S.B., & Björklund, A. (Eds.). (2010). *Dopamine Handbook*. New York: Oxford University Press.
- 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 relationship to striatal dopamine receptor density of healthy volunteers. *Molecular Psychiatry*, *4*, 290-296.

- Karabanov, A., Cervenka, S., de Manzano, Ö., Forssberg, H., Farde, L., & Ullén, F. (2010). Dopamine D2 receptor density in the limbic striatum is related to implicit but not explicit movement sequence learning. *Proceedings of the National Academy of Science*, *107* (16), 7574-7579.
- 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.
- Kubesch, S. & Beck, F. (2009). I go wild! Neurobiologie des Extremsports. *PTT – Persönlichkeitsstörungen: Theorie und Therapie*, *13* (4), 249-257.
- Kubesch, S. (2008). *Körperliche Aktivität und exekutive Funktionen* (Reihe Junge Sportwissenschaft). Schorndorf: Hoffmann.
- Kubesch, S., Beck, F., & Ablter, B. (2011). Dopaminerge Genpolymorphismen und sportliche Höchstleistungen. *Nervenheilkunde*, *30* (8), 585-593.
- McClure, S.M., Berns, G.S., & Montague, P.R. (2003). Temporal prediction errors in a passive learning task activate human striatum. *Neuron*, *38*, 339-346.
- McDonald, R.J., & White, N.M. (1994). Parallel information processing in the water maze: evidence for independent memory systems involving dorsal striatum and hippocampus. *Behavioral Neurology and Biology*, *61*, 260-270.
- Mink, J.W. (1996). The basal ganglia: focused selection and inhibition of competing motor programs. *Progress in Neurobiology*, *10*, 317-356.
- Noble, E.P. (2000). Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *European Journal of Psychiatry*, *15*, 79-89.
- O'Doherty, J.P., Dayan, P., Friston, K., Critchley, H., & Dolan, R.J. (2003). Temporal difference models and reward-related learning in the human brain. *Neuron*, *38*, 329-337.
- Packard, M.G., & Knowlton, B.J. (2002). Learning and memory functions of the basal ganglia. *Annual Review Neuroscience*, *25*, 563-593.
- Palminteri, S., Lebreton, M., Worbe, Y., Grabli, D., Hartmann, A., & Pessiglione, M. (2009). Pharmacological modulation of subliminal learning in Parkinson's and Tourette's syndromes. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *106*, 19179-19184.
- Pessiglione, M., Seymour, B., Flandin, G., Dolan, R.J., & Frith, C.D. (2006). Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature*, *442*, 1042-1045.
- Rankin, M.L., Hazelwood, L.A., Free, R.B., Namkung, Y., Rex, E.B., Roof, R.A., & Sibley, D.R. (2010). Molecular pharmacology of dopamine receptors. In L.L. Iversen, S.D. Iversen, S.B. Dunnett, & A. Björklund (Eds.), *Dopamine Handbook* (pp. 63-87). New York: Oxford University Press.
- Schonberg, T., Daw, N.D., Joel, D., & O'Doherty, J.P. (2007). Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *Journal of Neuroscience*, *27*, 12880-12867.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nature Reviews Neuroscience*, *1*, 199-207.
- Schultz, W. (2007). Multiple dopamine functions at different time courses. *Annual Review of Neuroscience*, *30*, 259-288.
- Shaw, C., & McEachern, J. (2001). *Toward a theory of neuroplasticity*. Hove: Psychology Press.
- Shen, W., Flajolet, M., Greengard, P., & Surmeier, D.J. (2008). Dichotomous dopaminergic control of striatal synaptic plasticity. *Science*, *321*, 848-851.

- Sesack, S.R., Hawrylak, V.A., Guido, M.A., & Levey, A.I. (1998). Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Advances in Pharmacology*, *42*, 171-174.
- Sibley, D.R., & Monsma, F.J. (1992). Molecular biology of dopamine receptors. *Trends in Neurosciences*, *13*, 61-69.
- Thompson, J., Thomas, N., Singleton, A., Piggott, M., Lloyd, S., & Perry, E.K. (1997). D2 dopamine receptor gene (DRD2) TaqI A polymorphism: reduced dopamine D2 receptor binding in the human striatum associated with the A1 allele. *Pharmacogenetics*, *7*, 479-484.
- Tsai, H.-C., Zhang, F., Adamantidis, A., Stuber, G.D., Bonci, A., Lecea, L., & Deisseroth, K. (2009). Phasic firing in dopaminergic neurons is sufficient for behavioural conditioning. *Science*, *324*, 1080-1084.
- Valentin, V.V., & O'Doherty, J.P. (2009). Overlapping prediction errors in dorsal striatum during instrumental learning with juice and money reward in the human brain. *Journal of Neurophysiology*, *102*, 3384-3391.
- Volkow, N.D., Chang, L., Wang, G.J., Fowler, J.S., Leonido-Yee, M., Franceschi, D., Sedler, M.J., Gatley, M.J., Hitzemann, R., Ding, Y.-S., Logan, J., Wong, C., & Miller, E.N. (2001). Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *American Journal of Psychiatry*, *158*, 377-382.
- Willuhn, I., & Steiner, H. (2008). Motor-skill learning in a novel running-wheel task is dependent on D1 dopamine receptors in the striatum. *Neuroscience*, *153*, 249-258.
- Zweifel, L.S., Parker, J.G., Lobb, C.J., Rainwater, A., Wall, V.Z., Fadok, V.Z., Darvas, M., Kim, M.J., Mizumori, S.J., Paladini, C.A., Phillips, P.E.M., & Palmiter, R.D. (2009). Disruption of NMDAR-dependent burst firing by dopamine neurons provides selective assessment of phasic dopamine-dependent behaviour. *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, *106*, 7281-7288.