

ARTIKEL DES QUARTALS

Vorgestellt von *Ulman Lindenberger* und *Markus Werkle-Bergner*
 Forschungsbereich Entwicklungspsychologie, Max-Planck-Institut für Bildungsforschung,
 Lentzeallee 94, 14195 Berlin

Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation

Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.-J., und Düzel, E.

Erschienen in *Neuron*. 2005 Feb 3;45(3):459-67

Belohnungslernen und Gedächtnis – zwei Seiten derselben Medaille?

In den letzten Jahren haben neurowissenschaftliche Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren zur Identifikation von Hirnstrukturen beigetragen, die an der Enkodierung und Speicherung episodischer Gedächtnisinhalte beteiligt sind (Paller und Wagner, 2002). Der Hippokampus sowie weitere Strukturen im medialen Temporallappen (MTL) sind hierbei von zentraler Bedeutung. Die Plastizität des Hippokampus ermöglicht neuronale Repräsentationen von Lerninhalten sowie deren Integration in bereits bestehendes Wissen. Der zellulär-molekulare Mechanismus, der gedächtniswirksame Veränderungen in neuronalen Verbindungswegen hervorruft, wird als Langzeitpotenzierung bezeichnet (long-term potentiation, LTP; Dudai, 2004). LTP im Hippokampus wird vom Neurotransmitter Dopamin maßgeblich beeinflusst. So kann LTP im Hippokampus bei dopaminergen Einfluss, der von Strukturen des Mittelhirns ausgeht, besser aufrechterhalten werden. Hingegen ruft die Blockade von Dopamin entgegengesetzte Wirkungen hervor (Huang und Kandel, 1995; Jay, 2003, für einen Überblick).

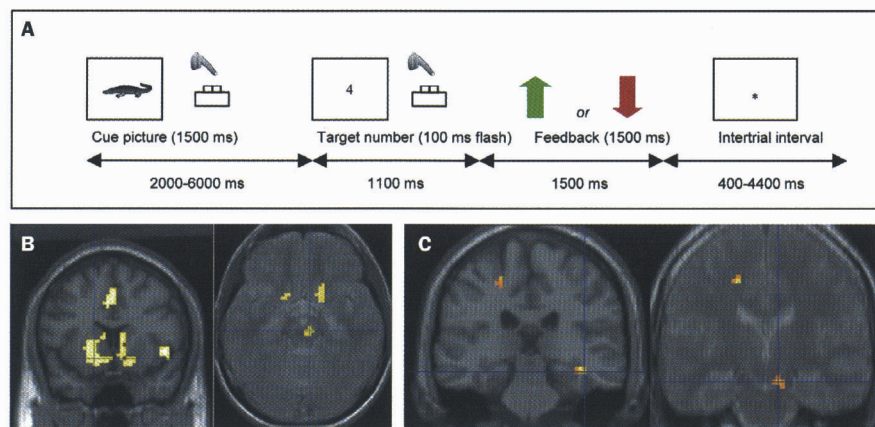
Dopamin spielt aber nicht nur bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten eine zentrale Rolle, sondern es reguliert auch motivationale und emotionale Dimensionen des Verhaltens. Zum Beispiel wurde in Untersuchungen an Tieren eine verstärkte Aktivität dopaminergener Neurone als Reaktion auf belohnungsanzeigende Hinweisreize nachgewiesen (Schultz,

2000). Entsprechende Aktivierungen zeigen sich unter anderem im Striatum und in der Substantia Nigra.

Der Artikel von Wittmann und Kollegen verknüpft gedächtnisbezogene und motivationale Forschungslinien und zeigt auf, wie überraschend eng Belohnung und Gedächtnis miteinander zusammenhängen. Ausgangspunkt ist die Überlegung, dass die mit Belohnungserwartung verknüpfte Ausschüttung von Dopamin in medialen und limbischen Strukturen LTP fördern und episodische Gedächtnisleistungen erhöhen sollte, und zwar auch dann, wenn



der Lernkontext keine expliziten Gedächtnisanforderungen aufweist. Zur Überprüfung dieser Überlegung ließen die Autoren junge Erwachsene eine Zahlenvergleichsaufgabe im Magnetresonanztomographen (MRT) bearbeiten. Vor jedem Bearbeitungsdurchgang sahen die Probanden als Hinweisreiz die Strichzeichnung eines belebten oder unbelebten Objekts. Items jeweils einer der beiden Objektkategorien zeigten an, dass die unmittelbar nachfolgende Zahlenaufgabe mit einer monetären Belohnung bei richtiger und einer milden Bestrafung bei falscher Bearbeitung assoziiert war. Entsprechend zeigten Items der jeweils anderen Objektkategorie an, dass die Bearbeitung der nachfolgenden Zahlenaufgabe weder belohnt noch bestraft wurde. In einer zweiten Phase des Experiments wurden die Probanden mit einem überraschenden Wiedererkennungstest der Strichzeichnungen konfrontiert (Alt-Neu-Urteil). Schließlich wurde das Gedächtnis für die Strichzeichnungen drei Wochen später erneut mit einem Wiedererkennungstest überprüft.



A) Aufbau eines Belohnungstrials. Die Zeichnung weist auf die nachfolgend mögliche Belohnung hin. Nach der Zahlenaufgabe signalisiert ein Feedback, ob Geld gewonnen wurde oder nicht (grüner bzw. roter Pfeil).

B) Aktivierungen bei Anblick der Belohnung vorhersagenden Zeichnungen. Sowohl im Striatum (links) als auch im Mittelhirn (rechts) ist die Aktivität erhöht.

C) Aktivierungen für später erinnerte Zeichnungen im Vergleich mit später vergessenen Zeichnungen. Sowohl der Hippocampus (links) als auch die Belohnungsregion des Mittelhirns (rechts) zeigen erhöhte Aktivität.

Bei der Zahlenvergleichsaufgabe führte die Belohnungserwartung zu verstärkten Aktivierungen von Regionen des Striatums und der Substantia Nigra sowie zu erhöhten Leistungen. Beeinflusste die Belohnungserwartung aber auch die Erinnerung an die entsprechenden Strichzeichnungen? Tatsächlich war dies der Fall, und zwar mit zeitlicher Verzögerung: Der Erinnerungsvorteil für die eine Belohnungserwartung auslösenden Strichzeichnungen zeigte sich nämlich nicht sofort, sondern erst im Wiedererkennungstest nach drei Wochen. Zudem zeigte die Analyse der funktionalen MRT-Daten, in Übereinstimmung mit den Überlegungen der Autoren, dass Strichzeichnungen, die eine Belohnung anzeigten und nach drei Wochen richtig erinnert wurden, während der ersten Phase des Experiments, das heißt beim Enkodieren, sowohl in gedächtnisrelevanten Arealen des MTL (insbesondere dem Hippokampus) als auch in belohnungsrelevanten Strukturen des Mittelhirns (Substantia Nigra) stärkere Aktivierungen aufwiesen als nicht erinnerte Strichzeichnungen derselben Kategorie sowie als erinnerte und nicht erinnerte Strichzeichnungen der nicht belohnten Kategorie.

Mit ihren Befunden weisen Wittman und Kollegen eindrucksvoll nach, wie eng motivational-affektive Regulation und Gedächtnis miteinander interagieren. Dabei gelingt den Autoren durch die elegante Verschränkung zweier experimenteller Paradigmen die Verbindung kognitiver, neuronaler und molekular-zellulärer Erklärungsebenen. Insbesondere legt ihre Arbeit nahe, dass die verstärkte Dopaminsausschüttung nigrostriar-taler Regionen bei Belohnungserwartung die LTP im Hippokampus und somit die Gedächtnisbildung fördert.

Die Befunde der vorliegenden Arbeit dürften die zukünftige Forschung in vielfältiger Weise anregen. So ist bekannt, dass Aktivierungen der Amygdala die Erinnerungsleistungen für emotionales Bildmaterial modulieren (Canli, Zhao, Brewer, Gabrieli, und Cahill, 2000). Angesichts der Parallelität der Befunde drängt sich die Frage auf, ob der Einfluss motivationaler und emotionaler Prozesse auf Gedächtnisleistungen durch ähnliche oder unterschiedliche Mechanismen erfolgt.

Auch aus entwicklungspsychologischer Sicht ist die vorliegende Arbeit von großem Interesse. Sie zeigt, dass Belohnungserwartungen die Mikrostruktur von Lernprozessen bestimmen, und zwar auch dann, wenn das Lernen beiläufig erfolgt. Es ist naheliegend, kindliche Lernkontexte vor diesem Hintergrund näher zu betrachten. Zugleich

leistet die vorliegende Arbeit indirekt einen Beitrag zur kognitiven Alternationsforschung. Die dopaminerge Neuromodulation zeigt starke Veränderungen im Erwachsenenalter, die besonders deutlich mit kognitiven Leistungseinbußen zusammenhängen (Bäckman, Nyberg, Lindenberger, Li, und Farde, in press; Li, Lindenberger und Sikström, 2002; Li, Lindenberger, und Naveh-Benjamin, in press). Die vorliegende Arbeit legt nahe, dass Belohnungslernen und Gedächtnis durch dopaminerge Mechanismen miteinander verknüpft sind. Es erscheint lohnend, der Frage nachzugehen, wie das Nachlassen der dopaminergen Neuromodulation das Ineinandergreifen von Belohnung und Gedächtnis im Alter verändert.

Literatur

- Bäckman, L., Nyberg, L., Lindenberger, U., Li, S.-C., & Farde, L. (in press). The correlative triad among aging, dopamine, and cognition. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*.
- Canli, T., Zhao, Z., Brewer, J., Gabrieli, J.D.E., & Cahill, L. (2000). Event-related activation in the human amygdala associates with later memory for individual emotional experience. *J. Neurosci.*, 20, RC99.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Ann. Rev. Psychol.*, 55, 51-86.
- Huang, Y.Y. und Kandel, E.R. (1995). D1/D5 receptor agonists induce a protein synthesis-dependent late potentiation in the CA1 region of the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 92, 2446-2450.
- Jay, T.M. (2003). Dopamine: A potential substrate for synaptic plasticity and memory mechanisms. *Prog. Neurobiol.*, 96, 375-390.
- Li, S.-C., Naveh-Benjamin, M., und Lindenberger, U. (in press). Aging neuromodulation impairs associative binding: A neurocomputational account. *Psychological Science*.
- Li, S.-C., Lindenberger, U., & Sikström, S. (2001). Aging cognition: From neuromodulation to representation. *Trends Cogn. Sci.* 5, 479-486.
- Paller, K.A., und Wagner, A.D. (2002). Observing the transformation of experience into memory. *Trends Cogn. Sci.* 6, 93-102.
- Schultz, W. (2000). Multiple reward signals in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.*, 1, 199-207.
- Wittmann, B.C., Schott, B.H., Guderian, S., Frey, J.U., Heinze, H.-J., und Düzel, E. (2005). Reward-related fMRI activation of dopaminergic midbrain is associated with enhanced hippocampus-dependent long-term memory formation. *Neuron*, 45, 459-467.

Fragen an Emrah Düzel

Frage: Wie sind Sie auf die im Artikel beschriebenen Befunde gestoßen? Welche Arbeiten haben Sie zu Ihrer Fragestellung inspiriert?

Emrah Düzel: *Wir untersuchen seit ca. 15 Jahren die funktionelle Architektur des limbischen Gedächtnissystems unter Einsatz funktionell bildgebender Verfahren, wie der funktionellen Kernspintomographie (fMRI). Seit mehreren Jahren interessieren wir uns speziell auch dafür, wie hippocampusabhängige Gedächtnisprozesse durch monoaminerge Neurotransmitter moduliert werden. Ausgehend von tierphysiologischen Befunden über die Modulation der hippocampalen Langzeitpotenzierung durch den Neurotransmitter Dopamin, haben wir zunächst untersucht, ob dopaminerge Mittelhirnregionen (mediale Substantia Nigra und ventrales Tegmentales Areal) beim Menschen im fMRI aktiviert sind, wenn visuell präsentierte Stimuli eine hippocampale Aktivierung hervorrufen und im Zusammenhang damit eingespeichert werden (d.h. später noch erkennbar sind). Tatsächlich sind wir genau auf diesen Befund gestoßen (Schott et al., *Learn and Mem.*, 2004). Darauf basierend haben wir in der vorliegenden Studie den Zusammenhang zwischen dopaminergem Mittelhirnaktivierung und hippocampusabhängiger Speicherung direkter untersucht. Wir haben die Erkenntnis genutzt, dass Stimuli die eine Belohnung vorhersagen zu einer Dopaminfreisetzung durch dopaminerge Mittelhirnregionen führen. Unsere Hypothese war, dass die damit vergesellschaftete dopaminerge Mittelhirnaktivierung bei Menschen mit einer hippocampusabhängigen Gedächtnisverbesserung einhergehen sollte. Ausgehend von tierexperimentellen Befunden, dass Dopamin mit verbesserter Konsolidierung einhergehen könnte, haben wir ferner postuliert, dass vor allem sehr langfristige Gedächtnisbildung durch Belohnungserwartung verbessert werden sollte. Daher haben wir sowohl kurzfristige (nach einigen Minuten), als auch langfristige Gedächtniseffekte (nach drei Wochen) untersucht. Es ist faszinierend, dass unsere Vorhersagen eingetroffen sind.*

Frage: Wann haben Sie begonnen, sich für die Neurowissenschaften zu interessieren?

Emrah Düzel: *Seit meiner Doktorarbeit (1990-1992) über die Folgen von Schläfenlappenresektionen bei Patienten mit einer medikamentenrefraktären Schläfenlappenepilepsie.*

Frage: Warum sind Sie Wissenschaftler geworden?

Emrah Düzel: *Eine Mischung aus Forscherdrang, Neugierde und dem Wunsch, Lösungen für klinische Probleme zu finden.*