

Dopaminerge Genpolymorphismen und sportliche Höchstleistungen

S. Kubesch¹; F. Beck²; B. Abler³

¹Transferzentrum für Neurowissenschaften und Lernen, Universität Ulm; ²Fakultät für Sport- und Gesundheitswissenschaften, Technische Universität München; ³Abteilung Psychiatrie III, Universitätsklinikum Ulm

Schlüsselwörter

Catechol-O-Methyltransferase-Enzym, Dopamintransporter, genetische Einflüsse, sportliche Höchstleistung

Zusammenfassung

Dopaminerge Funktionen im Zusammenhang mit Lernen, kognitiver Kontrolle und Risikofreudigkeit beeinflussen nicht nur Alltagsverhalten, sondern auch sportliche (Höchst-)Leistungen. Im Zusammenhang mit Trainingsoptimierung und Leistungssteigerung erlangen in diesem Bereich genetisch bedingte Einflüsse auf die Funktionsweise des Dopaminsystems Bedeutung. Bisher sind zwei entsprechende Polymorphismen mit möglichen Bezügen zu sportlicher Leistung näher charakterisiert, die des Catechol-O-Methyltransferase-(COMT-) Enzyms sowie des Dopamintransporters (DAT). Dabei kann davon ausgegangen werden, dass die mit dem Met-Allel des COMT-Enzyms einhergehende erhöhte Konzentrations- und Aufmerksamkeitsleistung bzw. unter Umständen verringerte Stresstoleranz in Bezug auf sportliche Höchstleistungen relevant ist. Ebenso sollte sich die genetische Ausstattung bezüglich DAT auf Sportarten auswirken, bei denen Risikofreudigkeit eine Erfolgsvoraussetzung darstellt oder die hohe Anforderungen an das motorische Lernvermögen stellen. So könnte ein größerer sportlicher Erfolg für Risikosportarten mit der Trägerschaft des 10R-Allels verbunden sein.

Keywords

Catechol-o-methyltransferase enzyme, dopamine transporter, genetic modulation, athletic peak performance

Summary

Dopaminergic functions influence not only day-to-day behavior but also athletic accomplishments in the context of learning, cognitive control, and risk-taking. Along with efforts to improve training and enhance performance, genetically pre-determined factors influencing the functions of the dopamine system are a focus of interest. Until now, particularly two polymorphisms with possible repercussions on athletic achievement have been characterized: the catechol-o-methyltransferase (COMT) enzyme and the dopamine transporter (DAT). Accordingly, we can assume that better performance concerning concentration and attention, as well as reduced stress under certain circumstances that have been linked to the Met allele of the COMT enzyme, are relevant to athletic success. The genetic conditions should also have an effect on types of sports for which increased risk-taking or great motor learning capacity is a prerequisite for success. Carriers of the 10R allele could thereby be predisposed to greater success in risky sports.

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Birgit Abler
Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Psychiatrie III
Leimgrubenweg 12–14, 89075 Ulm
Tel. 0731/500-61560; Fax -41065
birgit.abler@uni-ulm.de

Dopaminergie gene polymorphisms and athletic peak performance

Nervenheilkunde 2011; 30: 585–593
Eingegangen am: 30. März 2011;
angenommen am: 13. April 2011

Bei der Steuerung motorischer, kognitiver, emotionaler und motivationaler Lern- und Kontrollprozesse im und außerhalb des Sports ist Dopamin als einer der wichtigsten Neurotransmitter und Neuromodulatoren beteiligt. Während motivationale Prozesse über das Belohnungssystem insbesondere durch das Zusammenspiel des ventralen Striatums (Nucleus accumbens) mit ventralen und medialen Anteilen des präfrontalen Kortex über Dopamin gesteuert werden, beruhen komplexe kognitive Kontrollprozesse bzw. exekutive Funktionen und motorische Lernvorgänge auf der Interaktion des dorsalen Striatums (Caudate nucleus und Putamen) mit dem dorsolateralen präfrontalen Kortex bzw. mit motorischen Kortexbereichen, die ebenfalls von dopaminergen Nervenzellen innerviert werden (1–3). In diesem Beitrag werden zwei dopaminerge Genpolymorphismen dargestellt, die für sportliche Leistungen unerlässliche kognitive und emotionale Kontrollprozesse sowie risikoreiches Verhalten und motorisches Lernen beeinflussen. Dabei werden Studienergebnisse zum Val158Met-Polymorphismus des Catechol-O-Methyltransferase-Enzyms (COMT-Enzym) schwerpunktmäßig im Zusammenhang mit exekutiven Funktionen sowie zum Dopamintransporter-(DAT1-)Polymorphismus in Verbindung mit Risikoverhalten und motorischen Lernprozessen erörtert und Einflüsse auf sportliche Leistungen diskutiert.

Das COMT-Gen, wenn es darauf ankommt

- Die Leistung des Trainings auch im Wettkampf abrufen können.
- Nach einem Fehlstart nicht noch einen weiteren und damit die Disqualifikation riskieren und dennoch blitzschnell aus dem Startblock kommen.

Nervenheilkunde 8/2011

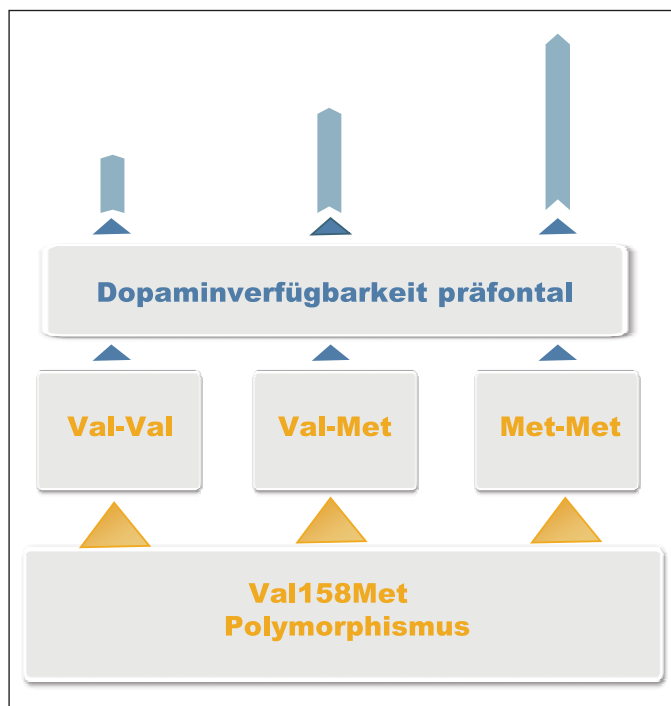


Abb. 1
Präfrontale Dopaminverfügbarkeit und Val158Met-Polymorphismus

- Die Aufmerksamkeit ganz auf die motorische Aufgabe richten, auch wenn das Stadion tobt oder Totenstille in der Wettkampfstätte herrscht und alle Augen auf den Athleten gerichtet sind.
- Negative Gedanken und Gefühle, die dem Sieg entgegen stehen, kontrollieren können.
- Sich von einem Favoriten nicht einschüchtern lassen.
- Mit dem Anlauf trotz Zeitlimit warten, bis die Windverhältnisse günstig sind.
- Alle Konzentration ausschließlich auf das nächste Training oder den anstehenden Wettkampf lenken.
- Auch in den letzten Minuten eines Spiels oder Wettkampfes Höchstleistungen vollbringen.

Es gibt eine Vielzahl von Situationen insbesondere im Wettkampfsport und damit im Leistungs- und Hochleistungssport, die Athleten vor besondere Aufgaben stellen. Dabei hängt der sportliche Erfolg von unterschiedlichen Faktoren wie technischen Fertigkeiten und physiologischen Voraussetzungen ab und auch das Glück oder der Zufall kann entscheidend sein. Im Hochleistungssport, in dem nahezu alle Athleten bereits am körperlichen Maximum trainie-

ren, kann von einem großen Einfluss psychologischer Faktoren auf den sportlichen Erfolg ausgegangen werden. Je bedeutsamer der Wettbewerb oder der Spielstand, je höher der Status der Mannschaft bzw. eines Athleten, desto größer ist der Erwartungsdruck, der auf den Sportlern lastet und damit die Schwierigkeit, in entscheidenden sportlichen Situationen die persönliche Bestleistung abrufen zu können (4, 5). Wenn es darum geht, unter Stress und Erfolgsdruck das Verhalten, die Gedanken, die Aufmerksamkeit aber auch die eigenen Emotionen zu steuern bzw. zu kontrollieren, sind exekutive Funktionen gefordert. Exekutive Funktionen sind Regulations- und Kontrollmechanismen des präfrontalen Kortex, die ein angepasstes Verhalten in Situationen ermöglichen, die beispielsweise aufgrund einer Wettkampfsituation nicht automatisiert ablaufen (6). Exekutive Funktionen beinhalten die bewusste Steuerung unseres Denkens und Verhaltens und ermöglichen es uns damit, in Situationen, die nicht routinemäßig ablaufen, die richtigen Entscheidungen zu treffen, zielgerichtet und damit planvoll aber gleichzeitig flexibel vorzugehen.

Die Steuerung von Denken und Verhalten durch exekutive Funktionen beruht da-

bei auf dem Zusammenspiel verschiedener Teilfunktionen. Damit ein Mensch sich selbst erfolgreich steuern kann, muss er automatisierte Reaktionen hemmen (inhibieren), Informationen im Arbeitsgedächtnis präsent halten und flexibel reagieren können. Die drei exekutiven Funktionen Inhibition, Arbeitsgedächtnis und Flexibilität steuern als eine Einheit die Selbstregulationsfähigkeit bzw. die Fähigkeit, Verhalten, Gedanken und Emotionen im Sport gezielt kontrollieren zu können.

Sitz des exekutiven Systems ist im Wesentlichen das Frontallhirn, wobei innerhalb des Stirnhirns der präfrontale bzw. der dorsolaterale (DLPFC) und der anteriore zinguläre (ACC) Kortex am häufigsten mit exekutiven Funktionen in Verbindung gebracht werden (7). Bei der Inhibition als auch beim Arbeitsgedächtnis sind der DLPFC und der ACC beteiligt, allerdings mit unterschiedlicher Gewichtung. Während das Arbeitsgedächtnis vermehrt auf eine Aktivierung des DLPFC angewiesen ist, liegt der Inhibition verstärkt eine Aktivierung des ACC zugrunde (8–11).

Das Anforderungsprofil an exekutive Funktionen ist in vielen Sportarten wie beispielsweise im Hallenhandball sehr komplex. Emotionen, Leidenschaft und Aggression spielen während der gesamten Spielzeit eine wichtige Rolle. In spielentscheidenden Phasen müssen die Spieler Aktionen und Reaktionen im Spielgeschehen bewusst kontrollieren. Das Unterlassen einer bestimmten Aktion und auf den Fehler des Gegners warten, ist dabei häufig eine erfolgreiche Lösung. Gleichzeitig ist das Handballspiel durch zahlreiche kreative taktische Raffinesen in Angriff und Abwehr gekennzeichnet. Im Angriff haben die Spieler eine Vielzahl von taktischen Angriffshandlungen gegen unterschiedliche Abwehrsysteme. Die Auslösehandlungen, die im Arbeitsgedächtnis gespeichert bzw. aufrecht gehalten werden, müssen von allen Spielern bei hoher Flexibilität beherrscht werden. Gleichzeitig muss jeder Ballführer unter einem hohen Zeitdruck die richtige Entscheidung treffen.

Exekutive Funktionen können spielerisch durch kognitives und körperliches Training gefördert werden (12–14). Des Weiteren sind exekutive Funktionen durch Intelligenz, Motivation und soziale Einflüsse bestimmt. Gleichzeitig werden sie von

der genetisch bedingten Dopaminverfügbarkeit im präfrontalen Kortex beeinflusst. Dabei bestimmt, aufgrund der geringen Anzahl von Dopamintransportern im präfrontalen Kortex, das COMT-Enzym, das Dopamin abbaut, zu etwa 60%, wie lange Dopamin in und um den synaptischen Spalt verfügbar und damit im präfrontalen Kortex aktiv ist (15; ► Abb. 1). Im Striatum, in dem vor allem Dopamintransporter (DAT) das extrazelluläre Dopamin wieder in die Zelle aufnehmen, bestimmt die genetisch bedingte Ausstattung mit COMT den Dopaminabbau hingegen nur bis zu 15% (16, 17). Dieses Gen (Val158Met-Polymorphismus), das sich auf dem menschlichen Chromosom 22q11.2 befindet (18), tritt in drei verschiedenen Variationen auf. Dabei resultiert der Methionin-(Met)Polymorphismus aufgrund seiner Thermoinstabilität in einem langsameren Dopaminkatabolismus und damit einer größeren Dopaminverfügbarkeit als der Valin-(Val) und der Val-Met-Polymorphismus. Das COMT-Val-Allel verfügt über eine höhere Enzymaktivität und über einen gesteigerten präfrontalen Dopaminstoffwechsel. Dies hat einen schnelleren Dopaminabbau und damit einen geringeren synaptischen Dopamingehalt zur Folge (19, 20).

In der europäischen und nordamerikanischen Bevölkerung liegt eine Verteilung von 25% homozygot für Valin, 25%

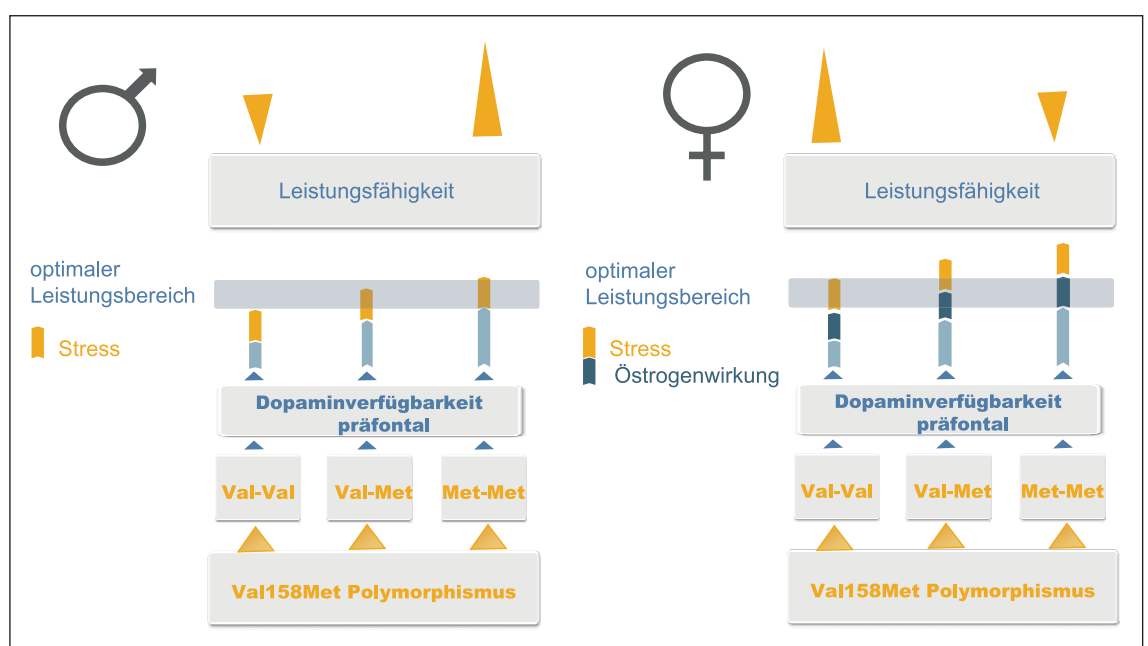
homozygot für Methionin und 50% heterozygot (Val-Met-Polymorphismus) vor (21, 22). Der Met-Met-Polymorphismus wird generell im Vergleich zum Val-Val-Polymorphismus mit besseren exekutiven Funktionen wie Arbeitsgedächtnis und kognitive Flexibilität in Verbindung gebracht (23, 24). Die damit einhergehende größere Dopaminverfügbarkeit im präfrontalen Kortex fördert aber nicht in jedem Fall exekutive Funktionen, sondern macht gleichzeitig sensibler für Stress. Während sich das Val-Allel nachteilig auf kognitive Leistungen auswirken kann, kann es bei emotionalen Prozessen von Vorteil sein (18, 25). So schneiden jugendliche Schüler, die zwar homozygot für Methionin sind, jedoch unter Stress stehen, beispielsweise bei neuropsychologischen Tests zur Untersuchung von Arbeitsgedächtnis, Inhibition und kognitiver Flexibilität, die in einer Konkurrenzsituation im Klassenverband durchgeführt wurden, sowie in Lernleistungstests schlechter ab als Schüler mit Val-Val- oder Val-Met-Genotyp (25, 26). Schülern mit einem oder zwei COMT-Val-Allelen gelingt es möglicherweise besser, unter Stress gute Lernleistungen zu erzielen als Schülern, die homozygot für Methionin sind. Entsprechend zeigen Val-Allelträger weniger häufig Angststörungen (18).

Die innere Ruhe und das Abrufen der maximalen Leistungsfähigkeit in Stress-

phasen entscheiden in sportlichen Situationen häufig über Sieg und Niederlage. Erfolgreiche Spieler können sich in den hektischen Schlussphasen auf das Wichtigste fokussieren und unter extremer Anspannung fehlerfrei spielen. Gelingt dies einem Sportler nicht, spricht man häufig vom „Trainingsweltmeister“, der sehr gute Leistung im Training vollbringt, diese Leistung im Wettkampf aber oftmals nicht bestätigen kann. Studien an Leistungssportlern zum Zusammenhang von exekutiven Funktionen und Val158Met-Polymorphismus könnten eine Erklärung für dieses Phänomen liefern und den Trainer beispielsweise bei der Entscheidung unterstützen, welcher Spieler den entscheidenden Strafstoß oder Siebenmeter ausführen soll.

Im Zusammenhang von Stress und COMT-Gen zeigen sich zudem geschlechtsspezifische Unterschiede. Frauen weisen aufgrund ihres höheren Östrogenspiegels mehr Dopamin im präfrontalen Kortex auf als Männer (27, 28). Es gibt Belege dafür, dass die COMT-Enzymaktivität bei Frauen durch Östrogen epigenetisch um etwa 30% reduziert ist, was in einem langsameren Dopaminabbau resultiert (29, 30). Da Dopamin kortikale Funktionen in einer umgekehrt u-förmigen Dosis-Antwort-Kurve beeinflusst, wirken sich zu niedrige als auch zu hohe Dopaminkonzentrationen negativ auf exekutive Funk-

Abb. 2
Leistungsfähigkeit unter Stress in Abhängigkeit von Val158Met-Polymorphismus und Geschlecht



tionen aus (31, 32). Dadurch lässt sich erklären, warum Frauen mit Met-Met-Genotyp durch die dadurch bedingte weitere Erhöhung der Dopaminkonzentration im präfrontalen Kortex, vergleichbar wie durch milde Formen von Stress, schlechtere exekutive Funktionen aufweisen als Männer mit Met-Met-Genotyp. Zudem weisen, entgegen der geschlechtsunabhängigen Befunde, Männer mit Met-Met-Genotyp in Testsituationen bessere Ergebnisse auf als Männer mit Val-Val-Genotyp. Dagegen schneiden Frauen mit Val-Val-Genotyp in neuropsychologischen Testverfahren zur Messung exekutiver Funktionen besser ab als Frauen mit Methionin-Polymorphismus (29, 33–35) (► Abb. 2).

Es wird wahrscheinlich genetisch beeinflusst, wie erfolgreich es einem Athleten gelingt, das Verhalten sowie die eigenen Emotionen, Gedanken und Aufmerksamkeitsprozesse in entscheidenden sportlichen Situationen unter Kontrolle zu halten. Dabei liegt die Hypothese nahe, dass die Normalverteilung (25% Val-Val, 25% Met-Met

und 50% Val-Met) unter den erfolgreichen Athleten im Leistungs- und Hochleistungssport verschoben ist und überdurchschnittlich viele Athletinnen den Val-Val und überdurchschnittlich viele männliche Athleten den Met-Met-Genotyp aufweisen. Studienergebnisse zu geschlechtsspezifischen Unterschieden in Bezug auf exekutive Funktionen, Stress und COMT-Genotyp im Bereich des Sports könnten Aufschluss darüber geben, ob und wie sich die Wettkampfvorbereitung und die Betreuung im Wettkampf von weiblichen und männlichen Athleten unterscheiden sollte – und zwar abhängig von deren individuellen genetischen Veranlagung. Exekutive Funktionen werden insbesondere in schwierigen und gefährlichen Situationen beansprucht (36).

Risikosportler bzw. Athleten, die sich riskanten sportlichen Situationen aussetzen, müssen aber nicht nur in der Lage sein, ihr Verhalten, ihre Gedanken und Emotionen in gefährlichen Situationen zu kontrollieren, sie müssen vor allem einen großen

Anreiz darin sehen, sich solchen sportlichen Situationen überhaupt zu stellen (37). Das Verlangen, sich sportlich mit Verletzungsträchtigen oder gar lebensgefährlichen Situationen auseinanderzusetzen, scheint jedoch weniger vom COMT- als vielmehr vom Dopamintransportergen und der Wechselwirkung beider Gene bestimmt zu werden.

DAT und Risikoverhalten

Risikobereitschaft, die Suche nach neuen, aufregenden Erfahrungen (Sensation Seeking) und Impulsivität sind verwandte Persönlichkeitsmerkmale, die mit der Funktion des dopaminergen Systems in Verbindung gebracht werden. Sensation Seeking beschreibt eine Tendenz „vielfältige, neue, komplexe und intensive Erfahrungen zu machen, und die Bereitschaft, für diese Erfahrungen physische, soziale, legale und finanzielle Risiken einzugehen“ (38, 39). Impulsivität kann definiert werden als Prädisposition, unmittelbar auf interne oder externe Stimuli ohne Rücksicht auf mögliche Konsequenzen zu reagieren (40). Sensation Seeking wird entsprechend als übergeordneter Charakterzug Menschen zugeschrieben, die durch extreme und riskante Verhaltensweisen wie außerordentlich schnelles Autofahren, Drogenmissbrauch oder pathologisches Spielen auffallen (41). Vergleichbare Charakterzüge zeichnen auch Risikosportler aus, die bei der Ausübung ihres Sports oftmals Risiken eingehen, bei denen sie ihre Gesundheit oder gar ihr Leben aufs Spiel setzen (37). Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Sensation Seeking und dem dopaminergen System finden sich sowohl anhand tierexperimenteller Daten als auch anhand von Untersuchungen am Menschen. Besonders die Verbindung zwischen genetisch bedingten Variationen des Dopaminhaushalts und Ausprägungen der Merkmale hat hierzu beigetragen. Recht gut belegt ist der Zusammenhang zwischen der genetisch bedingten Häufigkeit der Expression des DAT und Korrelaten von Sensation Seeking oder Impulsivität.

DAT sorgt für den aktiven Transport von phasisch ausgeschüttetem Dopamin aus dem synaptischen Spalt heraus und be-

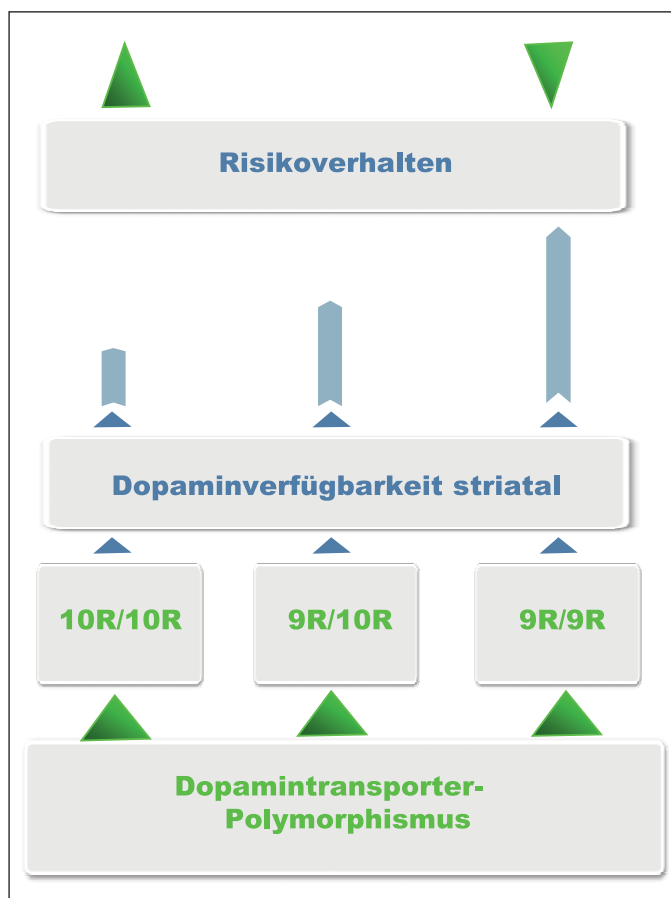


Abb. 3

Striatale Dopaminverfügbarkeit, Risikoverhalten und DAT-Polymorphismus

einflusst auf diese Weise entscheidend die Dauer der postsynaptischen Verfügbarkeit von Dopamin (42). Die Expression und Verfügbarkeit von DAT wird durch den DAT1-Polymorphismus (43) bestimmt: Im Vergleich zum 9-Repeat-Allel tritt sowohl in vivo (44, 45) als auch in vitro das 10-Repeat-Allel eher in Verbindung mit erhöhter DAT-Expression auf, was vermutlich zu einer erniedrigten Dopaminkonzentration im synaptischen Spalt führt (46, 47; ►Abb. 3). 6-, 8- oder 11-Repeat-Allele kommen in der Allgemeinbevölkerung vor, sind aber sehr selten (48). DAT wird in besonders hohem Maß im ventralen Striatum exprimiert (49, 50). Dies spricht dafür, dass insbesondere striatal bedingte Funktionen durch genetische Variationen von DAT beeinflusst werden. Die dem ventralen Striatum zugeschriebene Rolle bei der Verarbeitung von Salienz und Belohnung (51–53) passt dabei zu der angenommenen veränderten Verarbeitung motivationaler Reize bei Individuen mit hohen Werten von Sensation Seeking. Eine solche veränderte motivationale Disposition kann auch als Grundlage für den Reiz an sportlichen Risiken angenommen werden, wie sie beispielsweise bei Sportarten wie Skispringen oder Kajakfahren eingegangen werden müssen.

Tierexperimentell konnte an Ratten gezeigt werden, dass eine erhöhte Expression von DAT im Nucleus accumbens, als Teil des ventralen Striatums, ein risikofreudigeres Verhalten bewirkt. Die Tiere zogen bei gleichen zeitlichen Verhältnissen die Aussicht auf größere Belohnungen auch dann vor, wenn diese wesentlich unwahrscheinlicher waren als kleinere, also auch dann, wenn das Risiko ohne Belohnung auszugehen tendenziell größer war. Weiterhin wurde für transgene Mäuse mit erhöhter Expression von DAT und damit verminderter extrazellulärer Dopaminkonzentration gezeigt, dass diese im Vergleich zu Mäusen des Wildtyps ohne genetische Veränderung anders auf die Gabe von Amphetaminen reagierten: Die transgenen Mäuse zeigten eine erhöhte motorische Aktivität, und natürliche Verstärker wie gesüßte Kondensmilch hatten eine verringerte Wirkung auf sie, während Amphetamine bereits in geringen Dosen eine Verstärkerwirkung aufwiesen (54). Andererseits wurde für DAT-knock-

out-Mäuse, die sich entsprechend in einem andauernden hyperdopaminergen Zustand befanden, eine verschlechterte inhibitorische Kontrolle im Vergleich zu Wildtyp-Mäusen gezeigt (55). Solche Knock-out-Mäuse wiesen zudem Veränderungen im mesokortikalen Teil des dopaminergen Belohnungssystems, also den Projektionen zum präfrontalen Kortex auf (56). Zusammenfassend konnten an Knock-out-Mäusen Veränderungen von Verhaltensweisen und neuronalen Netzwerken, die mit dem dopaminergen Belohnungssystem assoziiert sind, gezeigt werden, während an transgenen Tieren die Auswirkungen einer erhöhten DAT-Expression mit eher risikofreudigem aber auch suchtgefährdetem Verhalten nachgewiesen wurden.

Passend dazu wurde beim Menschen ein protektiver Effekt für riskante Verhaltensweisen für den 9R/9R-Genotyp nachgewiesen. Die entsprechenden Personen sind mit zwei 9-Repeat-Allelen ausgestattet (57), was mit eher verminderter DAT-Expression und erhöhter synaptischer Dopaminkonzentration in Verbindung gebracht wird. Aus einer Gruppe von 2500 weißen Jugendlichen und jungen Erwachsenen aus den USA wurde ermittelt, dass der Anteil von etwa 6% mit dem 9R/9R-Genotyp signifikant seltener delinquentes Verhalten zeigte als die übrigen Probanden und auch einen geringeren Konsum von Alkohol, Tabak und illegalen Drogen angab. Interessanterweise konnte gezeigt werden, dass sich die Unterschiede aufhoben, sobald ein bestimmtes Verhalten wie das Trinken von Alkohol, dem Alter entsprechend legalisiert bzw. akzeptiert wurde. Hier verringerte sich der protektive Effekt des 9R/9R-Genotyps bei jungen Erwachsenen im Vergleich zu Jugendlichen deutlich. Bei im Altersverlauf illegalen Verhaltensweisen, wie dem Konsum von Kokain, blieb der Unterschied bei jungen Erwachsenen erhalten, bzw. zeigte sich sogar verstärkt in Form wesentlich selteneren Konsums. Ältere Studien hatten gezeigt, dass das 9R-Allel mit einem geringeren Risiko für Nikotinabhängigkeit einhergeht (58, 59). Allerdings zeigten 9R-Träger in einer anderen Studie ein höheres Verlangen zu Rauchen bei nikotinasoziierten Stimuli (60). 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 sexueller Partner einhergeht (48). Wiederum prädestinierte der 9R/9R-Genotyp zu besonders konservativem, risikoaversivem Verhalten.

Weitere Hinweise für einen Zusammenhang zwischen dem Genotyp für DAT, Risikoverhalten und dem dopaminergen Belohnungssystem liefern bildgebende Untersuchungen: Entgegen der intuitiven Erwartungen, allerdings entsprechend anderer Untersuchungen zum Verlangen nach Nikotin bei Rauchern (60), zeigten zehn Raucher mit 9R-Allel aus einer Gruppe von 19 Probanden eine erhöhte Aktivität in Regionen des Belohnungssystems wie dem orbitofrontalen Kortex und dem ventralen Striatum auf nikotinasoziierte Stimuli (61). Hier liegt die Annahme nahe, dass die bei geringer DAT-Expression verzögerte Dopaminwiederaufnahme zu einer verstärkten Wahrnehmung der bei Verlangen nach Nikotin salienten Stimuli und damit einer erhöhten Aktivierung des ventralen Striatums beiträgt. Möglicherweise prädestiniert das 9R-Allel somit zwar zu geringer ausgeprägtem Risikoverhalten, erschwert aber die Aufgabe einer einmal stabil erworbenen Gewohnheit, auch wenn diese auf lange Sicht riskant sein mag. Erhöhte Aktivität des ventralen Striatums bei 9R-Allelträgern wurde in einer fMRT-Untersuchung mit 89 Probanden während eines Glücksspiels mit Geldgewinn gesehen (62). Eine erhöhte Aktivität des Belohnungssystems in Verbindung mit dem 9R-Allel scheint einen stabilen Befund darzustellen. In einer Studie an 27 gesunden Probanden zeigte sich eine erhöhte ventral striatale und präfrontale Aktivität bei 9R-Allelträgern bei Erhalt eines Geldgewinns sowie bei Erwartung eines solchen, sofern die Probanden zusätzlich das Met-Met-Allel bezüglich des COMT-Enzyms aufwiesen (63). Dies wurde als mögliches Korrelat erhöhter Motivation bei Erwartung und positivem Empfinden bei Erhalt eines Gewinns interpretiert. In Verbindung mit Befunden einer Hypoaktivierung des ventralen Striatums auf Belohnungsreize bei Alkoholpatienten (64) oder pathologischen Spielern (65) erscheint die Hypothese eines protektiven Effekts des 9R-Allels mit einhergehender erhöhter ventral striataler Ak-

tivität schlüssig. Entsprechend wurde für die Kombination des COMT-Met-Met-Genotyps mit dem DAT-10R-Allel eine reduzierte striatale Aktivität auf belohnende Reize gezeigt (66).

Zusammenfassend lassen sich sowohl anhand von Tierexperimenten als auch entsprechend von Populations- und Bildungsstudien am Menschen Einflüsse von DAT auf Risikoverhalten erschließen. Dabei scheint ein erhöhtes Risikoverhalten mit dem 10R-Allel in Verbindung zu stehen, während sich das 9R-Allel eher protektiv auswirkt. Aus diesen Studienergebnissen lässt sich weiter die Annahme ableiten, dass unter Risikosportlern bzw. Athleten in risikoreicheren Sportarten, z. B. Geräturnern, alpinen Skifahrern, Motocrossfahrern oder Rugbyspielern, aber auch unter Handball- und Fußballspielern, die sich im Training und Wettkampf häufig verletzungsträchtigen Situationen stellen, vermehrt 10R-Allelträger zu finden sein sollten. Hingegen kann man vermuten, dass diese genetische Ausstattung sich für Sportarten, die eine hohe Impulskontrolle und eher risikoaverses Verhalten erfordern, eher negativ auswirken könnte. Zudem könnte nach diesen Überlegungen eine Kombination aus DAT-10R-Allel und COMT-Met-Met-Genotyp insbesondere bei Männern für risikoreichere Sportarten von Vorteil sein, in denen neben hoher Risikobereitschaft gleichzeitig hohe Anforderungen an die Konzentrations- und Selbstregulationsfähigkeit der Athleten gestellt werden. Dies betrifft besonders Sportarten, die einen direkten Körperkontakt zu gegnerischen Spielern erfordern, wie Handball und Fußball, sowie Sportarten und Disziplinen, in denen sich die Sportler ständig neue Bewegungsabläufe und Bewegungsräume, z. B. Rotationen in Kopfüberpositionen, lange Flugphasen oder hohe Geschwindigkeiten, erschließen müssen.

DAT und motorisches Lernen

Neben risikoreichem Verhalten beeinflusst striatales DAT auch motorische Lernprozesse. Faszinierende Ballfertigkeiten, die herausragende Fußballspieler wie Messi, Ronaldo oder Özil auszeichnen, wurden

über jahrelanges Training perfektioniert. Allerdings erhalten viele Fußballspieler über Jahre ein intensives, an höchsten wissenschaftlichen Standards orientiertes Training und doch sind es nur einige wenige, die sich schon in jungen Jahren von den anderen durch eine größere motorische Lernfähigkeit unterscheiden und höchstes fußballerisches Niveau erreichen. Warum lernen und optimieren manche Menschen Bewegungen besser als andere? Die Sportwissenschaft kann diese Unterschiede nicht befriedigend erklären. Ein vielversprechender Ansatz, um die neuronalen Grundlagen dieser Unterschiede zu beleuchten und dies für den Leistungssport zu nutzen, ist die Erforschung der Zusammenhänge zwischen dem Polymorphismus im DAT-Gen und interindividueller Differenzen in der sportmotorischen Fertigkeitsoptimierung. Dopamin besitzt über seinen modulatorischen Einfluss auf diejenigen Gehirnbereiche, die den Erwerb und den Vollzug motorischer Fertigkeiten vermitteln, eine hohe Bedeutung für motorisches Lernen. Hierbei kommt der dopaminergen Innervation des dorsalen Striatums eine Schlüsselrolle zu, während Dopamin im ventralen Striatum insbesondere für Belohnungslernen bedeutsam ist (67).

Das dorsale Striatum ist über multisynaptische Schleifen eng mit dem Kortex verbunden und erhält Affenzen von allen motorischen Kortexbereichen. Das dorsale Striatum erreichen Projektionen der Dopaminneurone des Mittelhirns insbesondere aus der Substantia nigra pars compacta (A9), dem Nucleus retrorubralis (A8) und der Area tegmentalis ventralis (A10) (68, 69). Diese dopaminergen Projektionen zeigen ein hohes Vorkommen des DAT (70). Im Rahmen kurz andauernder Aktionspotenziale (phasische Aktivität) werden schlagartig große Mengen von Dopamin im Striatum ausgeschüttet. Der DAT reguliert dabei die präsynaptische Wiederaufnahme und damit die Dauer und das räumliche Ausmaß der postsynaptischen Verfügbarkeit von phasisch ausgeschüttetem Dopamin im dorsalen Striatum (71). Hingegen werden die im Vergleich hierzu deutlich geringeren extrazellulären Dopaminmengen im Striatum, die aus der basalen (tonischen) Aktivierung der Dopaminneurone resultieren, vorwiegend durch das

COMT-Enzym kontrolliert, das postsynaptisch Dopamin deaktiviert (72).

In Tierstudien und beim Menschen konnte beobachtet werden, dass Dopamin die Ausbildung motorischer Gedächtnisinhalte fördert (73, 74). Es gibt starke Hinweise darauf, dass phasische Aktivierungen der Dopaminneurone im Mittelhirn durch ihren modulatorischen Einfluss auf synaptische Plastizitätsvorgänge im dorsalen Striatum motorisch bedeutsame Lern- und Konsolidierungsprozesse initiieren (2, 3). Die lernrelevante, phasische Aktivität der Dopaminneurone reflektiert offenbar die Charakteristika eines Vorhersagefehlers (75). Wenn nach einer Handlung ein verhaltensrelevantes Ereignis eintritt, das besser als erwartet ausfällt, werden phasische Aktivitätssteigerungen von der Mehrheit der Dopaminneurone (75 bis 80%) im Mittelhirn beobachtet. Tritt ein Ereignis wie erwartet ein, verbleiben diese Dopaminneurone in ihrer basalen Aktivität. Ist ein Ereignis schlechter als erwartet, fällt die Aktivität der Neurone ab. Mittels bildgebender Verfahren konnte beim Menschen eine zu einem Vorhersagefehlersignal passende Aktivität zunächst im ventralen Striatum nachgewiesen werden. Und tatsächlich beeinflussen dort Dopaminantagonisten und -agonisten die Vorhersagesignale in gegensätzlicher Weise und haben Auswirkungen auf die Lernleistung, wie über Aufgaben zum Belohnungslernen beim Menschen in fMRT-Studien gezeigt werden konnte (76–78). Unter Dopaminagonisten war die Lernleistung erhöht, unter Dopaminantagonisten vermindert. Im Rahmen von Konditionierungsparadigmen, in denen der Belohnungserhalt an motorische Handlungen geknüpft wurde, konnte ein Vorhersagefehler reflektierende Aktivität auch im menschlichen dorsalen Striatum beobachtet werden (79–82). Demnach wird vermutet, dass eine erhöhte Dopaminausschüttung im Striatum mit erhöhter Lernleistung in Zusammenhang steht. Die Vorhersagefehleraktivität stellt ein ideales Lernsignal für motorisches Lernen dar. Wenn eine motorische Handlung besser ausfällt als ursprünglich erwartet, sollte gelernt werden, wenn sie schlechter ausfällt, sollte der Handlungsablauf in dieser Form nicht gelernt werden. Es ist nicht zweifelsfrei nachgewiesen, ob es tatsächlich der dopaminerg reflektierte Vorhersagefehler ist, der motorische Lernvor-

gänge moduliert. Zudem ist nicht bekannt, ob der entscheidende Reiz zur Initiierung von Plastizitätsvorgängen im Striatum die Menge an ausgeschüttetem Dopamin, die Dauer erhöhter, postsynaptischer Dopaminkonzentration nach phasischen Aktivierungen, die Größe der Amplitude der Oszillationen synaptischer Dopaminspiegel oder verschiedene Parameter zusammen sind. Im Striatum steht eine erhöhte DAT-Expression mit verminderten Dopaminspiegeln im synaptischen Spalt und einer verkürzten Dauer postsynaptischer Verfügbarkeit von Dopamin in Zusammenhang. Das DAT-Vorkommen wird durch den DAT1-Polymorphismus bestimmt. So ist davon auszugehen, dass das DAT-Gen die modulatorische Wirkung von Dopamin auf motorische Lernvorgänge und auf die ein Vorhersagefehlersignal reflektierenden, dopaminergen Aktivität beeinflusst. Studien über Zusammenhänge zwischen dem Polymorphismus im DAT-Gen und motorischem Lernen gibt es unserem Kenntnisstand nach nicht. Jedoch konnte an Methamphetamin-abhängigen nach zweimonatiger Abstinenz Verminderungen des DAT-Vorkommens im Striatum beobachtet werden, die sich proportional zu Störungen im Vollzug von feinmotorischen Fertigkeiten und raumgreifenden Bewegungen verhielten (83). Bei Parkinson-Patienten korrelierte die Verminderung der DAT-Bindung im Nucleus caudatus (dorsales Striatum) mit einem Rückgang des Leistungsniveaus in einer visuo-motorischen Aufgabe, bei der zielgerichtete Bewegungen in einer vorgegebenen Reihenfolge ausgeführt werden mussten (84). So ist anzunehmen, dass der DAT-Genpolymorphismus motorisches Lernen und individuelles Lernvermögen beeinflusst.

Unstrittig ist, dass das hohe Fertigkeitenniveau von herausragenden Fußballern auf viele unterschiedliche Faktoren zurückzuführen ist. Die jüngsten Erkenntnisse der Gehirnforschung eröffnen die Gelegenheit, einen dieser Bausteine sportlichen Erfolgs zu erschließen. Die Bedeutung der Kenntnisse über Zusammenhänge zwischen motorischer Lernleistung und Variationen im DAT-Gen liegen insbesondere in gesteigerten Möglichkeiten der Talentförderung und der Optimierung der individuellen Passung hinsichtlich der sportmotorischen Anforderungen im Trainingsgeschehen.

Fazit

Die interne Anreizverarbeitung sportlicher Risikosituationen stellt eine bedeutende motivationale Komponente, die exekutiven Funktionen des präfrontalen Kortex eine zentrale kognitive, und neuronale Plastizitätsvorgänge beim motorischen Lernen genuine Komponenten sportlichen Erfolgs dar. All diese Prozesse werden durch den Dopaminstoffwechsel maßgeblich beeinflusst, der durch genetisch bedingte Varianten von COMT und DAT bestimmt wird. So stehen Polymorphismen des COMT- und des DAT-Gens in engem Zusammenhang mit den besonderen Ausprägungen einzelner Faktoren des sportlichen Erfolgs.

Dabei ist davon auszugehen, dass das individuelle Leistungsvermögen in unterschiedlichen Sportarten und auf verschiedenen Spielpositionen innerhalb einer Sportart durch unterschiedliche Kombinationen der COMT- und DAT-Gene positiv oder negativ beeinflusst wird. So stellen sich an Hochleistungssportler im Handball, im Gerätturnen, im Motor- oder im Skifreistylesport, die sich im Training und Wettkampf häufig mit verletzungs-trächtigen und risikoreichen Situationen auseinandersetzen müssen, andere Anforderungen an die Anreizverarbeitung sportlicher Risiken als an Hochleistungssportler in Sportarten wie Tennis, Schwimmen, Volleyball oder Bogenschießen. Hingegen kommt es beispielsweise in Sportarten wie Bogenschießen aber auch in der Leichtathletik, im Turnen, in verschiedenen Kampfsport- und Ballsportarten und vor allem im leistungsorientierten Training von Kindern und Jugendlichen unabdingbar darauf an, die Emotionen und die Auf-

merksamkeit unter Kontrolle zu halten, was maßgeblich vom COMT-Gen beeinflusst wird. Gerätturner, Mountainbike Downhill oder Kletterer, die risikofreudig, aber gleichzeitig eine gute kognitive Kontrolle besitzen, können in ihren sportlichen Trainingssituationen häufiger erfolgreich sein und damit einen schnellen Trainingsfortschritt erzielen. Demnach könnten sich auf den Siegerpodesten in diesen Sportarten vermehrt Athleten mit einer Kombination von zwei 10-Repeat- und Met-Allelen finden.

Weiterhin sind nach den dargestellten Studienergebnissen interindividuelle Unterschiede bezüglich der Verarbeitung von Stress und sportlicher Leistung zu erwarten, die mit Variationen im COMT-Gen zusammengebracht werden können. Eine durch das COMT-Enzym bedingte erhöhte Dopaminverfügbarkeit im präfrontalen Kortex könnte zu Leistungsminderungen in besonders stressbelasteten sportlichen Situationen beitragen. Entsprechend kann angenommen werden, dass insbesondere Athletinnen mit schnellerem Dopaminabbau im präfrontalen Kortex und Athleten mit langsamerem Dopaminkatabolismus unter Stress und Druck verhältnismäßig bessere sportliche Leistungen erzielen.

Noch kann man nicht einschätzen, wie bedeutsam die skizzierten möglichen Zusammenhänge von DAT und COMT für den sportlichen Erfolg eines einzelnen Athleten oder einer ganzen Mannschaft sind. Es ist aber davon auszugehen, dass zukünftig Trainingsmethoden und Entscheidungskriterien entwickelt werden, die genetischen Analysen zu COMT und DAT bei Athleten im Hochleistungssport berücksichtigen.

Literatur

1. Cools R, Gibbs SE, Miyakawa A, Jagust W, D'Esposito M. Working memory capacity predicts dopamine synthesis capacity in the human striatum. *J Neurosci* 2008; 28(5): 1208–1212.
2. Beck F, Beckmann J. Die Rolle hippokampaler und striataler Plastizitätsvorgänge für motorisches Lernen. *Deutsche Zeitschrift für Sportmedizin* 2010; 61(7–8): 157–162.
3. Beck F, Beckmann J. Die Bedeutung striataler Plastizitätsvorgänge und unerwarteten Bewegungserfolgs für sportmotorisches Lernen. *Sportwissenschaft* 2010; 40(1): 19–25.
4. Jordet G. Why do English players fail in soccer penalty shootouts? A study of team status, self-regulation, and choking under pressure. *J Sports Sci* 2009; 27(2): 97–106.
5. Jordet G, Hartman E, Visscher C, Lemmink KAPM. Kicks from the penalty mark in soccer: The roles of stress, skill, and fatigue for kick outcomes. *J Sports Sci* 2007; 25(2): 121–129.
6. Drechsler R. Exekutive Funktionen. Übersicht und Taxonomie. *Zeitschrift für Neuropsychologie* 2007; 18: 233–248.
7. Kubesch S. Körperliche Aktivität und exekutive Funktionen. Reihe Junge Sportwissenschaft Schorndorf: Hoffmann Verlag 2008.

8. McDonald AW, Cohen JD, Stenger VA, Carter CS. Dissociating the role of the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortex in cognitive control. *Science* 2000; 288: 1835–1838.
9. Medalla M, Barbas H. Synapses with inhibitory neurons differentiate anterior cingulate from dorsolateral prefrontal pathways associated with cognitive control. *Neuron* 2009; 61(4): 609–620.
10. DiGirolamo GJ, Kramer AF, Barad V, Cepeda NJ, Weissman DH, Milham MP, Wszalek TM, Cohen NJ, Banich MT, Webb A. General and task-specific frontal lobe recruitment in older adults during executive processes: a fMRI investigation of task-switching. *Neuroreport* 2001; 12: 2065–2071.
11. Casey BJ, Thomas KM, Welsh TF, Badgaiyan RD, Eccard CH, Jennings JR, Crone EA. Dissociation of response conflict, attentional selection, and expectancy with functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 8728–8733.
12. Kubesch S, Walk L. Körperliches und kognitives Training exekutiver Funktionen in Kindergarten und Schule. *Sportwissenschaft* 2009; 39: 309–317.
13. McMorris T, Tomporowski P, Audiffren M. Exercise and cognitive function. West-Sussex: John Wiley & Sons 2009.
14. Posner IM, Rothbart MK. Educating the human brain. Washington: American Psychological Association 2007.
15. Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytryptamine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two pool model. *J Neurochem* 1994; 63: 972–979.
16. Cozato LS, Pratt J, Hommel B. Dopaminergic control of attentional flexibility: inhibition of return is associated with the dopamine transporter gene (DAT1). *Front Hum Neurosci* 2010; 4: 1–6.
17. Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L. Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 125–132.
18. Mier D, Kirsch P, Meyer-Lindenberg A. Neural substrates of pleiotropic action of genetic variation in COMT: a meta-analysis. *Mol Psychiatry* 2010; 15: 918–927.
19. Lotta T, Vidgren J, Tilgmann C, Ulanen I, Melen K, Julkunen I, Taskinen J. Kinetics of human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferase: a revised mechanism and description of the thermolabile variant of the enzyme. *Biochemistry* 1995; 34: 4202–4210.
20. Lachman HM, Papolos DF, Saito T, Yu YM, Szumlanski CL, Weinshilboum RM. Human catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics* 1996; 6: 243–250.
21. Blair C, Diamond A. Biological processes in prevention and intervention: The promotion of self regulation as a means of preventing school failure. *Dev Psychopathol* 2008; 20: 899–911.
22. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. *Biol Psychiatry* 1999; 15: 557–567.
23. Diamond A, Briand L, Fossella J, Gehlbach L. Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 125–132.
24. Egan MF, Goldberg TE, Kolachana BS, Callicott JH, Mazzanti CM, Straub RE, Goldman D, Weinberger DR. Effect of COMT Val108/158Met genotype on frontal lobe function and risk for schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 6917–6922.
25. Ting-Kuang Y, Chun-Yen C, Chung-Yi H, Ting-Chi Y, Ming-Yeh L. Association of catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and academic achievement in a Chinese cohort. *Brain Cogn* 2009; 71: 300–305.
26. Kubesch S, Walk L, Hille K. Association of catechol-O-methyltransferase (COMT) polymorphism and executive function in adolescents. Poster presentation at the EARLI SIG Neuroscience and Education Meeting, Juni Zürich 2010.
27. Kempton MJ, Haldane M1, Jogia J, Christodoulou T, Powell J, Collier D, Williams SCR, Frangou S. The effects of gender and COMT Val158Met polymorphism on fearful facial affect recognition: a fMRI study. *Int J Neuropsychopharmacology* 2010; 12: 371–381.
28. Diamond A. Consequences of variations in genes that affect dopamine in prefrontal cortex. *Cerebral Cortex* 2007; 17: 161–170.
29. Cohn CK, Axelrod J. The effect of estradiol on catechol-O-methyltransferase activity in rat liver. *J Life Sci* 1971; 10: 1351–1354.
30. Boudikova B, Szumlanski C, Maidak B, Weinshilboum R. Human liver catechol-O-methyltransferase pharmacogenetics. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 48: 381–389.
31. Zahrt J, Taylor JR, Mathew RG, Arnsten AFT. Supranormal stimulation of D1 dopamine receptors in the rodent prefrontal cortex impairs spatial working memory performance. *J Neurosci* 1997; 17: 8528–8535.
32. Mattay VS, Goldberg TE, Fera F, Hariri AR, Tessitore A, Egan MF, Kolachana B, Callicott JH, Weinberger DR. Catechol O-methyltransferase val158-met genotype and individual variation in the brain response to amphetamine. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 6186–6191.
33. Shors TJ, Miesegans G. Testosterone in utero and at birth dictates how stressful experience will affect learning in adulthood. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 13955–13960.
34. Shors TJ, Leuner B. Estrogen-mediated effects on depression and memory formation in females. *J Affect Disord* 2003; 74: 85–96.
35. Shansky RM, Glavis-Bloom C, Lerman D, McRae P, Benson C, Miller K, Cosand L, Horvath TL, Arnsten AF. Estrogen mediates sex differences in stress-induced-prefrontal cortex dysfunction. *Mol Psychiatry* 2004; 9: 531–538.
36. Fan J, Gu X, Guise KG, Liu X, Fossella J, Wang H, Posner MI. Testing the behavioral interaction and integration of attentional networks. *Brain Cogn* 2009; 70: 209–220.
37. Kubesch S, Beck F. I go wild! Neurobiologie des Extremsports. *Persönlichkeitsstörungen* 2009; 13: 249–257.
38. Beauducel A, Strobel A, Brocke B. Psychometrische Eigenschaften und Normen einer deutschsprachigen Fassung der Sensation Seeking-Skalen, Form V. *Diagnostica* 2003; (49): 61–72.
39. Zuckerman M. Behavioural expressions and biosocial bases of sensation seeking. New York: Cambridge University Press 1994.
40. Moeller FG, Barratt ES, Dougherty DM, Schmitz JM, Swann AC. Psychiatric aspects of impulsivity. *Am J Psychiatry* 2001; 158(11): 1783–93.
41. Zuckerman M, Kuhlman DM. Personality and risk-taking: common biosocial factors. *J Pers* 2000; 68(6): 999–1029.
42. Sesack SR, Hawrylak VA, Guido MA, Levey AI. Cellular and subcellular localization of the dopamine transporter in rat cortex. *Adv Pharmacol* 1998; 42: 171–4.
43. Bannon MJ, Michelhaugh SK, Wang J, Sacchetti P. The human dopamine transporter gene: gene organization, transcriptional regulation, and potential involvement in neuropsychiatric disorders. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11(6): 449–55.
44. Jacobsen LK, Staley JK, Zoghbi SS, Seibyl JP, Kosten TR, Innis RB, Gelernter J. Prediction of dopamine transporter binding availability by genotype: a preliminary report. *Am J Psychiatry* 2000; 157(10): 1700–3.
45. van Dyck CH, Malison RT, Jacobsen LK, Seibyl JP, Staley JK, Laruelle M, Baldwin RM, Innis RB, Gelernter J. Increased dopamine transporter availability associated with the 9-repeat allele of the SLC6A3 gene. *J Nucl Med* 2005; 46(5): 745–51.
46. Heinz A, Goldman D, Jones DW, Palmour R, Hommer D, Gorey JG, Lee KS, Linnoila M, Weinberger DR. Genotype influences in vivo dopamine transporter availability in human striatum. *Neuropsychopharmacology* 2000; 22(2): 133–9.
47. VanNess SH, Owens MJ, Kilts CD. The variable number of tandem repeats element in DAT1 regulates in vitro dopamine transporter density. *BMC Genet* 2005; 6: 55.
48. Guo G, Tong Y, Xie CW, Lange LA. Dopamine transporter, gender, and number of sexual partners among young adults. *Eur J Hum Genet* 2007; 15(3): 279–87.
49. Jaber M, Jones S, Giros B, Caron MG. The dopamine transporter: a crucial component regulating dopamine transmission. *Mov Disord* 1997; 12(5): 629–33.
50. Maggos CE, Spangler R, Zhou Y, Schlussman SD, Ho A, Kreek MJ. Quantitation of dopamine transporter mRNA in the rat brain: mapping, effects of „binge“ cocaine administration and withdrawal. *Synapse* 1997; 26(1): 55–61.
51. Berridge KC. The debate over dopamine's role in reward: the case for incentive salience. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 191(3): 391–431.
52. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2000; 1(3): 199–207.
53. Schultz W. Behavioral dopamine signals. *Trends Neurosci* 2007; 30(5): 203–10.
54. Salahpour A, Ramsey AJ, Medvedev IO, Kile B, Sotnikova TD, Holmstrand E, Ghisi V, Nicholls PJ, Wong L, Murphy K, Sesack SR, Wightman RM, Gainetdinov RR, Caron MG. Increased amphetamine-induced hyperactivity and reward in mice overexpressing the dopamine transporter. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105(11): 4405–10.
55. Ralph RJ, Paulus MB, Fumagalli F, Caron MG, Geyer MA. Prepulse inhibition deficits and perseverative motor patterns in dopamine transporter knock-out mice: differential effects of D1 and D2 receptor antagonists. *J Neurosci* 2001; 21(1): 305–13.

56. Zhang X, Bearer EL, Boulat B, Hall FS, Uhl GR, Jacobs RE. Altered neurocircuitry in the dopamine transporter knockout mouse brain. *PLoS One* 2010; 5(7): e11506.
57. Guo G, Cai T, Guo R, Wang H, Harris KM. The dopamine transporter gene, a spectrum of most common risky behaviors, and the legal status of the behaviors. *PLoS One* 2010; 5(2): e9352.
58. Sabol SZ, Nelson ML, Fisher C, Gunzerath L, Brody CL, Hu S, Sirota LA, Marcus SE, Greenberg BD, Lucas FRT, Benjamin J, Murphy DL, Hamer DH. A genetic association for cigarette smoking behavior. *Health Psychol* 1999; 18(1): 7–13.
59. Timberlake DS, Haberstick BC, Lessem JM, Smolen A, Ehringer M, Hewitt JK, Hopfer C. An association between the DAT1 polymorphism and smoking behavior in young adults from the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Health Psychol* 2006; 25(2): 190–7.
60. Erblich J, Lerman C, Self DW, Diaz GA, Bovbjerg DH. Effects of dopamine D2 receptor (DRD2) and transporter (SLC6A3) polymorphisms on smoking cue-induced cigarette craving among African-American smokers. *Mol Psychiatry* 2005; 10(4): 407–14.
61. Franklin TR, Lohoff FW, Wang Z, Sciortino N, Harper D, Li Y, Jens W, Cruz J, Kampman K, Ehrman R, Berrettini W, Detre JA, O'Brien CP, Childress AR. DAT genotype modulates brain and behavioral responses elicited by cigarette cues. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(3): 717–28.
62. Forbes EE, Brown SM, Kimak M, Ferrell RE, Manuck SB, Hariri AR. Genetic variation in components of dopamine neurotransmission impacts ventral striatal reactivity associated with impulsivity. *Mol Psychiatry* 2009; 14(1): 60–70.
63. Dreher JC, Kohn P, Kolachana B, Weinberger DR, Berman KE. Variation in dopamine genes influences responsivity of the human reward system. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106(2): 617–22.
64. Beck A, Schlagenhauf F, Wustenberg T, Hein J, Kienast T, Kahnt T, Schmack K, Hagele C, Knutson B, Heinz A, Wrase J. Ventral striatal activation during reward anticipation correlates with impulsivity in alcoholics. *Biol Psychiatry* 2009; 66(8): 734–42.
65. Reuter J, Raedler T, Rose M, Hand I, Glascher J, Buchel C. Pathological gambling is linked to reduced activation of the mesolimbic reward system. *Nat Neurosci* 2005; 8(2): 147–8.
66. Yacubian J, Sommer T, Schroeder K, Glascher J, Kalisch R, Leuenberger B, Braus DF, Buchel C. Gene-gene interaction associated with neural reward sensitivity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007; 104(19): 8125–30.
67. Robbins TW, Everitt BJ. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr Opin Neurobiol* 1996; 290: 213–242.
68. Grefen CR. Functional neuroanatomy of dopamine in the striatum. In: Iversen LL, Iversen SD, Dunnett SB, Björklund A. *Dopamine Handbook*. New York: Oxford University Press 2010.
69. Williams SM, Goldman-Rakic PS. Widespread origin of the primate mesofrontal dopamine system. *Cerebral Cortex* 1998; 8: 321–345.
70. Ciliax BJ, Heilman C, Demchishyn LL, Pristupa ZB, Ince E, Hersch SM, Niznik HB, Levey A. The dopamine transporter: immunochemical characterization and localization in brain. *J Neurosci* 1995; 15: 1714–1723.
71. Giros B, Jaber M, Jones SR, Wightman RM, Caron MG. Hyperlocomotion and indifference to cocaine and amphetamine in mice lacking the dopamine transporter. *Nature* 1996; 379: 606–612.
72. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace, AA (2004). The catechol-o-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic-phasic hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1943–1961.
73. Flöel A, Breitenstein C, Hummel F, Celnik P, Gingert C, Sawaki L, Knecht S, Cohen LG. Dopaminergic influences on formation of a motor memory. *Ann Neurol* 2005; 58: 121–130.
74. Willuhn I, Steiner H. Motor-skill learning in a novel running-wheel task is dependent on D1 dopamine receptors in the striatum. *Neuroscience* 2008; 153: 249–258.
75. Schultz W. Multiple reward signals in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2010; 1: 199–207.
76. Pessiglione M, Seymour B, Flandin G, Dolan RJ, Frith CD. Dopamine-dependent prediction errors underpin reward-seeking behaviour in humans. *Nature* 2006; 442: 1042–1045.
77. Abler B, Hahlbrock R, Unrath A, Grön G, Kassubek J. At-risk pathological gambling: imaging neural reward processing under chronic dopamine agonists. *Brain* 2009; 132: 2396–2402.
78. Palminteri S, Lebreton M, Worbe Y, Grabli D, Hartmann A, Pessiglione M. Pharmacological modulation of subliminal learning in Parkinson's and Tourette's syndromes. *Proc Nat Acad Sci USA* 2009; 106: 19179–19184.
79. Haruno M, Kuroda T, Doya K, Toyama K, Kimura M, Samejima K, Imamizu H, Kawato M. A neural correlate of reward-based behavioural learning in caudate nucleus: a functional magnetic resonance imaging study of a stochastic decision task. *J Neurosci* 2004; 24: 1660–1665.
80. Haruno M, Kawato M. Heterarchical reinforcement-learning model for integration of multiple cortico-striatal loops: fMRI examination in stimulus-action-reward association learning. *Neural Network* 2006; 19: 1242–1254.
81. Schonberg T, Daw ND, Joel D, O'Doherty JP. Reinforcement learning signals in the human striatum distinguish learners from nonlearners during reward-based decision making. *J Neurosci* 2007; 27: 12880–12867.
82. Valentin VV, O'Doherty JP. Overlapping prediction errors in dorsal striatum during instrumental learning with juice and money reward in the human brain. *J Neurophysiol* 2009; 102: 3384–3391.
83. Volkow ND, Chang L, Wang GJ, Fowler JS, Leonido-Yee M, Franceschi D, Sedler MJ, Gatley MJ, Hitzemann R, Ding Y-S, Logan J, Wong C, Miller EN. Association of dopamine transporter reduction with psychomotor impairment in methamphetamine abusers. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 377–382.
84. Carbon M, Ma Y, Barnes A, Dhawan V, Chaly T, Ghilardi MF, Eidelberg D. Caudate nucleus: influence of dopaminergic input on sequence learning and brain activation in parkinsonism. *NeuroImage* 2004; 21: 1497–1507.