



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Über die Rolle des striatalen Tuberkels und des anterioren piriformen Kortex im olfaktorischen Assoziationslernen

Autor: Laurens Paul Winkelmeier
Institut / Klinik: Zentralinstitut für Seelische Gesundheit Mannheim (ZI)
Doktorvater: Prof. Dr. A. Sartorius

Das Lernen von Reiz-Antwort-Assoziationen ist elementar für die Interaktion mit unserer Umwelt und führt zu zielorientiertem Verhalten. Die translationale Untersuchung der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen ist bis heute eine Herausforderung für die systemischen Neurowissenschaften. Einerseits besteht im Tiermodell die Herausforderung in der unvoreingenommenen Identifikation von globalen Hirnnetzwerken, welche für kognitive Prozesse wie Assoziationslernen verantwortlich sind. Andererseits bedarf es breit anwendbarer, zwischen Mensch und Tier vergleichbarer Messmethoden, um eine optimale Übertragbarkeit von Studienergebnissen zu ermöglichen.

Das Ziel dieser Doktorarbeit ist die Etablierung eines hierarchischen, skalenübergreifenden Ansatzes zur mechanistischen Untersuchung des olfaktorischen Assoziationslernens im Mausmodell. Der skalenübergreifende Ansatz beginnt mit einem Reinforcement Learning Modell, welches Belohnungserwartung und Vorhersagefehler (reward prediction error) innerhalb eines Belohnungsparadigmas anhand von Verhaltensantworten parametrisiert. Die Modellparameter von Belohnungserwartung und Vorhersagefehler werden nachfolgend im Rahmen von funktioneller Magnetresonanztomographie in der wachen, sich aktiv verhaltenden Maus (bfMRT) verwendet, um mesoskopische Netzwerke für olfaktorisches Assoziationslernen zu identifizieren. Anschließend werden ausgewählte Schlüsselregionen der identifizierten Netzwerke mithilfe von elektrophysiologischen In-vivo-Ableitungen auf mikroskopischer Ebene untersucht, um die zugrunde liegenden zellulären Mechanismen aufzudecken.

Die fMRT-Analysen identifizieren ein breites Netzwerk von olfaktorischen, striatalen und übergeordneten Hirnregionen. Im Gegensatz zu den primären olfaktorischen Kortizes, welche jeweils nur einzelne Komponenten der Belohnungserwartung berechnen, repräsentiert der nachgeschaltete olfaktorische Tuberkel als Teil des ventralen Striatums umfassend die Belohnungserwartung, dessen dynamisches Update sowie den Vorhersagefehler. Auf der zellulären Ebene offenbaren die In-vivo-Ableitungen im olfaktorischen Tuberkel zwei verschiedene neuronale Populationen mit einer multiplen, nicht-redundanten Kodierung von Belohnungserwartung. Eine Population produziert stabile Vorhersagen als verteilte Information im Neuronenkollektiv. In der zweiten Population kodieren einzelne Neuronen den Vorhersagewert vollständig und adaptieren die Erwartung bei unsicherer Belohnung dynamisch in Abhängigkeit von den kurz zuvor stattgehabten bzw. ausgebliebenen Belohnungsereignissen.

Zusammenfassend resultiert der hier entwickelte hierarchische Ansatz in einer Netzwerkkarte, welche einzelnen Regionen spezialisierte Funktionen für olfaktorisches Assoziationslernen zuschreibt. Dabei werden im olfaktorischen Tuberkel unerwartet komplexe Kodierungsstrategien für Belohnungserwartung nachgewiesen. Die beobachteten Homologien zwischen Mensch und Tier validieren den in den systemischen Neurowissenschaften vielseitig anwendbaren hierarchischen Ansatz zur mechanistischen Untersuchung von höheren kognitiven Funktionen auf Netzwerk- und Zellebene.