



Lernen und Gedächtnis

WS 2014/15

Neurobiologische Grundlage von Belohnung und Verstärkungslernen

Prof. Dr. Thomas Goschke

Überblick

- Intrakranielle Selbstreizung und Evidenz für ein Belohnungssystem
- Mesolimbisches Dopaminsystem
- Dopaminaktivität und Belohnungs-Vorhersage-Fehler

Hirnregionen, die am instrumentellen Konditionieren beteiligt sind

□ Dorsales Striatum

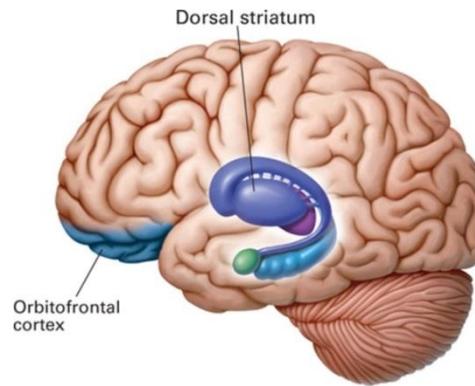
- Nucleus caudatus u. Putamen
- Lernen von S-R-Assoziationen

□ Ventrales Striatum

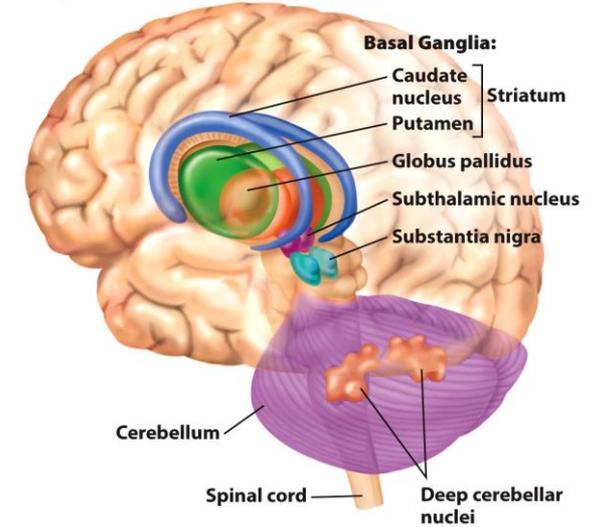
- Nucleus accumbens
- Belohnungsvorhersagefehler

□ Orbitofrontaler Cortex

- Assoziationen zwischen Reaktionen und Konsequenzen (R-C-Lernen)

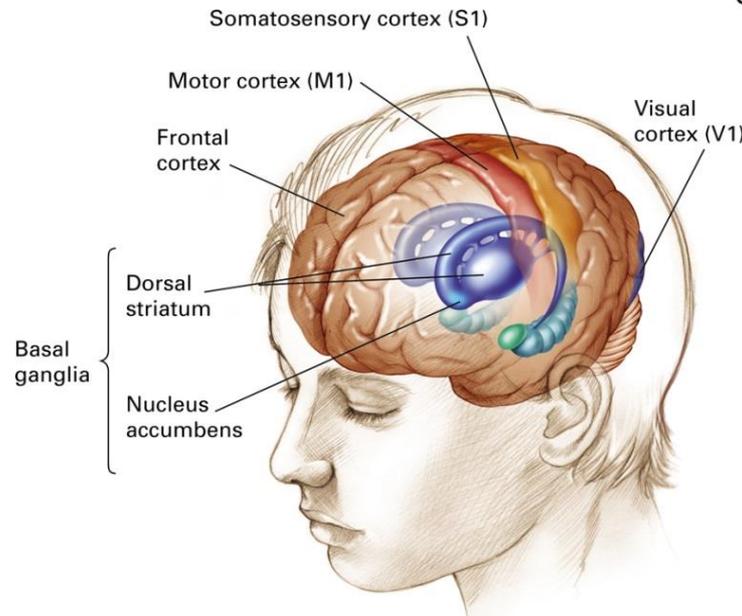


The basal ganglia and the cerebellum are two prominent subcortical components of the motor pathways



Author: Gluck, Learning and Memory 2e
Figure 5.9
Artist: Buck

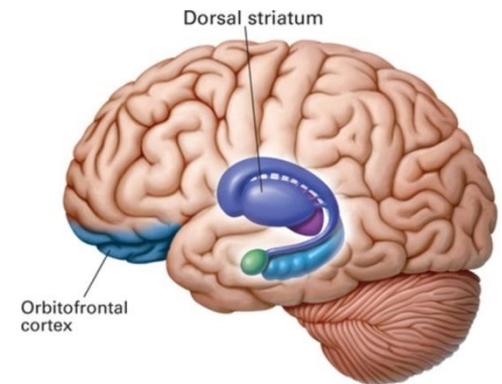
© 2013 W. W. Norton



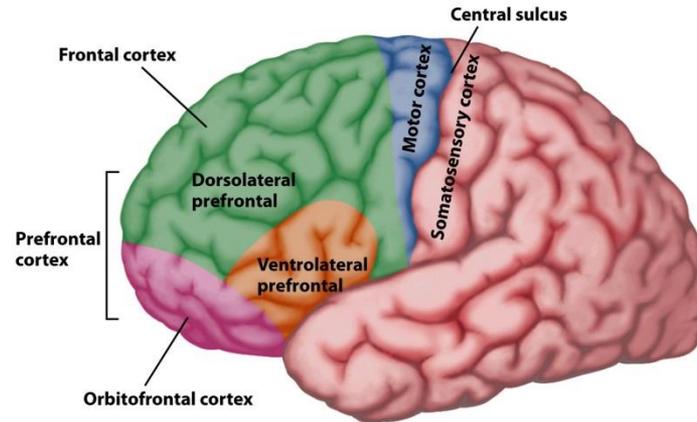
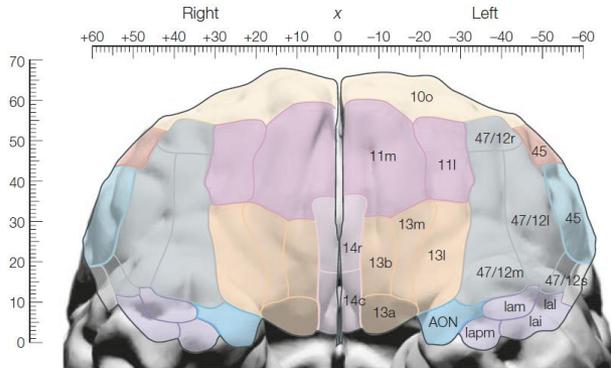
Copyright © 2013 by Worth Publishers

Dorsales Striatum: S-R-Lernen

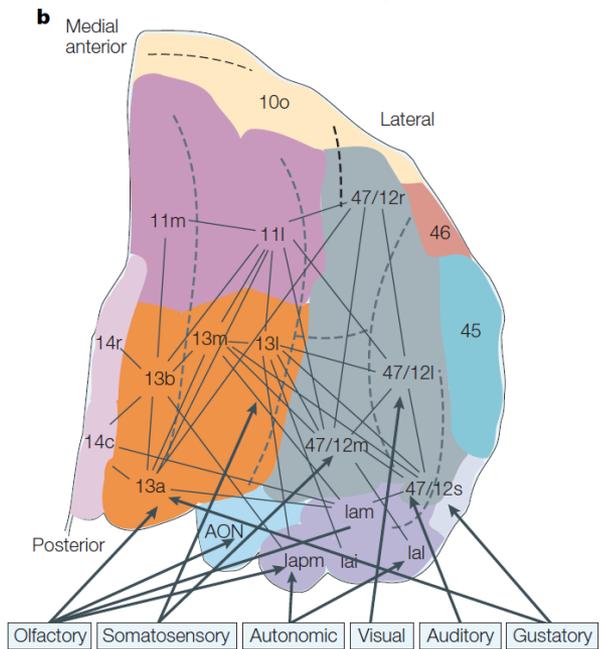
- Dorsales Striatum: Teil der Basalganglien (Nucleus caudatus; Putamen) spielt Rolle beim S-R-Lernen
- Bei Ratten führen Läsionen des dorsalen Striatums zu Problemen beim operanten Konditionieren
 - ▣ Einfache R-S-Beziehungen werden gelernt (z.B. Hebeldruck → Futter)
 - ▣ Aber: kein Lernen diskriminativer Hinweisreize (z.B. Licht an → Hebeldruck → Futter)
- Spezifische Rolle bei der Assoziation von diskriminativen Hinweisreizen mit R-C-Kontingenzen



Orbitofrontaler Kortex

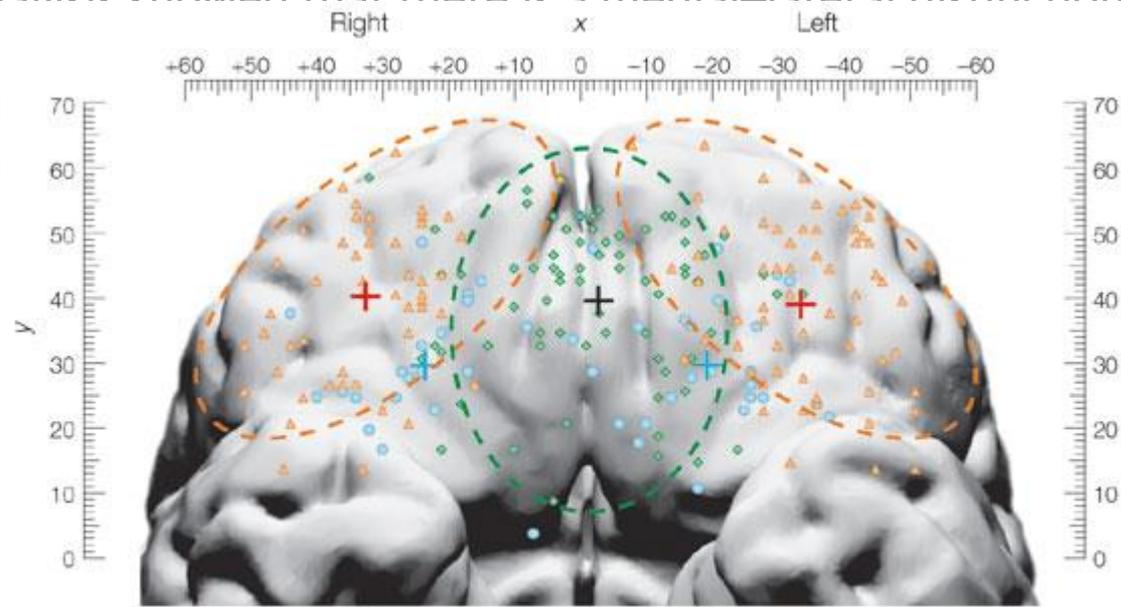


Funktionale Konnektivität einer OFC-Hemisphäre



- OFC erhält Input aus allen sensorischen Modalitäten (visuell, taktil, auditiv etc.) sowie von viszeralen Zentren (Hunger, Durst, etc.)
- Vermutete Funktionen
 - ▣ Erwerb und Umlernen (reversal learning) von Reaktions-Konsequenz-Assoziationen
 - ▣ Wertrepräsentationen und hedonische/affektive Reaktionen auf motivational relevante Reize

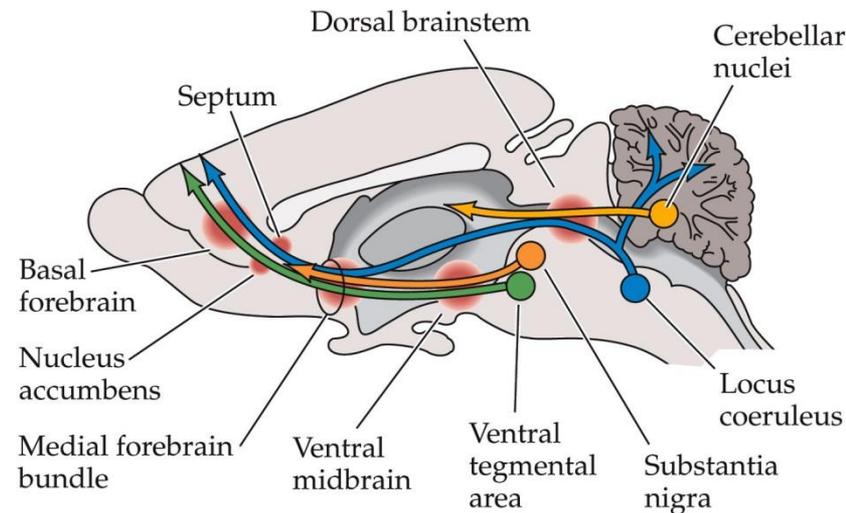
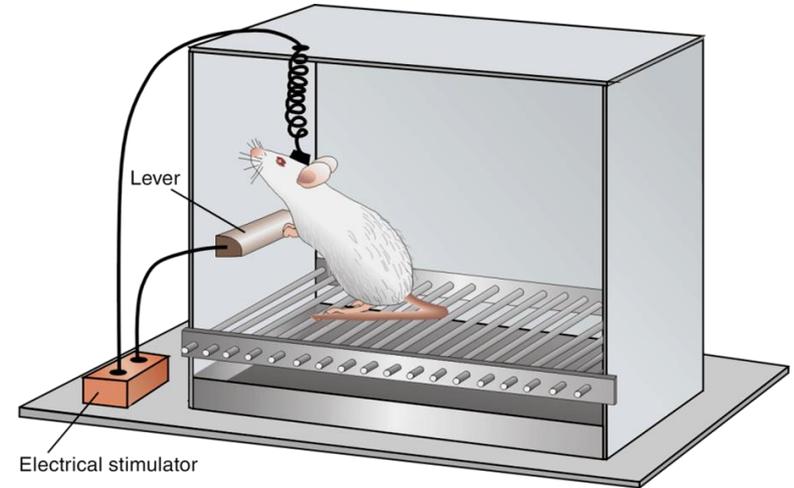
- The results of a recent meta-analysis, with all 267 areas of activation in stereotaxic space shown rendered on the orbital surface of the human brain²⁸. The meta-analysis showed that there is a medial-lateral distinction in the human orbitofrontal cortex is related to the processing of reinforcers (activations that lead to a change in behaviour). Similarly, a particular complex or abstract stimulus represented more abstractly than reinforcers such as the face of a person (activations that relate to the processing of social information) (blue circles) are marked with green diamonds) is marked with blue circles. The clusters that relate to punishers (orange triangles), which lead to changes in behaviour, are marked with red crosses. Statistical analysis confirmed that the clusters' centres of mass are significantly separated.



Copyright © 2005 Nature Publishing Group
 Nature Reviews | Neuroscience

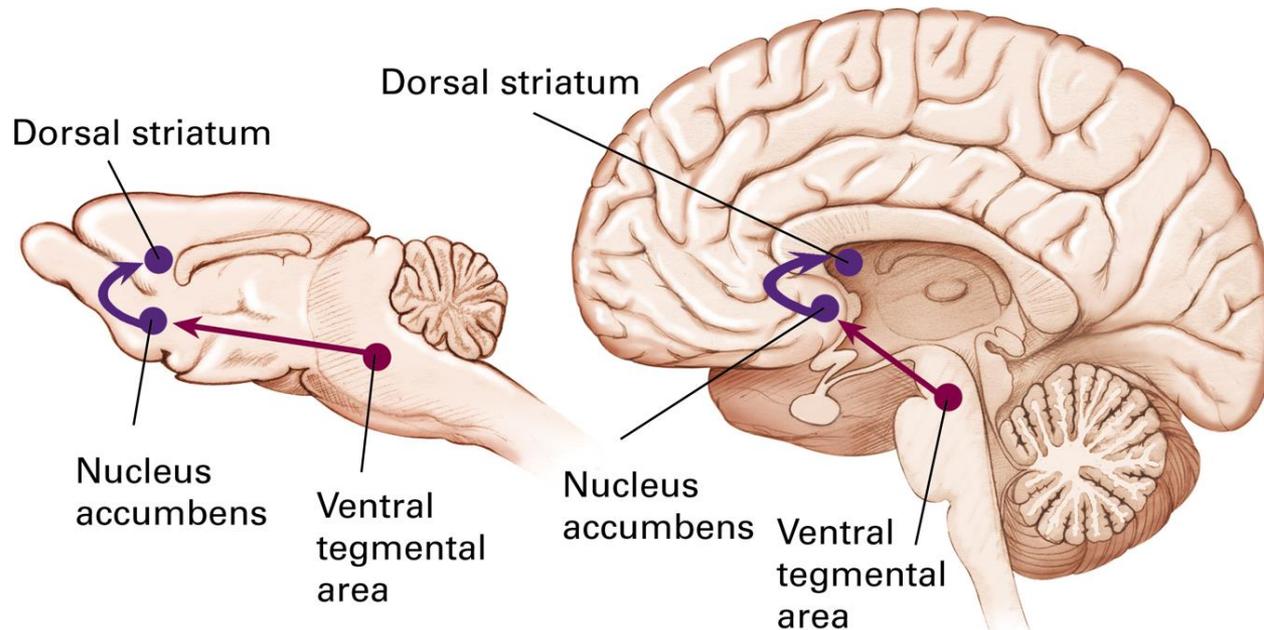
Intrakranielle Selbstreizung (Olds & Milner, 1954)

- Ratten konnten sich durch Drücken eines Hebels im Bereich des medialen Vorderhirnbündels mit schwachen Stromstößen stimulieren
- Die Tiere wiederholten Selbstreizung bis zur Erschöpfung (> 1000 mal pro Stunde)
- Tiere zogen Selbstreizung natürlichen Verstärkern (Futter) vor
- Entdeckung eines “Belohnungszentrums”, das vermutlich auch Effekte natürlicher Verstärker (z.B. Futter, Sex) vermittelt
- Reizung der entsprechenden Zentren löst anreizmotiviertes Verhalten aus (Fressen, Paarung), wenn adäquates Anreizobjekt vorhanden ist
- Anregung eines Motivationszustands (z.B. Hunger) führt oft zu erhöhter Rate von Selbstreizungen

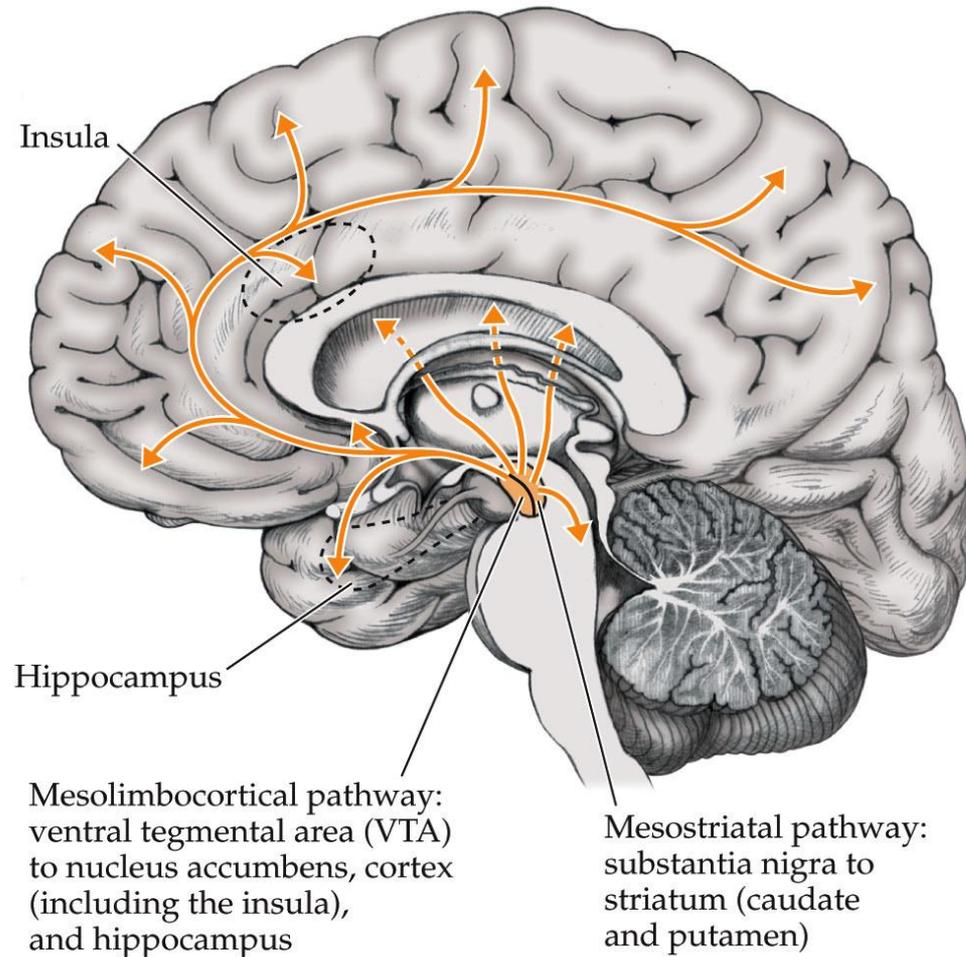


Mesolimbisches Dopaminsystem und Belohnung

- Dopamin ist von großer Bedeutung für das Lernen von Reiz-Belohnungs-Assoziationen und die Vorhersage von Belohnungen
- Entscheidend sind dopaminerge Bahnen vom ventralen Tegmentum zum Nucleus accumbens (und weiter zum PFC)



Dopaminerge Bahnen



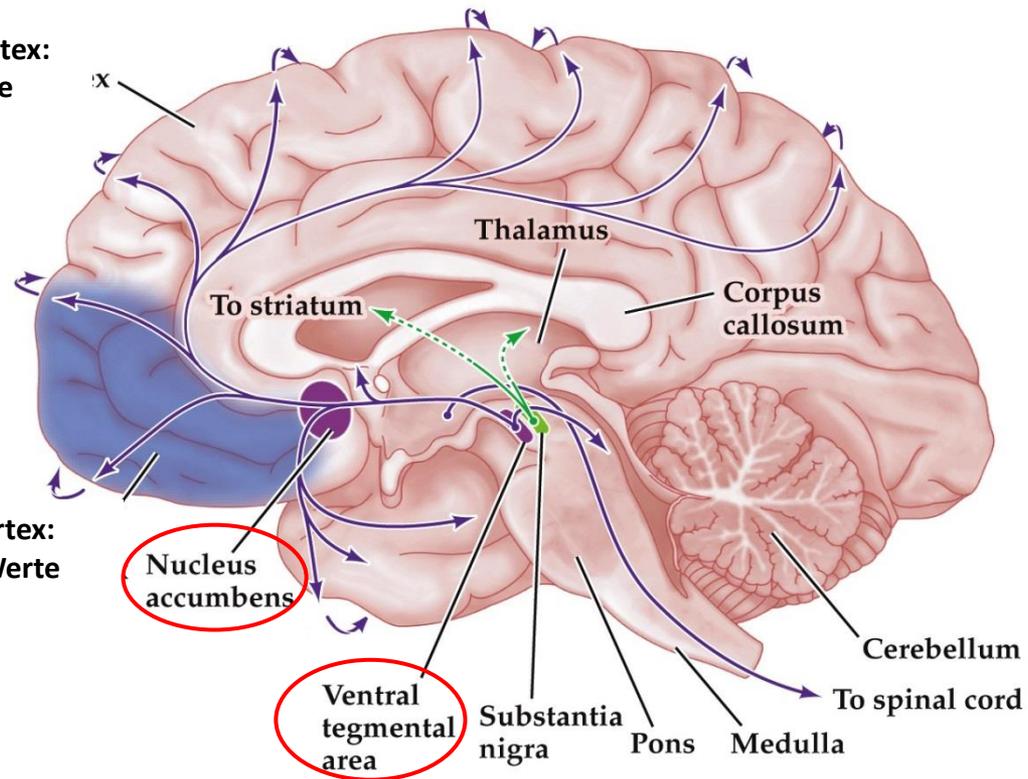
Biological Psychology 6e, Figure 4.3

© 2010 Sinauer Associates, Inc.

Dopaminerge Bahnen

Dorsolateraler Präfrontalkortex:
Handlungsplanung; kognitive Kontrolle

Ventromedialer Präfrontalkortex:
Repräsentation subjektiver Werte



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 14.3
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Evidenz für Rolle des mesolimbischen Dopamin-Systems bei Belohnungswirkungen

- Selbstreizung ist besonders effektiv, wenn sie im mesolimbischen DA-System erfolgt (oder in Regionen, die in dieses System projizieren)
- Dopamin-Agonisten verstärken intrakranielle Selbstreizungseffekte
- Läsionen des meso-kortiko-limbischen Systems eliminieren intrakranielle Selbstreizungseffekte

Tierexperimentelle Evidenz für die Rolle des N. accumbens für Belohnungswirkungen

- Ratten injizieren sich per Hebeldruck selbst Dopamin-Agonisten (Kokain, Amphetamin) in den Nucleus accumbens
- Mikroinjektionen solcher Drogen in den N. acc. erzeugen eine konditionierte Präferenz für den Ort, an dem die Droge appliziert wurde
- Selbstreizung oder Zugang zu natürlichen Verstärkern gehen mit erhöhter Freisetzung von Dopamin im N. acc. einher
- Suchterzeugende Drogen erhöhen Dopaminspiegel im N. acc. (erhöhte Freisetzung oder blockierte Wiederaufnahme in die präsynaptischen Endungen)
- Läsionen des N. acc. oder des ventralen Tegmentums blockieren den Erwerb konditionierter Ortspräferenzen
- Injektion eines Dopaminrezeptorblockers in den N. acc. reduziert die verstärkende Wirkung der Direktreizung des mesolimbischen Pfades

Dopaminspiegel im N. acc. während intrakranieller Selbstreizung und Zugang zu natürlichen Verstärkern

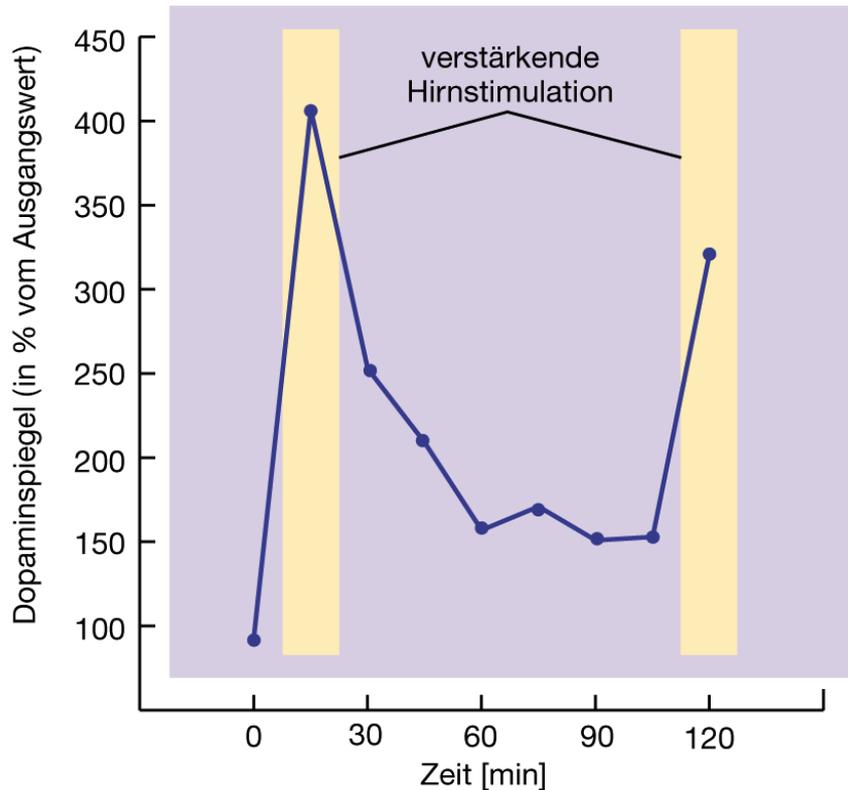
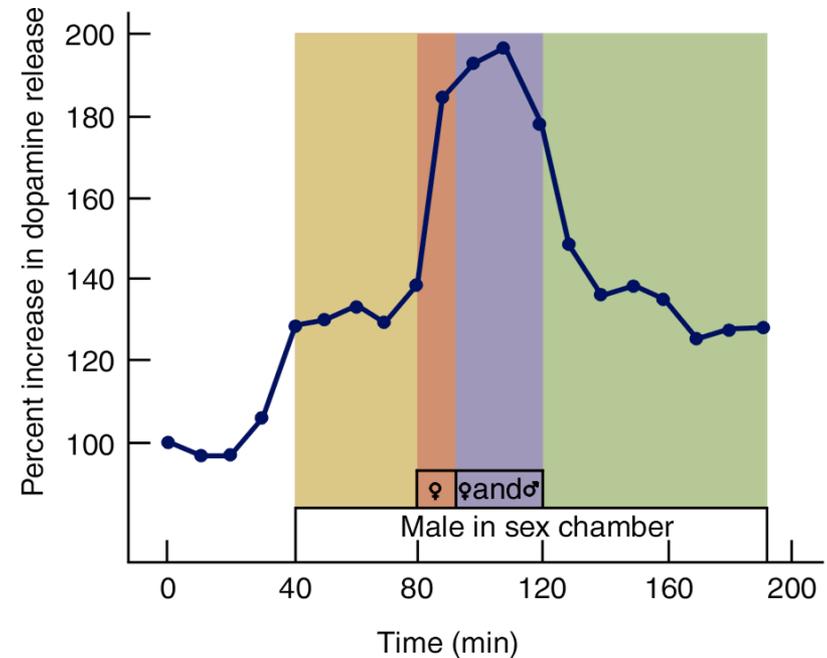
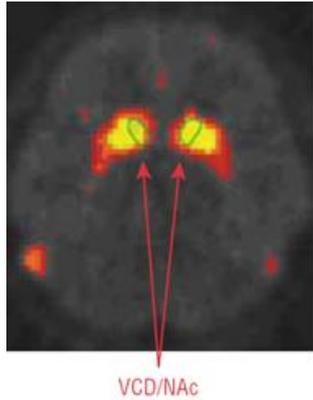


Abbildung 13.44: Dopaminfreisetzung im Nc. accumbens zufolge von Hebeldrücken einer Ratte, die zu einer Elektrostimulation des ventralen tegmentalaren Areals führen. Die Messung erfolgte durch Mikrodialyse. (Aus Phillips, A. G., Cury, A., Fiorino, D., LePiane, F. G., Brown, E. & Fibiger, H. C. *Annals of the New York Academy of Science*, 1992, 654, 199-206.)

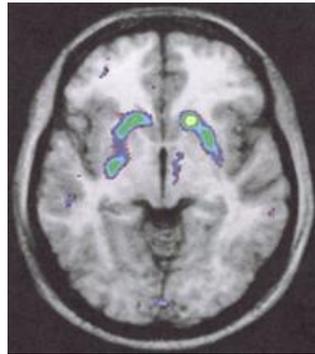


Erhöhter extrazellulärer Dopaminspiegel im N. acc. einer männlichen Ratte während einer sexuellen Begegnung mit einer weiblichen Ratte

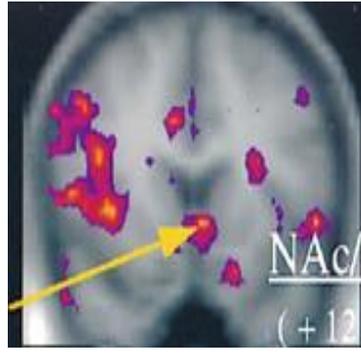
Natürliche und sekundäre Verstärker sowie suchterzeugende Drogen aktivieren das Belohnungssystem



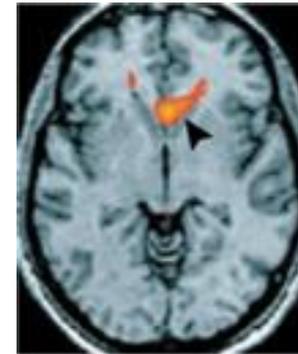
Rauchen



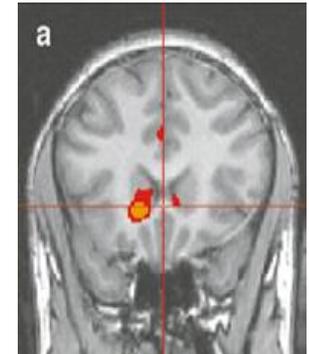
Alkohol



Kokain



Fruchtsaft



Geldgewinn

Drogenkonsum verändert das Gehirn

- *Toleranz*: mehr von einer Substanz ist nötig, um gleiche Wirkung auszulösen
- *Salienz*: Anreiz der Droge nimmt zu, während Anreiz natürlicher Verstärker sinkt
- *Konditioniertes Verlangen*: Orte, Objekte und Personen im Kontext des Drogenkonsums werden mit dem Verhalten assoziiert und lösen Verlangen nach der Droge aus („craving“)

Dopamin: Vom Mögen zum Wollen

- Ursprüngliche Hypothese:
Mesolimbisches DA-System vermittelt positive Gefühle, die mit Belohnungen einhergehen (z.B. Wise, 1982)
- Aber: auch nach Läsion des DA-Systems zeigen Ratten Anzeichen des „Mögens“, wenn sie (belohnende) Nahrung erhalten
- Anreiz-Sensitivierungs-Hypothese : DA vermittelt die Motivation, instrumentelles Verhalten auszuführen, um Verstärker zu erlangen

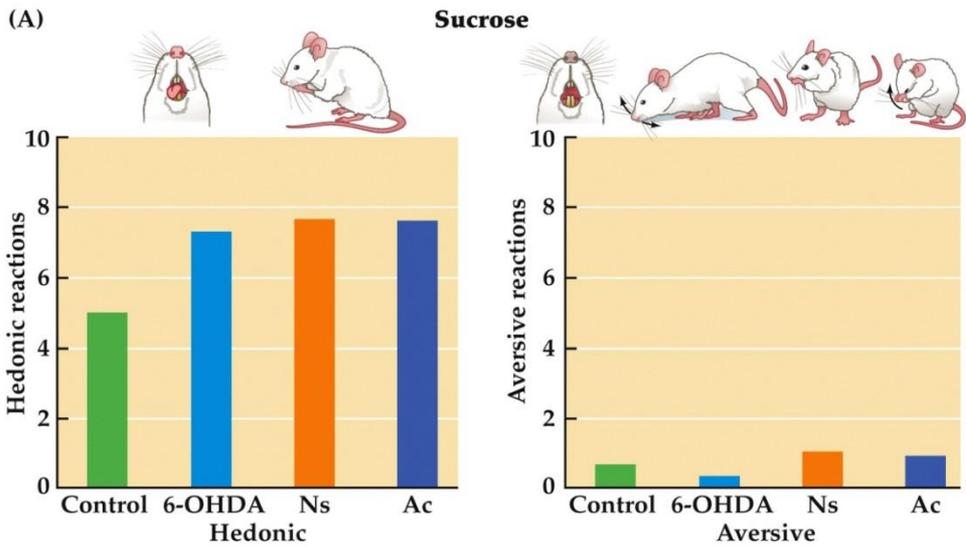
'Liking' expression – sweet



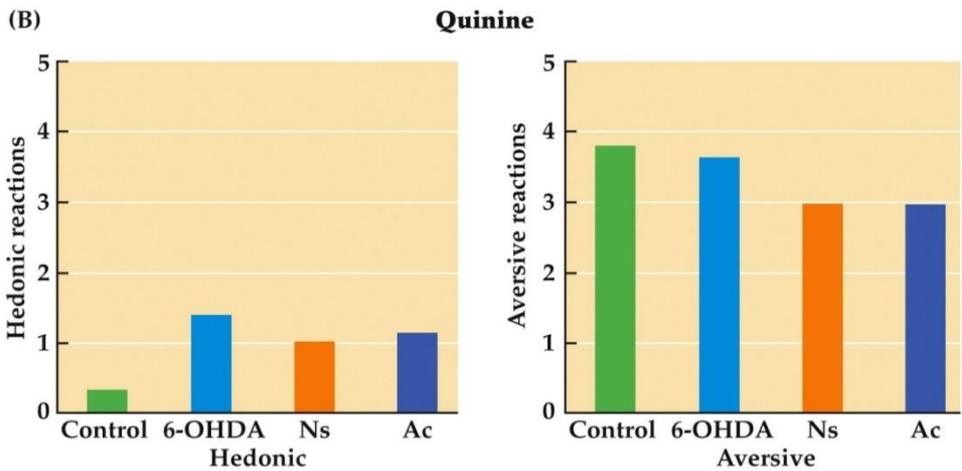
'Disliking' expression – bitter



Berridge & Robinson (1998, 2003)



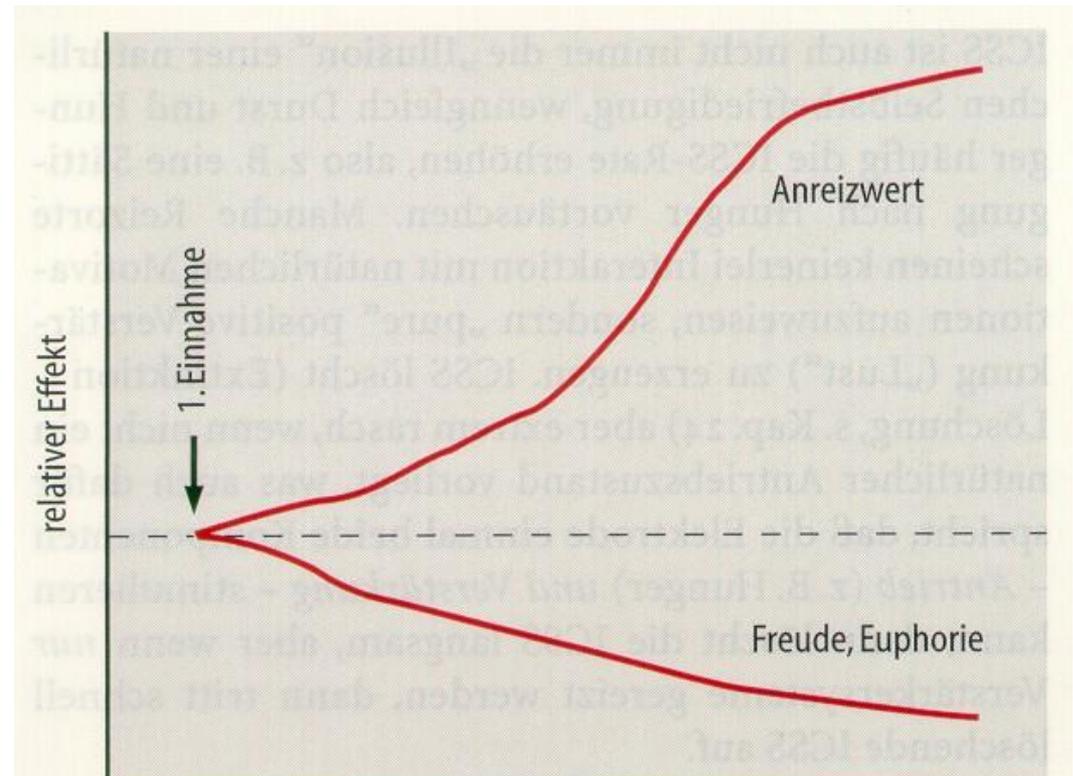
PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 14.4 (Part 1)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 14.4 (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Dissoziation von „Mögen“ (liking) und „Verlangen“ (wanting) bei der Drogensucht

- Euphorische Gefühle in Reaktion auf Drogen nehmen häufig mit der Zeit ab, obwohl das Verlangen („craving“) zunimmt
- Dopamin vermittelt vermutlich nicht die euphorischen Gefühle, sondern das Verlangen

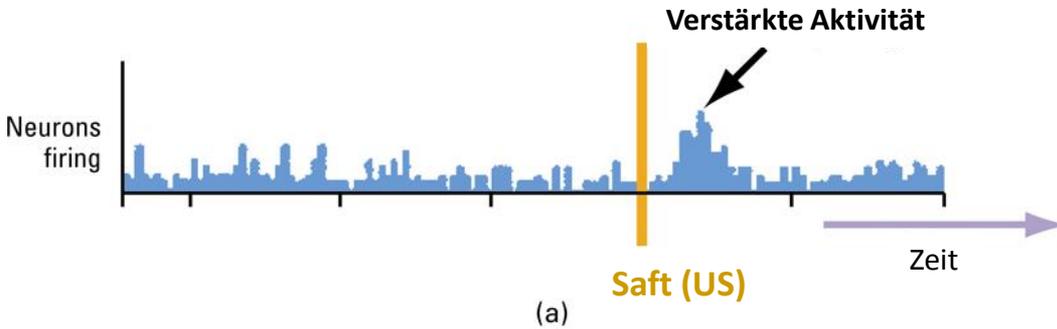


Neuere Theorien: Dopamin und Belohnungs-Vorhersage

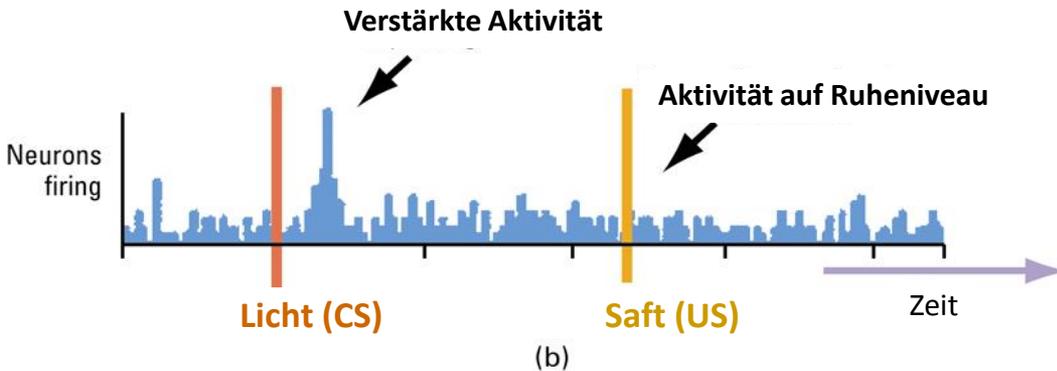
- Hypothese: Aktivität dopaminerger Neurone kodiert Belohnungs-Erwartungen bzw. Belohnungs-Vorhersage-Fehler
- Experimente von Schultz (1997, 2000): Ableitung der Aktivität einzelner dopaminerger Nervenzellen im ventralen Tegmentum von Affen

Aktivität dopaminerger Neurone im ventralen Tegmentum von Primaten beim

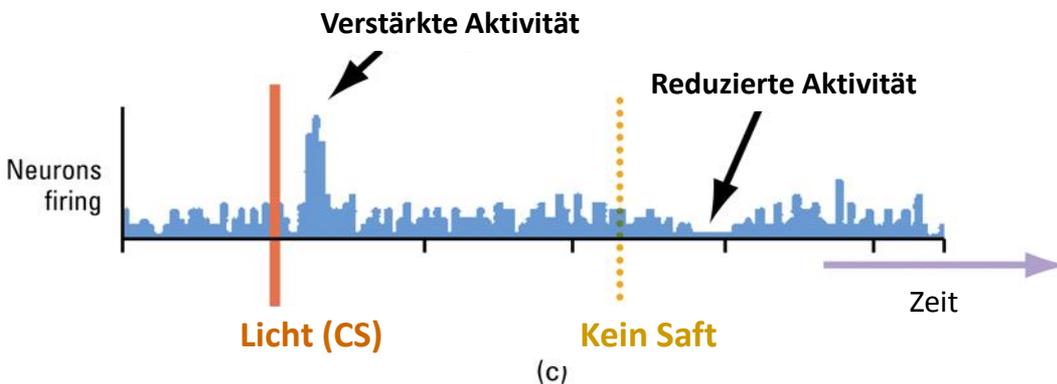
Schultz et al. (1997). *Science*, 275



Unerwartete Belohnung vor der Konditionierung



Nach dem Lernen der CS-US-Assoziation



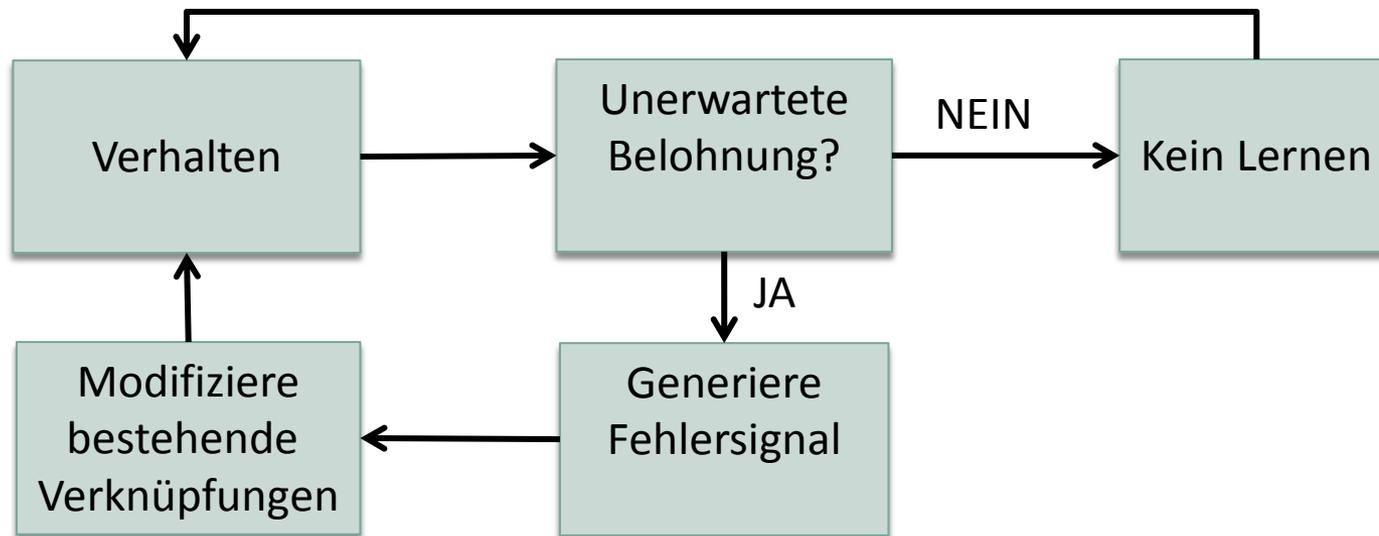
Ausbleiben der erwarteten Belohnung

→ DA-Neurone kodieren Belohnungs-Vorhersage-Fehler

(vgl. Rescorla-Wagner-Modell)

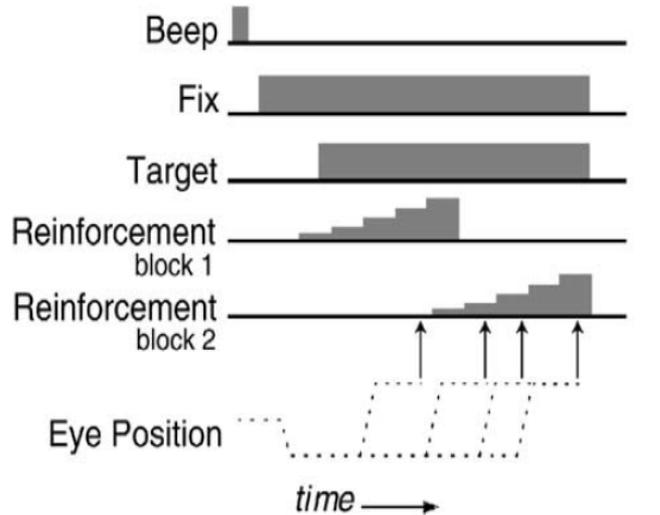
Belohnungs-Vorhersage-Fehler sind Signale für das Lernen von Reiz-Verhaltens-Belohnungs-Assoziationen

- Physische Aktivität der DA-Neurone kodiert „Belohnungs-Vorhersage-Fehler“
- Unerwartete Belohnung oder Ausbleiben einer erwarteten Belohnung signalisiert Vorhersagefehler
- Signal dafür, neuronale Verbindung zu modifizieren (Lernen), so dass Belohnung in Zukunft besser vorhergesagt werden kann

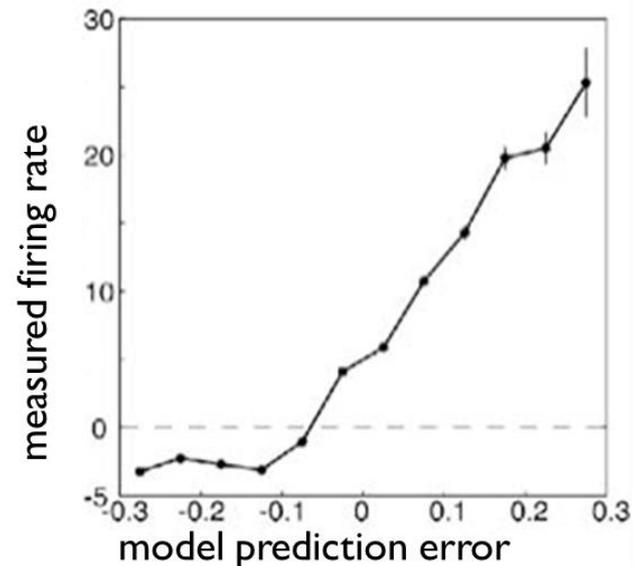
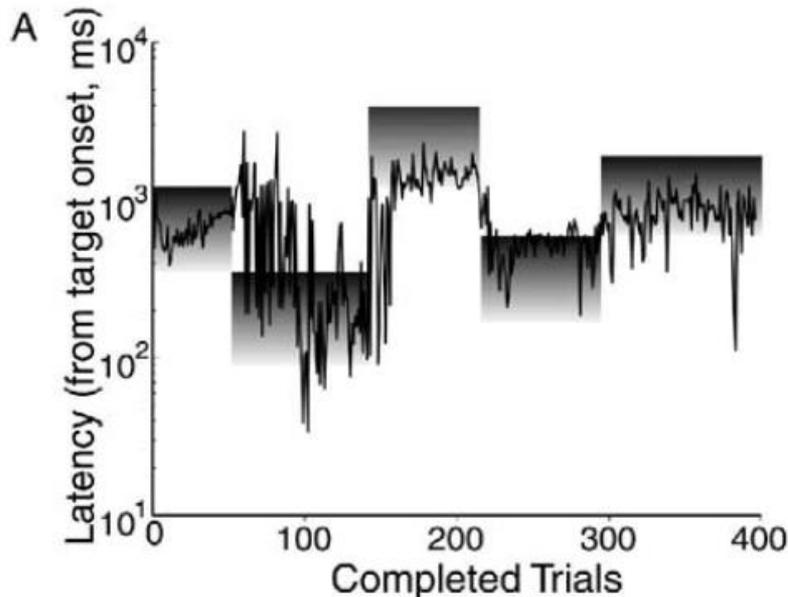


Midbrain Dopamine Neurons Encode a Reward Prediction Error Signal

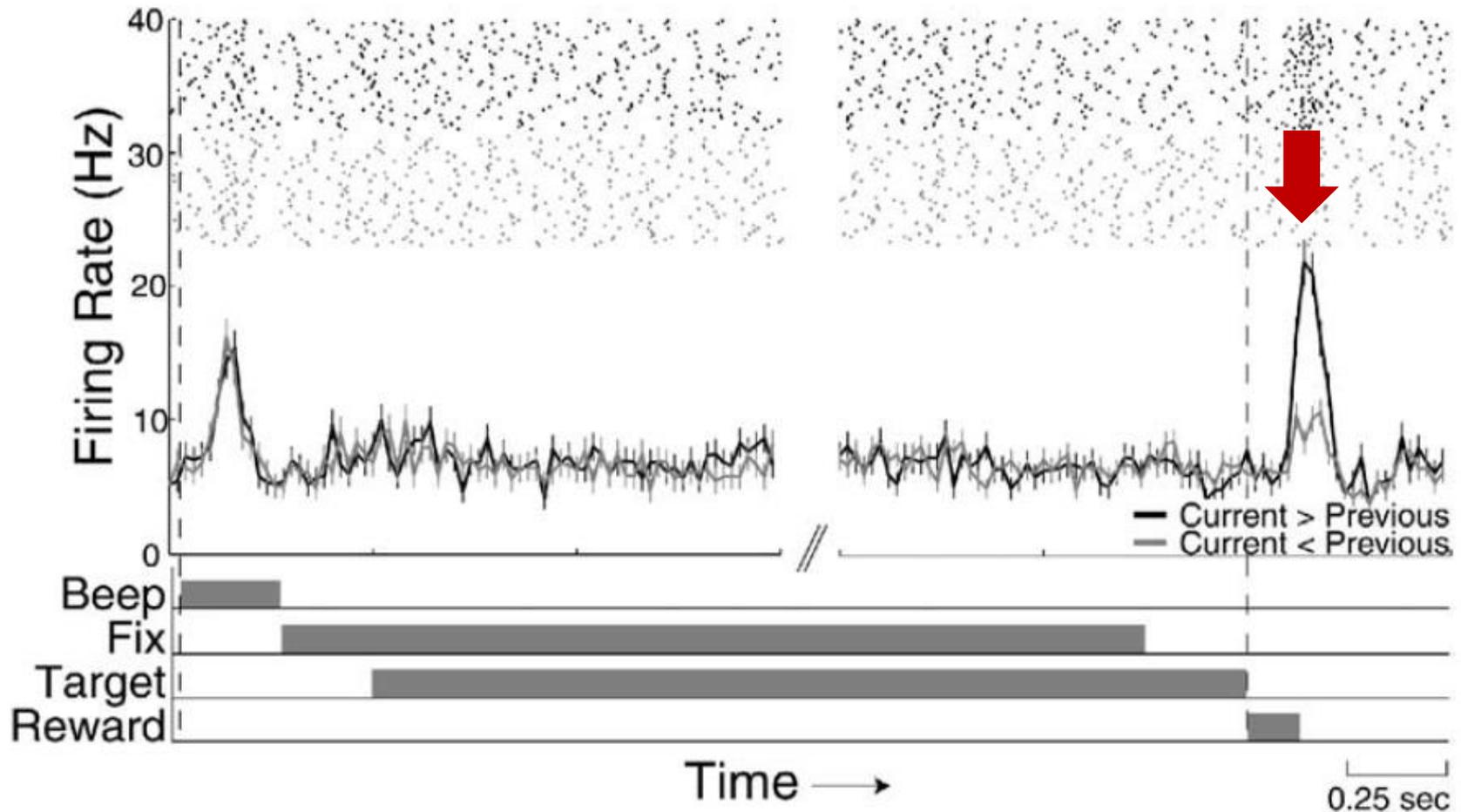
Bayer & Glimcher (2005). *Neuron*.



- Affen erhielten Verstärkung (Wasser), wenn sie innerhalb eines bestimmten Zeitfenster eine Sakkade zu einem Zielreiz machten
- Die Affen lernten, Sakkaden überwiegend in den verstärkten Zeitfenstern zu machen
- Der Vorhersagefehler korrelierte mit der Feuerungsrate dopaminerge Mittelhirnneurone (Substantia nigra; ventrales Tegmentum)

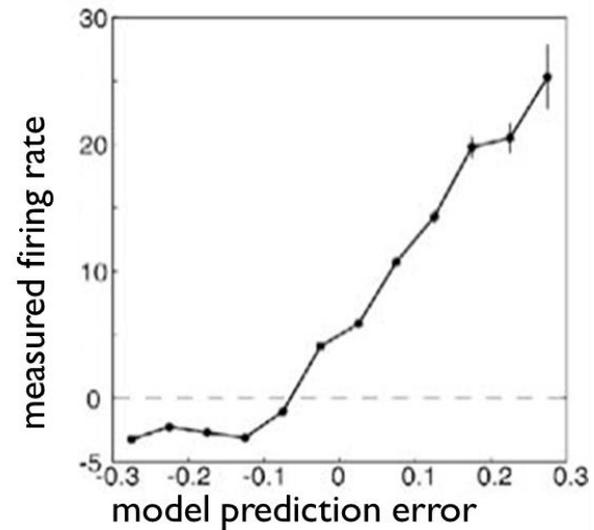
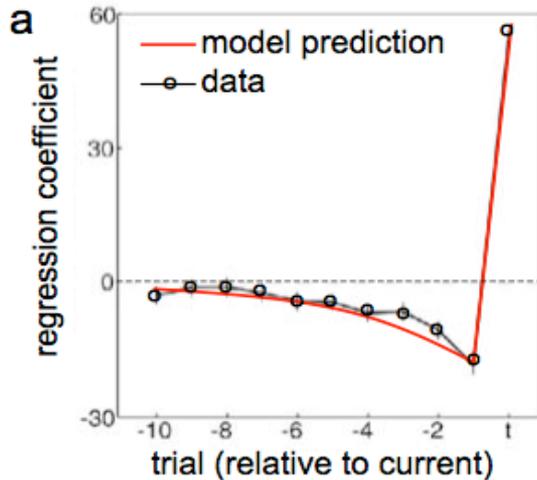
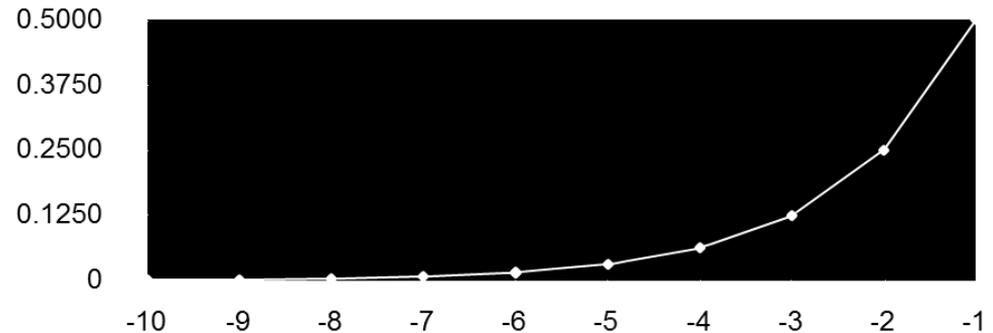


Feuerungsrate eines dopaminergen Neurons auf Belohnungen, die kleiner vs. größer als die vorherige Belohnung waren



Prediction error hypothesis of dopamine: stringent tests

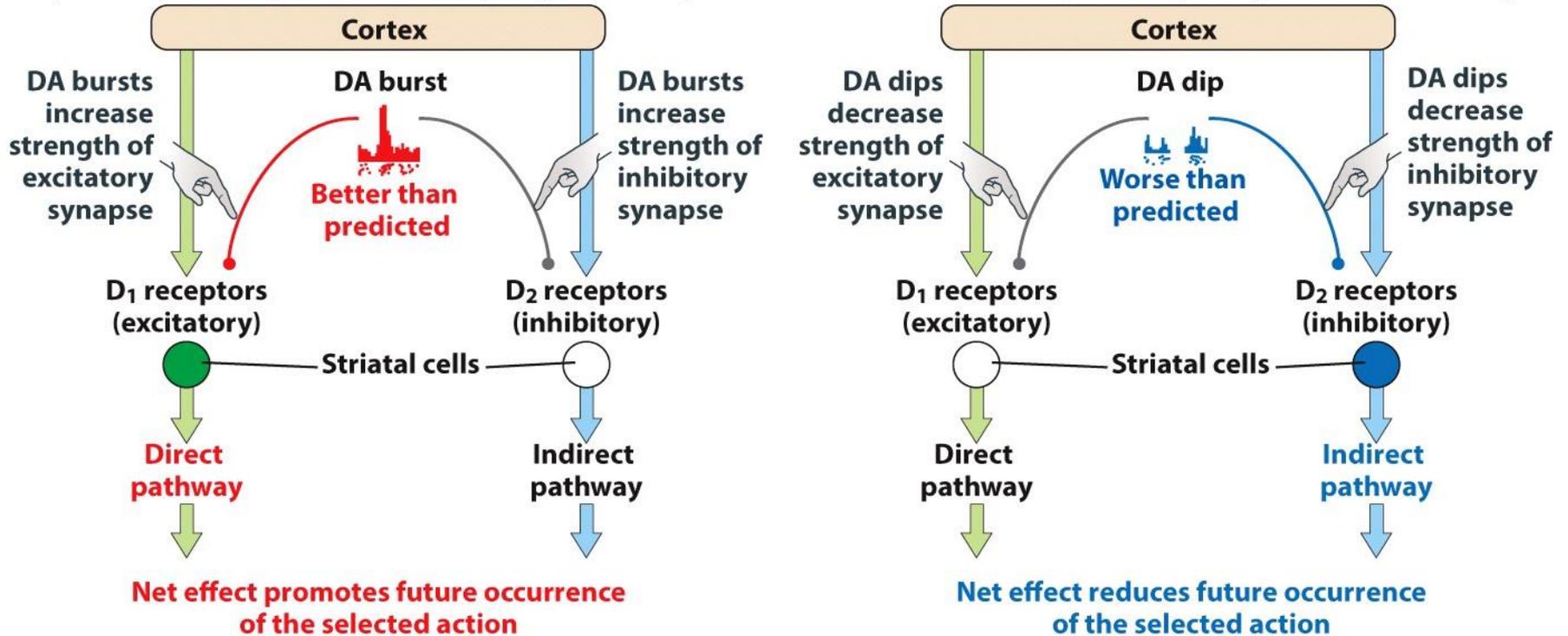
$$V_t = \eta \sum_{i=1}^t (1 - \eta)^{t-i} r_i$$



Regression weights for a population of dopamine neurons. Weights were estimated to best capture the per-trial firing rate of the neurons as weighted average of rewards received on current and previous trials. The net function corresponds to the difference between the current reward and an exponentially decaying average over previous trials' rewards, as expected for a reward prediction error.

Bayer & Glimcher (2005)

Dopamine activity modulates synapse strength in direct and indirect pathways to promote learning



Aktivität im Nucleus Accumbens bei Menschen in Reaktion auf erwartete und unerwartete Belohnungen

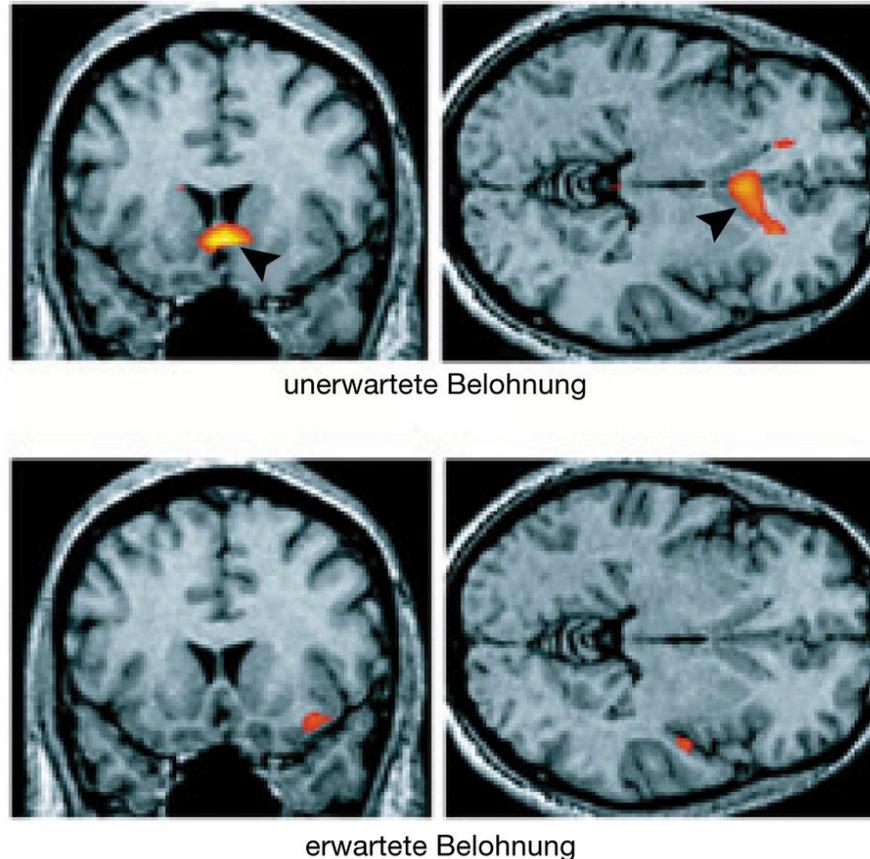


Abbildung 13.45: Wirkungen erwarteter und unerwarteter Verstärker (kleine Fruchtsaftmengen) auf die Aktivität des Nc. accumbens (schwarze Pfeile) bei Menschen. Dargestellt mittels fMRT. (Aus Berns, G. S. McClure, S. M., Pagnoni, G. & Montague, P. R. *Journal of neuroscience*, 2001, 21, 27793-2798.)