



Vorlesung im WS 2013/14

Lernen und Gedächtnis

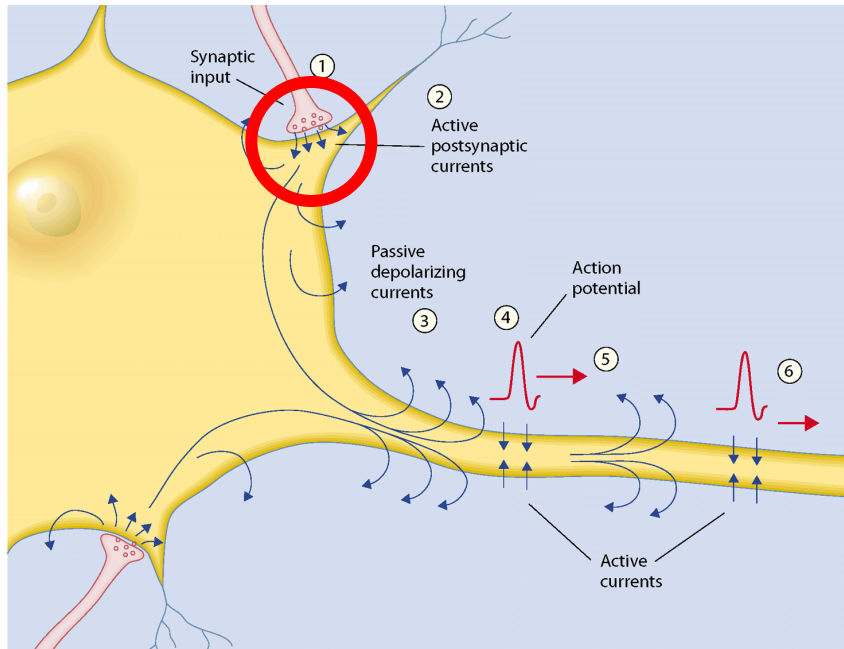
Neurobiologische Grundlagen einfacher Formen des Lernens

Prof. Dr. Thomas Goschke

Literaturempfehlung

Gluck, M.A., Mercado, E. & Myers, C.E. (2010). Lernen und Gedächtnis. Vom Gehirn zum Verhalten. Heidelberg: Spektrum Verlag. Kap. 6 und 7.2.

Neurowissenschaftliche Gedächtnisforschung

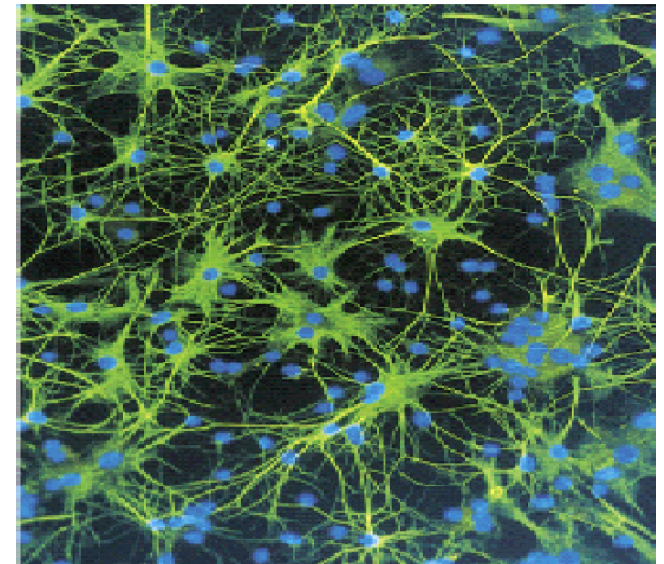


"any activity-dependent process that modifies, in a sufficiently stable and long-lasting way, the excitatory or inhibitory interactions between pairs of neurons could serve as a mechanism of learning, and any long-lasting alteration of inter-cellular communication can be considered an engram"

(Singer, 1990, S.211)

Zentrale Annahme: Lernen und Gedächtnis beruhen auf erfahrungsabhängigen Veränderungen der neuronalen Signalübertragung

Informationen können in neuronalen Verbindungen gespeichert werden, weil Kontaktstellen zwischen Neuronen (Synapsen) durch Erfahrung verändert werden



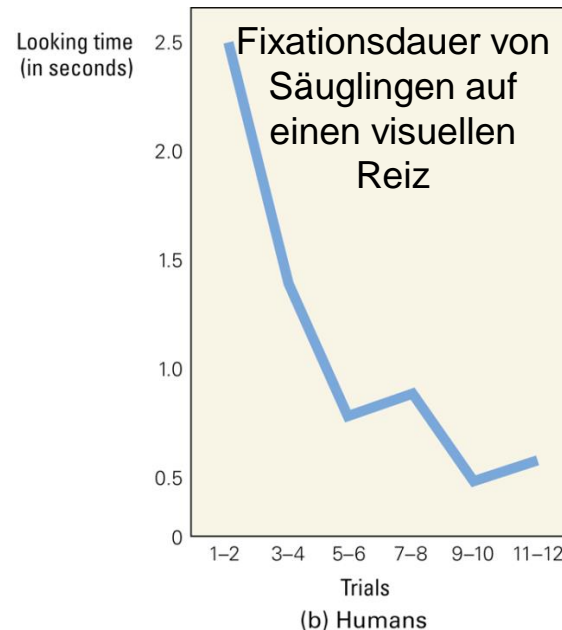
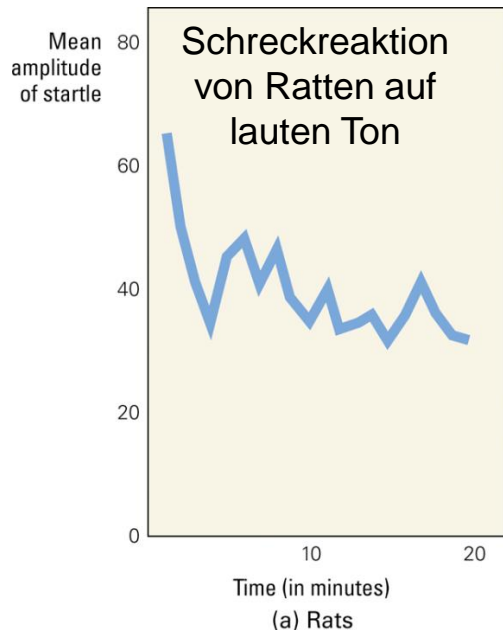
Neurowissenschaftliche Gedächtnisforschung

- Ziel
 - zu verstehen, wie als Folge neuer Erfahrungen Synapsen in denjenigen Netzwerken von Nervenzellen modifiziert werden, in denen die Erfahrungen gespeichert werden
- Beschränkungen
 - Im Humanversuch können neuronale Grundlagen des Lernens derzeit nur sehr indirekt untersucht werden (z.B. Funktionelle Bildgebung)
- Alternative Forschungsstrategie
 - Einfache Lernformen (Habituation, Sensitivierung, einfache Formen des Konditionierens)
 - Einfache Modellsysteme (z.B. Aplysia)

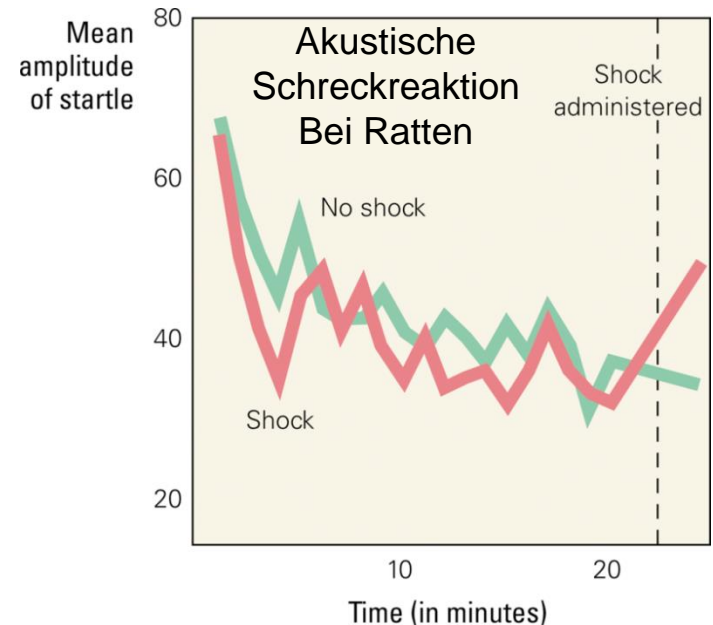
Einfache Formen des nicht-assoziativen Lernens

- **Assoziatives Lernen:** Verknüpfung zwischen Reizen oder Reaktionen (z.B. klassisches / instrumentelles Konditionieren)
- **Nicht-assoziatives Lernen:** Effekte der wiederholten Darbietung eines Reizes auf die Häufigkeit/Intensität einer Reaktion

Habituation



Sensibilisierung



Neuronale Grundlagen einfacher Formen des Lernens: Aplysia als Modell

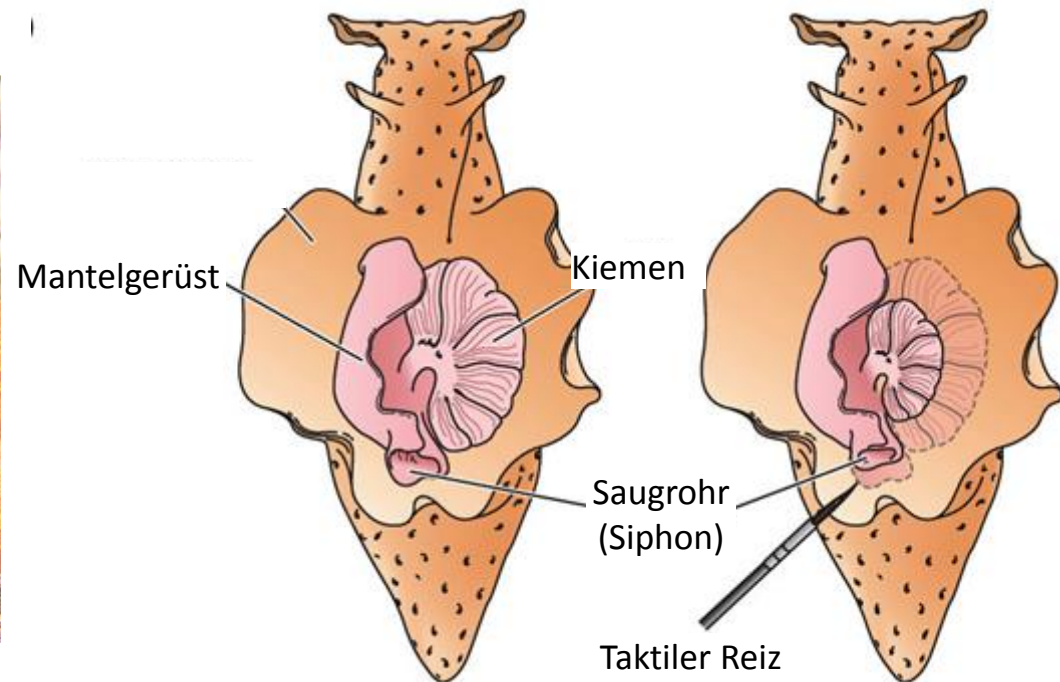


Eric Kandel

Seit 1950 Erforschung von neuronalen Mechanismen einfacher Formen des Lernens; 2000 Nobelpreis für Physiologie / Medizin

Aplysia als Modell:

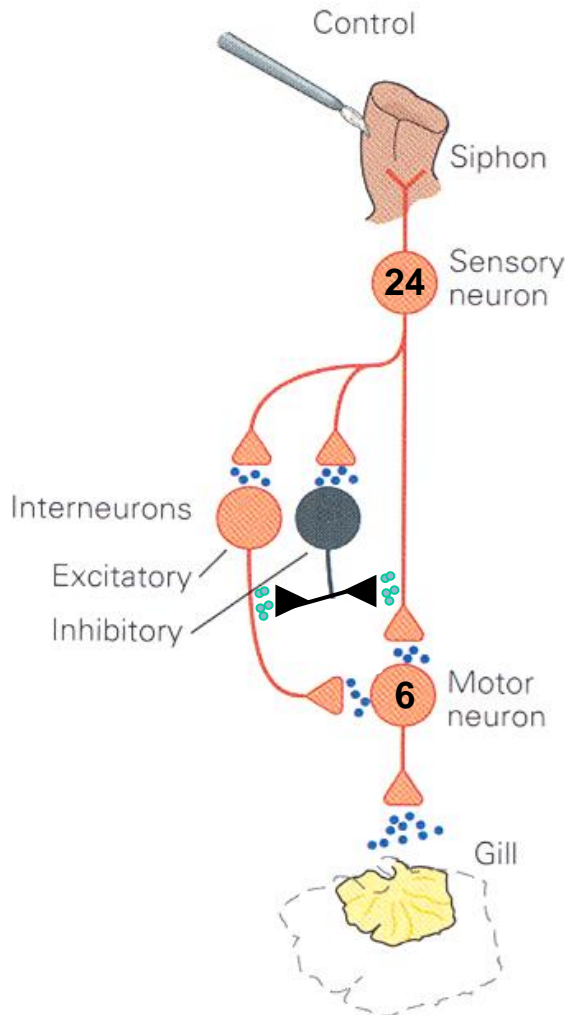
- einfaches Verhalten (Kiemen-Rückzieh-Reflex)
- einfaches Gehirn (ca. 20.000 Nervenzellen)
- sehr große Nervenzellen (Durchmesser bis zu 1 mm!)



Einfaches Lernen in Aplysia

Schaltkreis des Kiemen-Rückzieh-Reflexes

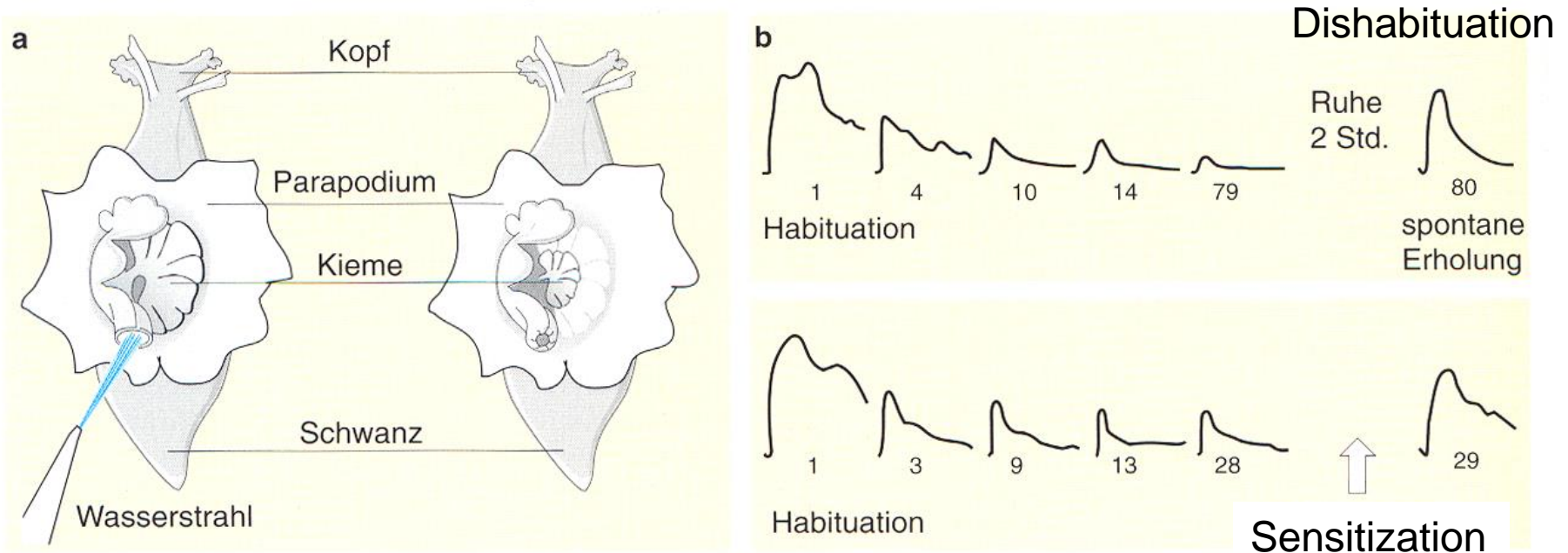
B Gill-withdrawal reflex circuit



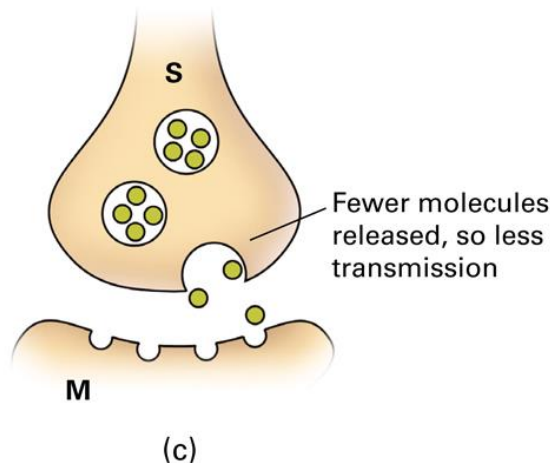
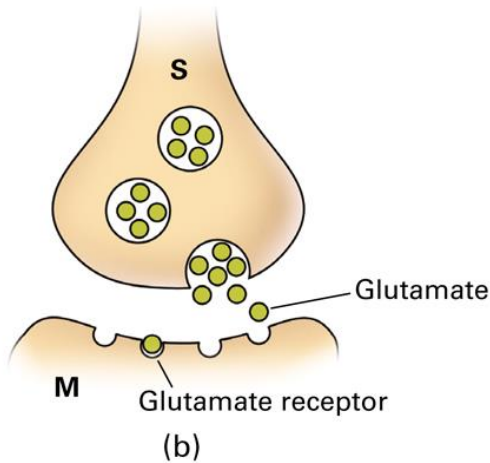
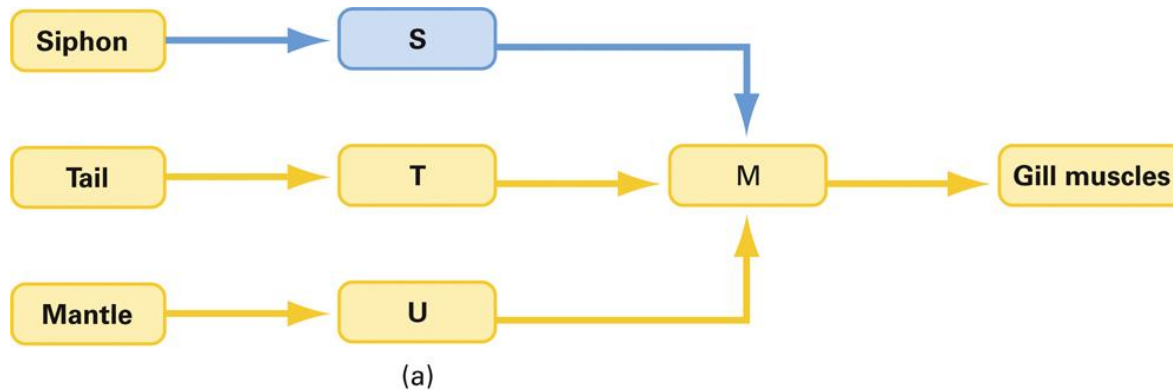
- 24 sensorische Neurone innervieren den Siphon und sind direkt mit 6 Motorneuronen verbunden, die die Kiemen innervieren
- Eine Reizung des Siphons aktiviert 6 bis 8 der sensorischen Neurone (jedes feuert 1-2 Aktionspotentiale)
- Die sensorischen Neurone sind zusätzlich mit exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen verbunden, die mit dem Motorneuron verbunden sind

Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Habituation und Sensibilisierung

- **Habituation:** Wiederholte Reizung des Siphons → zunehmend kürzere Kontraktion
- **Sensibilisierung:** Aversiver Reiz (Schock) auf den Schwanz bewirkt, dass ein darauf folgender neutraler Reiz (z.B. leichte Berührung des Mantelgerüsts) verstärkte Abwehrreaktion auslöst (kann Minuten bis Wochen anhalten)



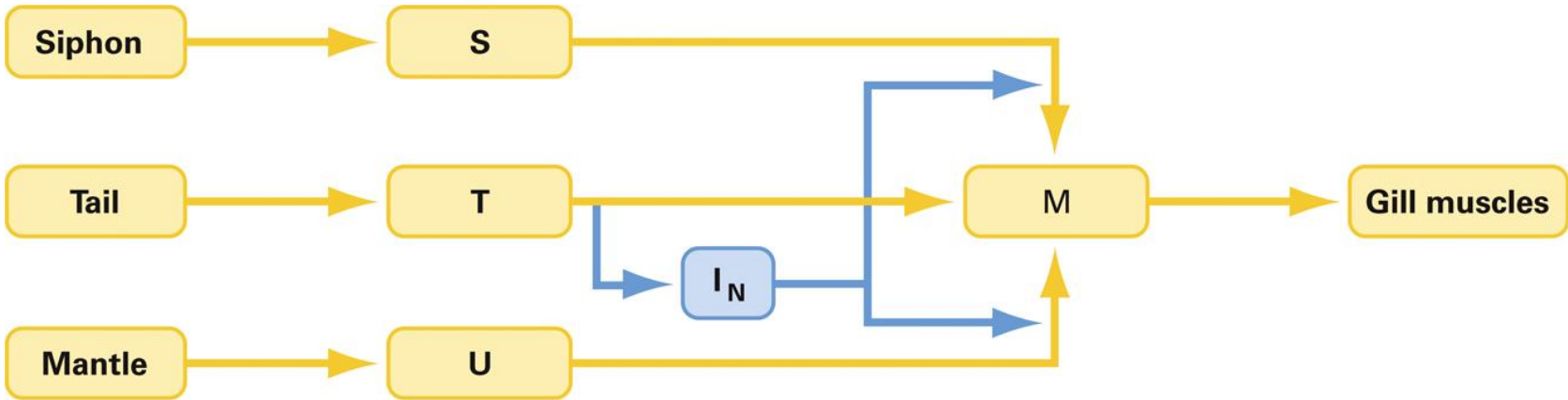
Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Habituation



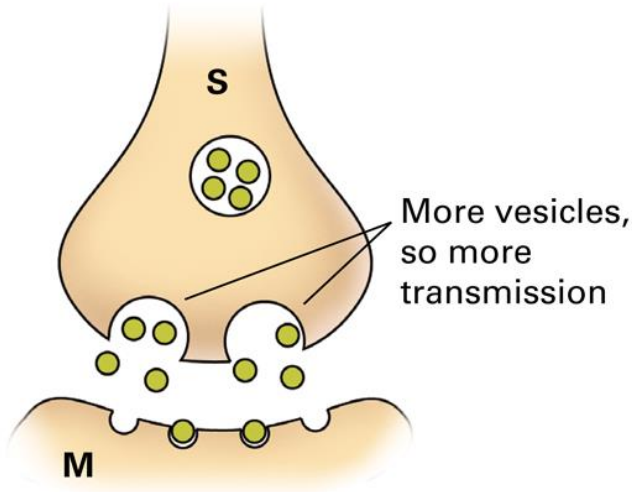
Aktivierungsabhängige prä-synaptische Hemmung (Depression)

- Berührung des Siphons → sensorische Neuronen feuern → Neurotransmitter Glutamat wird in die Synapse ausgeschüttet → motorisches Neuron feuert
- Wiederholte Reizung → Abnahme der Transmitterausschüttung → Reduktion des Feuerns des motorischen Neurons

Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Sensibilisierung



(a)



(b)

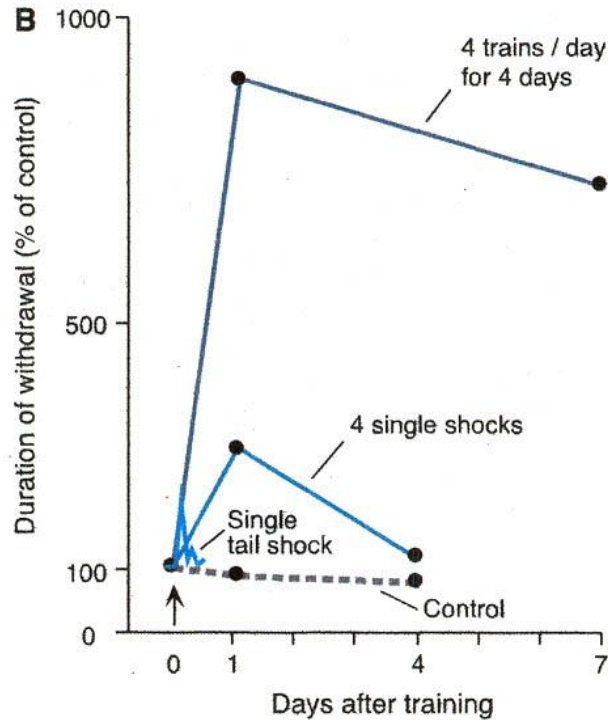
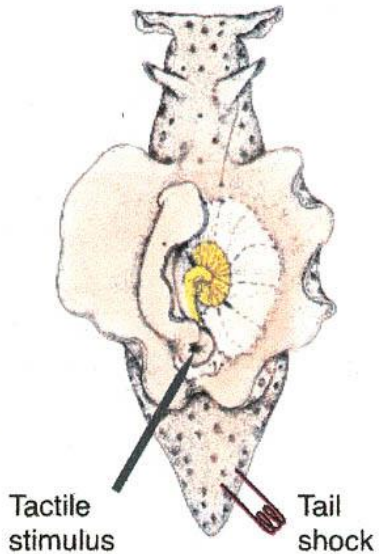
Milder Schock am Schwanz aktiviert sensorisches Neuron T → dieses aktiviert Motoneuron M → Kiemenrückziehreflex

Neurone T aktiviert auch Interneuron I → I schüttet Neuromodulator Serotonin an die Axone der Neurone S und U aus

Eine nachfolgende Aktivierung von Neuron S löst stärkere Neurotransmitterfreisetzung (Glutamat) aus → stärkere Aktivierung des Motoneurons M

Langzeit-Sensibilisierung

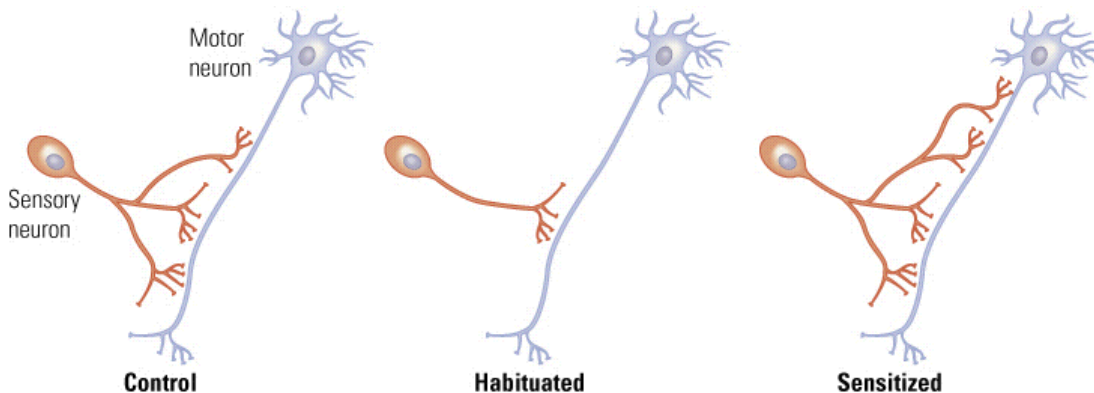
Sensitization



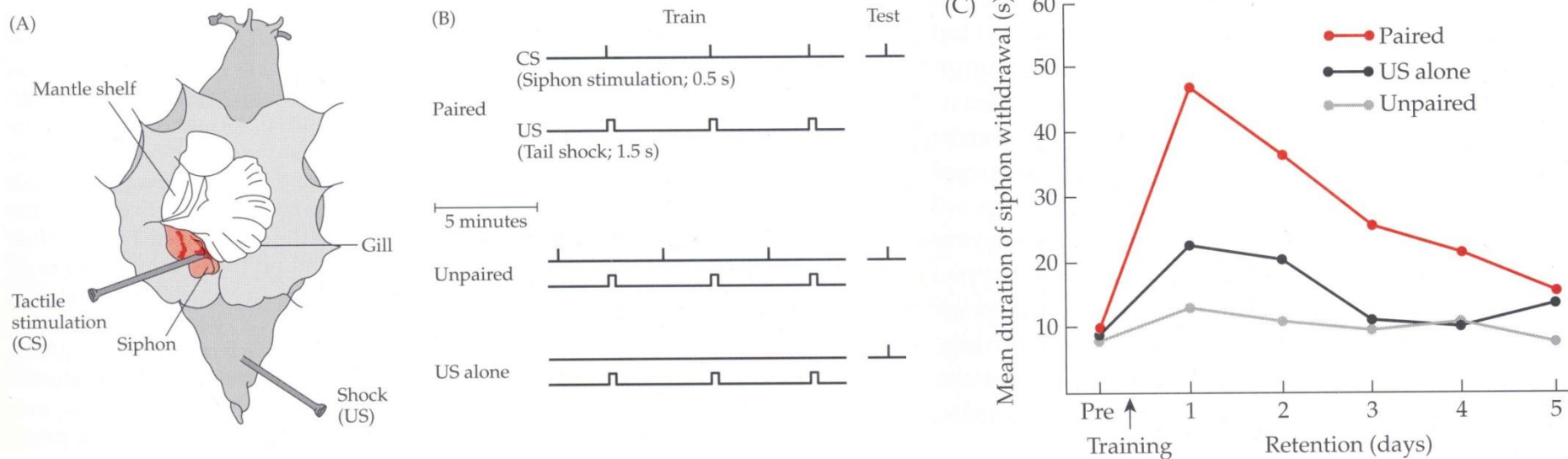
Bei häufiger Wiederholung der Reizung wird kurzzeitige Sensibilisierung in eine Form von „Langzeitgedächtnis“ transformiert

Beruhet auf strukturellen Veränderungen der synaptischen Verknüpfungen (z.B. Bildung neuer Synapsen)

(Diese Veränderungen sind die Folge komplexer neurochemischer Vorgänge, die u.a. zur Aktivierung bestimmter Gene und zur Proteinsynthese führen)



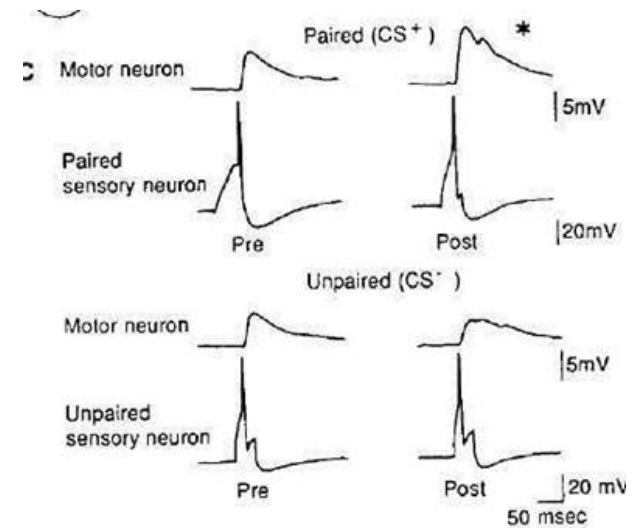
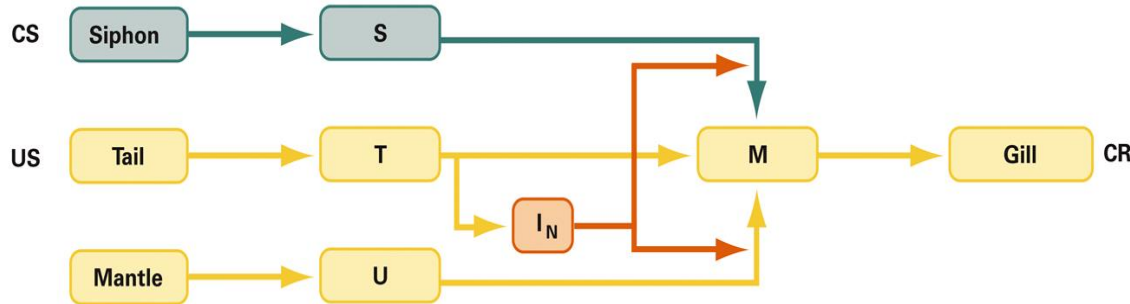
Klassische Konditionierung in Aplysia



- optimales CS - US Intervall: 0.5 s
- Rückwärtskonditionierung (US-CS) hat keinen Lerneffekt

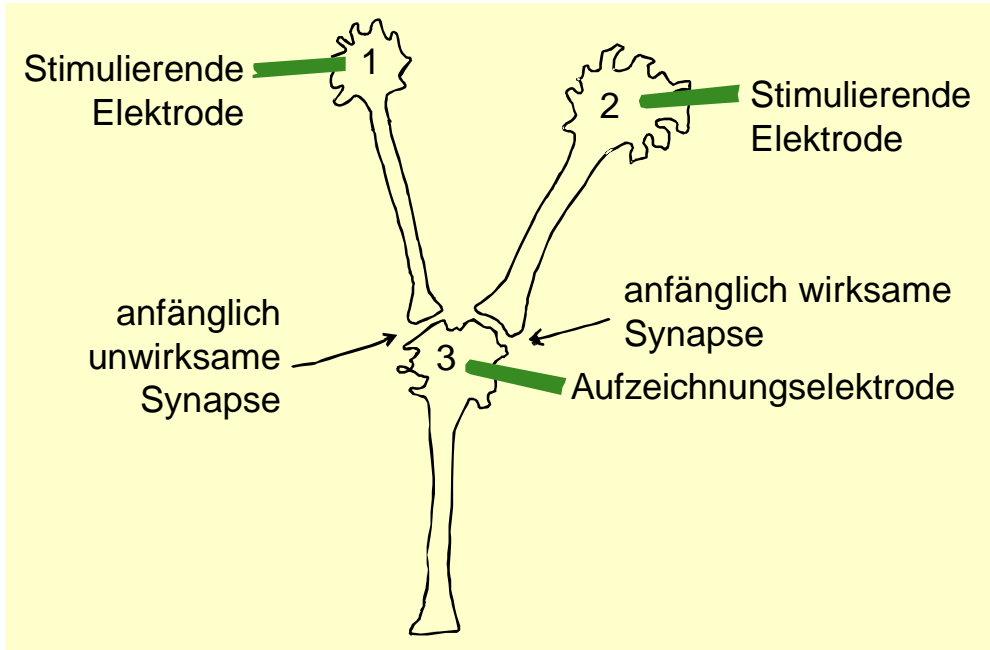
Klassische Konditionierung in Aplysia

(a)



- US (Schock) aktiviert über Neuron T Interneurone (I), die Synapsen mit den Axonen der sensorischen Neurone des Mantels (M) und Siphons (S) haben
- Aktivität der Interneurone bewirkt (über Serotonin-freisetzung) präsynaptische Aktivitätsförderung → niedrigere Schwelle für das Feuern des Motoneurons M (Sensibilisierung)
- Werden die Interneurone genau dann aktiviert, wenn die durch den CS aktivierten sensorischen Neurone S zu feuern begonnen haben, ist diese präsynaptische Aktivitätsförderung noch größer → Verstärkung der neuronalen Antwort auf den CS
- Werden die Interneurone dagegen aktiviert, *bevor* die sensorischen Neurone feuern (d.h. der CS kommt *nach* dem US), tritt keine Aktivitätsförderung auf

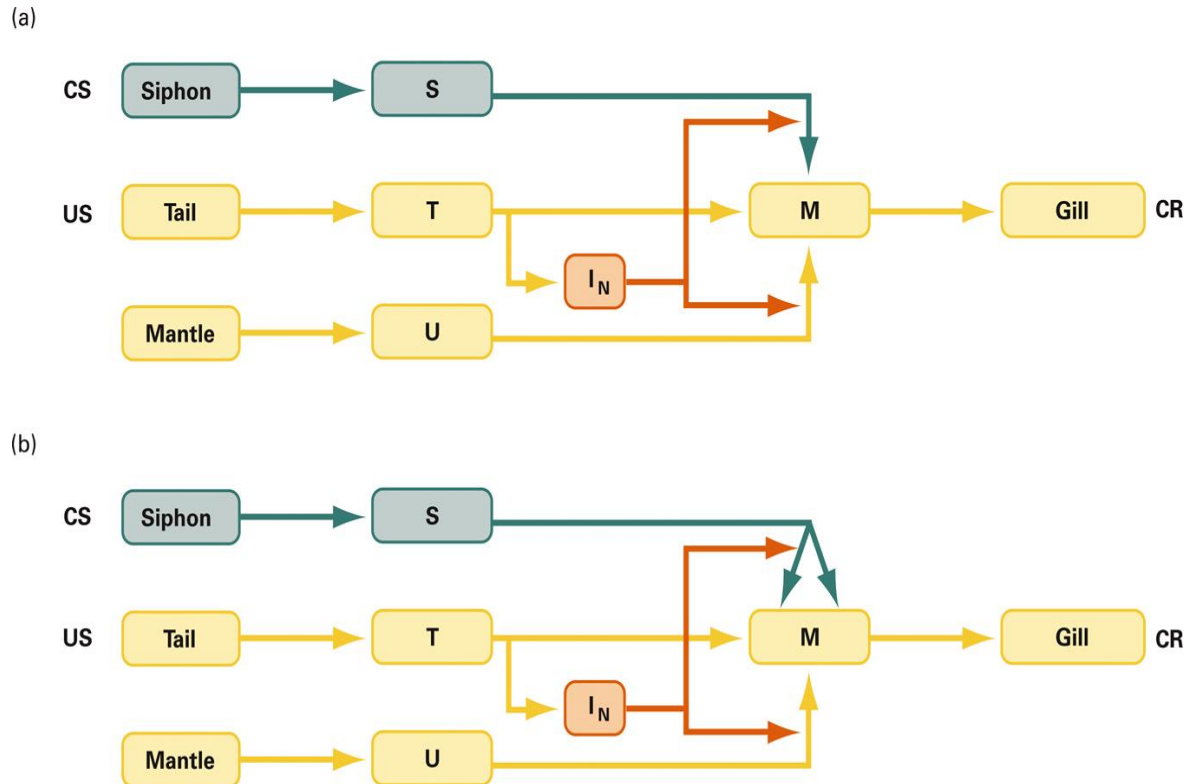
Klassisches Konditionieren mit drei Neuronen von Aplysia



Kandel und Tauc (1964):

- Vor der Konditionierung:
 - Stimulation von Neuron 2 bewirkt starke Reaktion in Neuron 3
 - Stimulation von Neuron 1 tat dies nicht
- In mehreren Konditionierungsdurchgängen wurden Neuron 1 und Neuron 2 in rascher Folge stimuliert
- Als Ergebnis entwickelte Neuron 1 die Fähigkeit, eine Reaktion im Neuron 3 auszulösen
- Hielt ca. 20 Minuten an
- Hing von zeitlicher Kontiguität ab

Klassische Konditionierung in Aplysia



- Dauerhafte klass. Konditionierung beruht auf Bildung neuer Synapsen zwischen den Neuronen S und M
- Wachstum neuer Synapsen ist Folge molekularer Mechanismen, die durch die Serotoninfreisetzung vom Interneuron in Gang gesetzt werden und zur Aktivierung bestimmter Gene führen

Zusammenfassung: Einfache Formen des Lernen in Aplysia

Table 7.6

Varieties of Learning in *Aplysia*

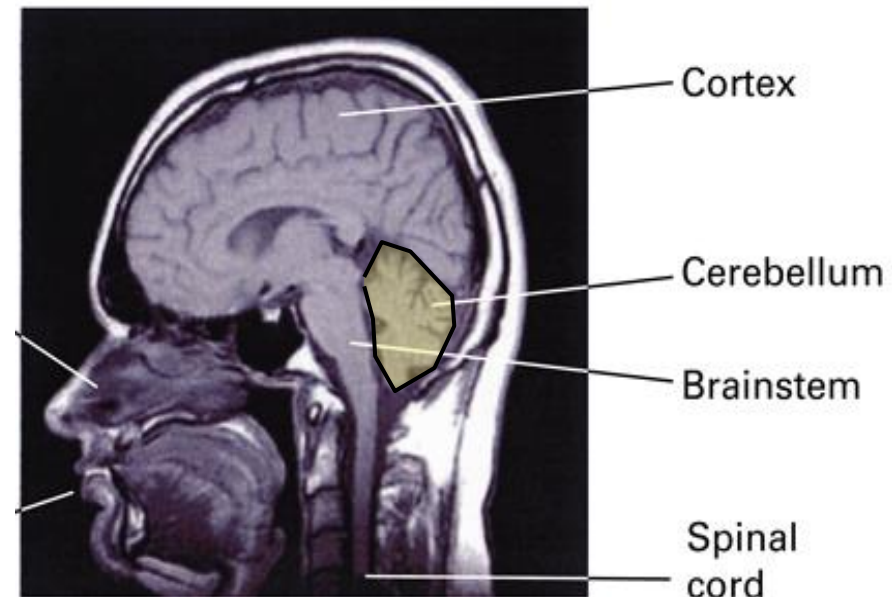
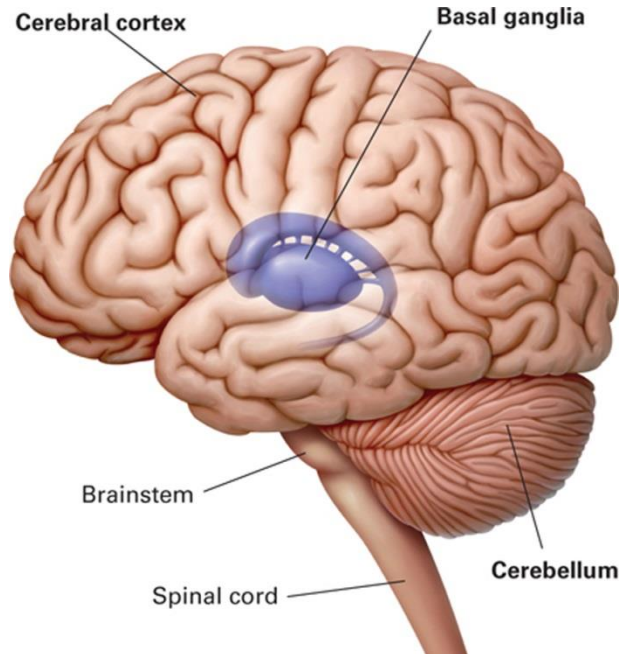
Paradigm	Associative	Stimulus-specific	Mechanism(s)	Short- or long-term
Habituation	No	Yes	Decrease in glutamate	Short-term cellular process
Sensitization	No	No	Serotonin-induced increase in glutamate	Short-term cellular process
Classical conditioning	Yes	Yes	<ol style="list-style-type: none"> 1. Presynaptic activity—dependent enhancement of glutamate release from sensory neuron 2. Postsynaptic change in receptors of motor neuron 3. A cascade of intracellular molecular events that activate genes in the neuron's nucleus, causing an increase in the number of sensory-motor synapses 	<p>Short-term cellular process</p> <p>Long-term structural change</p>

Einige allgemeine Schlussfolgerungen

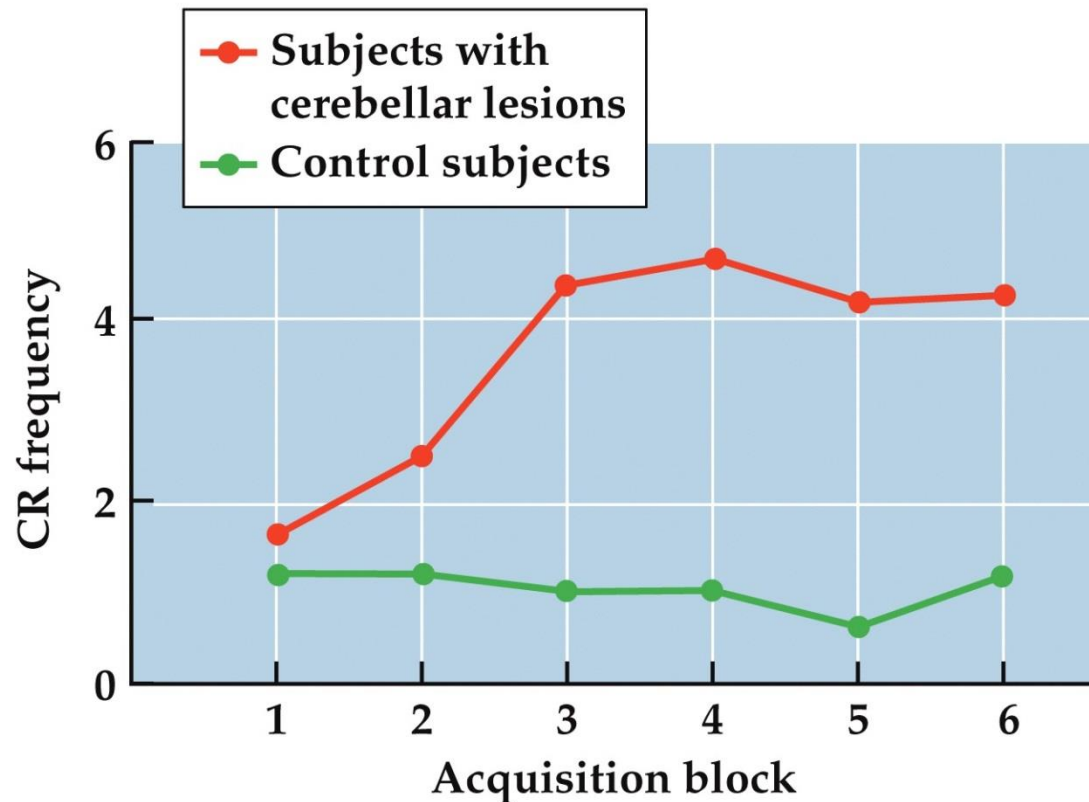
1. Auf zellulärer Ebene beruht Lernen auf Veränderungen der Effizienz synaptischer Verknüpfungen (wie 1894 von Cajal postuliert)
2. Neuronale Verknüpfungsmuster können durch Erfahrungen modifiziert werden
3. An Lernvorgängen sind keine besonderen „Gedächtnismoleküle“ beteiligt, sondern Lernen beruht auf Veränderungen „normaler“ neurochemischer Prozesse, die die synaptische Signalübertragung regulieren
4. Lernen beruht nicht auf speziellen „Gedächtniszellen“, sondern auf Veränderungen an den gleichen Zellen, die sensorischen und motorischen Funktionen in einem bestimmten Verhaltenskontext zugrunde liegen
5. Unterschiedliche Formen des Lernens beruhen z.T. auf unterschiedlichen neuronalen Mechanismen

Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

- Thompson und Kollegen haben seit den 1980ern Lidschlusskonditionierung untersucht
- Läsionen des Cerebellums von Kaninchen eliminierte das Lernen konditionierter Lidschussreaktionen



Schädigung des Cerebellums beeinträchtigt Lidschlusskonditionierung beim Menschen



Daum et al. (1993)

Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

□ CS Input-Pfad:

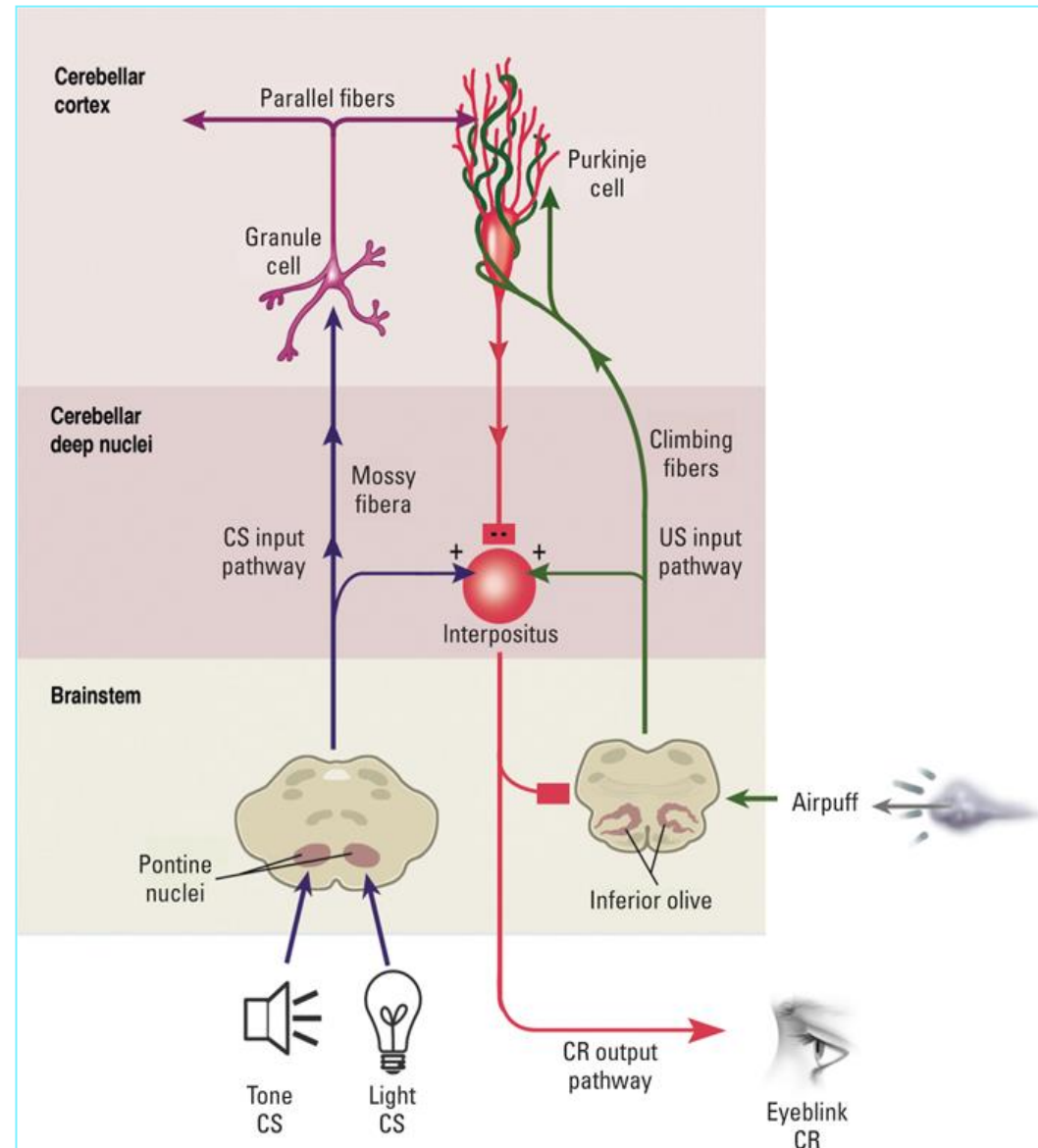
- CS wird in Brückenkernen (Nuclei pontis) im Hirnstamm verarbeitet; von dort wird Information über Moosfasern weitergeleitet...
- 1) zum Nucleus interpositus
- 2) zu Purkinje-Zellen in der Kleinhirnrinde

□ US Input-Pfad:

- Luftstoss auf Auge aktiviert Neurone in der unteren Olive im Hirnstamm; von dort wird Information weitergeleitet...
- 1) zum Nucleus interpositus
- 2) zu den Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde

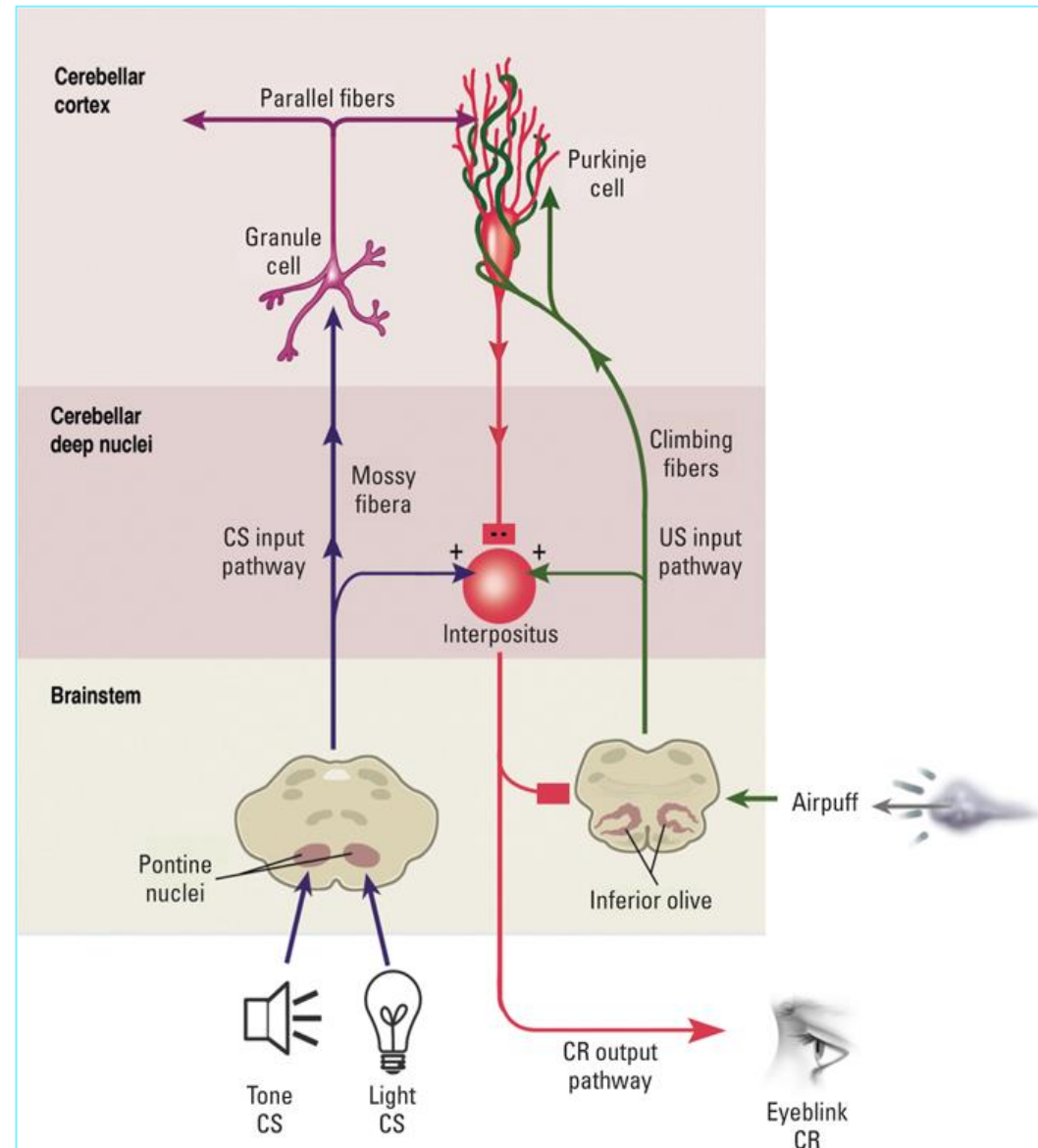
□ CR Output-Pfad

- Purkinje-Zellen (die Input von CS und US erhalten) bilden hemmende Synapse mit dem Nucleus interpositus
- N. interpositus sendet Output zu Augenmuskeln und kann CR auslösen
- (UR wird nicht über das Cerebellum vermittelt)



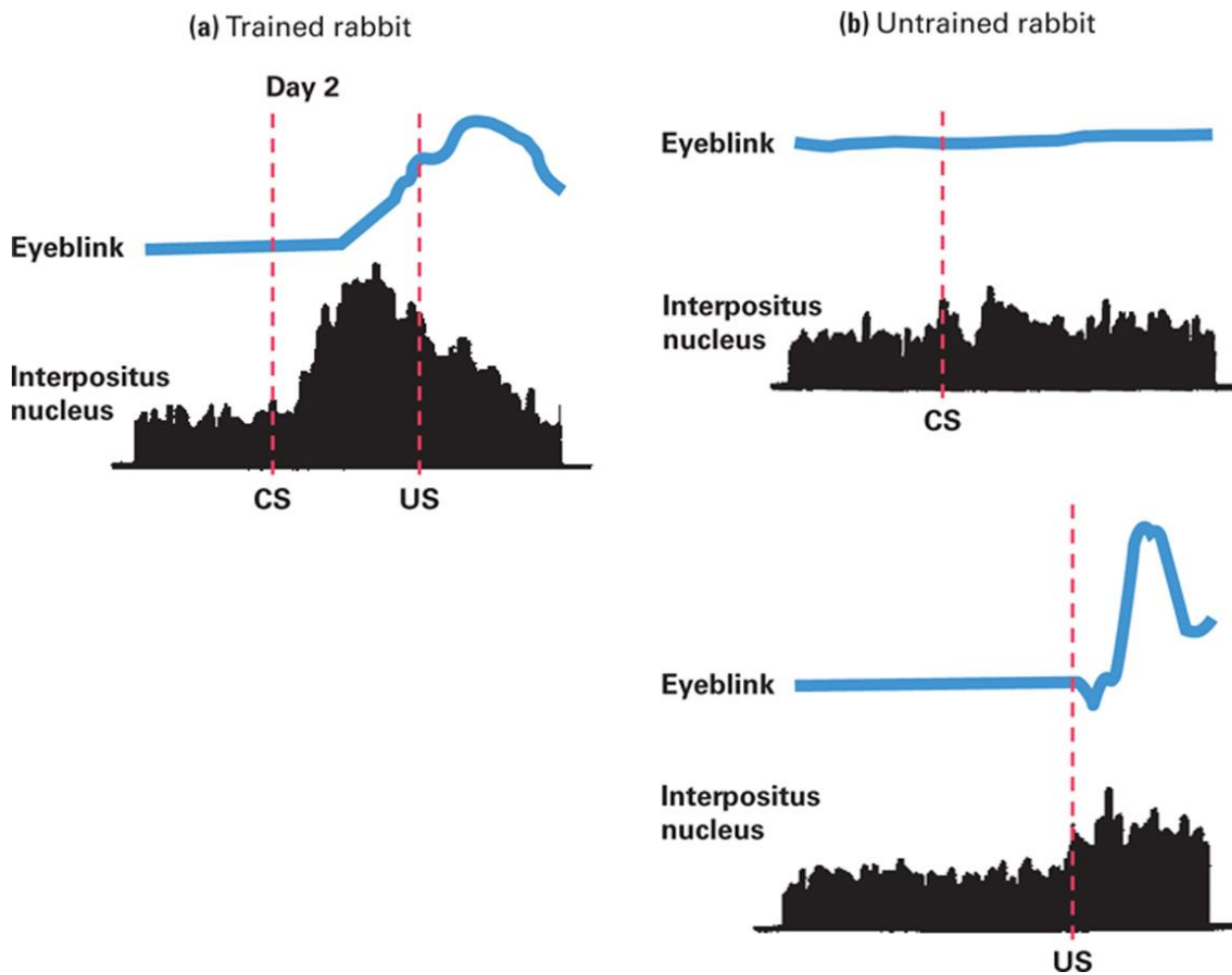
Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

- CS-US-Assoziation könnte gespeichert werden in
 - ▣ Purkinje-Zellen
 - ▣ N. interpositus
- Beides sind Konvergenzzonen, in denen CS und US Information zusammenlaufen

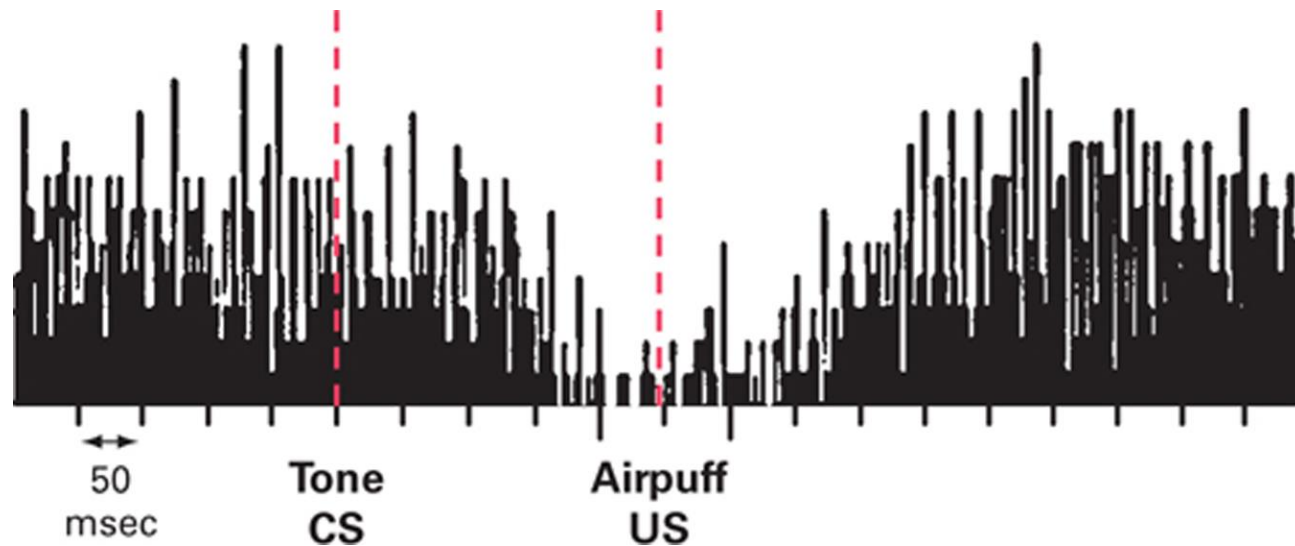


Elektrophysiologische Ableitungen aus dem N. interpositus

(McCormick & Thompson, 1984)



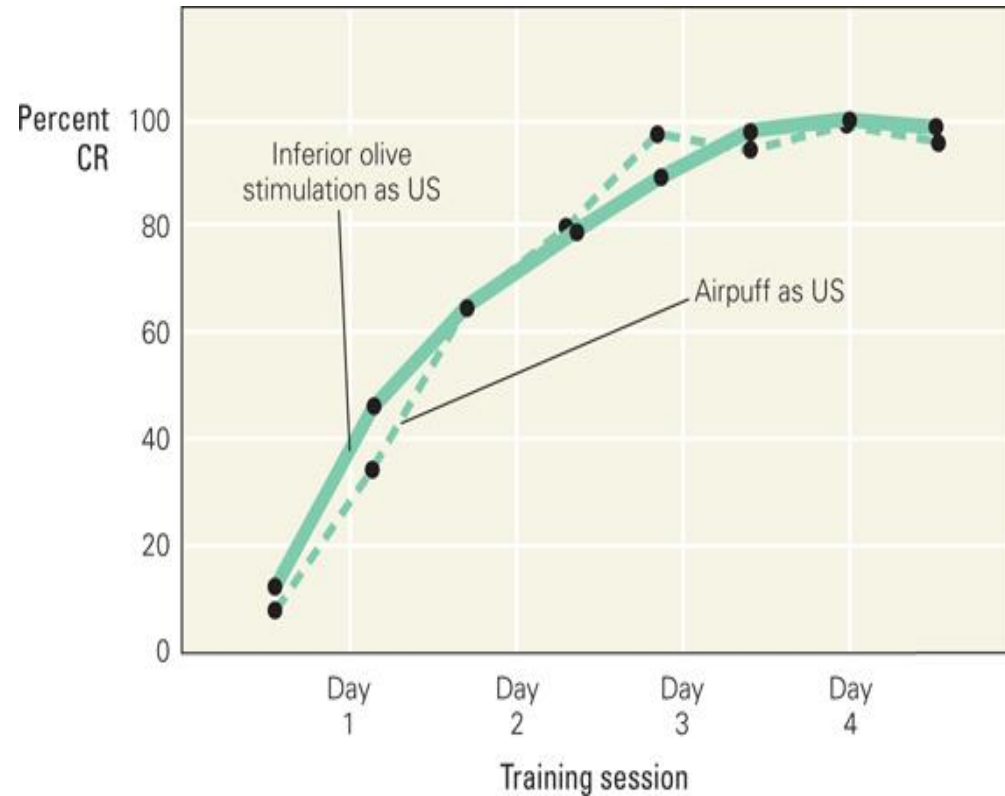
Aktivität von Purkinje-Zellen in einem konditionierten Kaninchen



- Die normalerweise hohe Aktivität erlischt in Reaktion auf den CS und setzt wieder ein, nachdem der US aufgetreten ist
- Da Purkinje-Zellen den N. interpositus hemmen, führt das Abschalten der Purkinje-Zellen zur Aufhebung dieser Hemmung → N. interpositus kann CR auslösen

Konditionierung durch direkte Gehirnstimulation

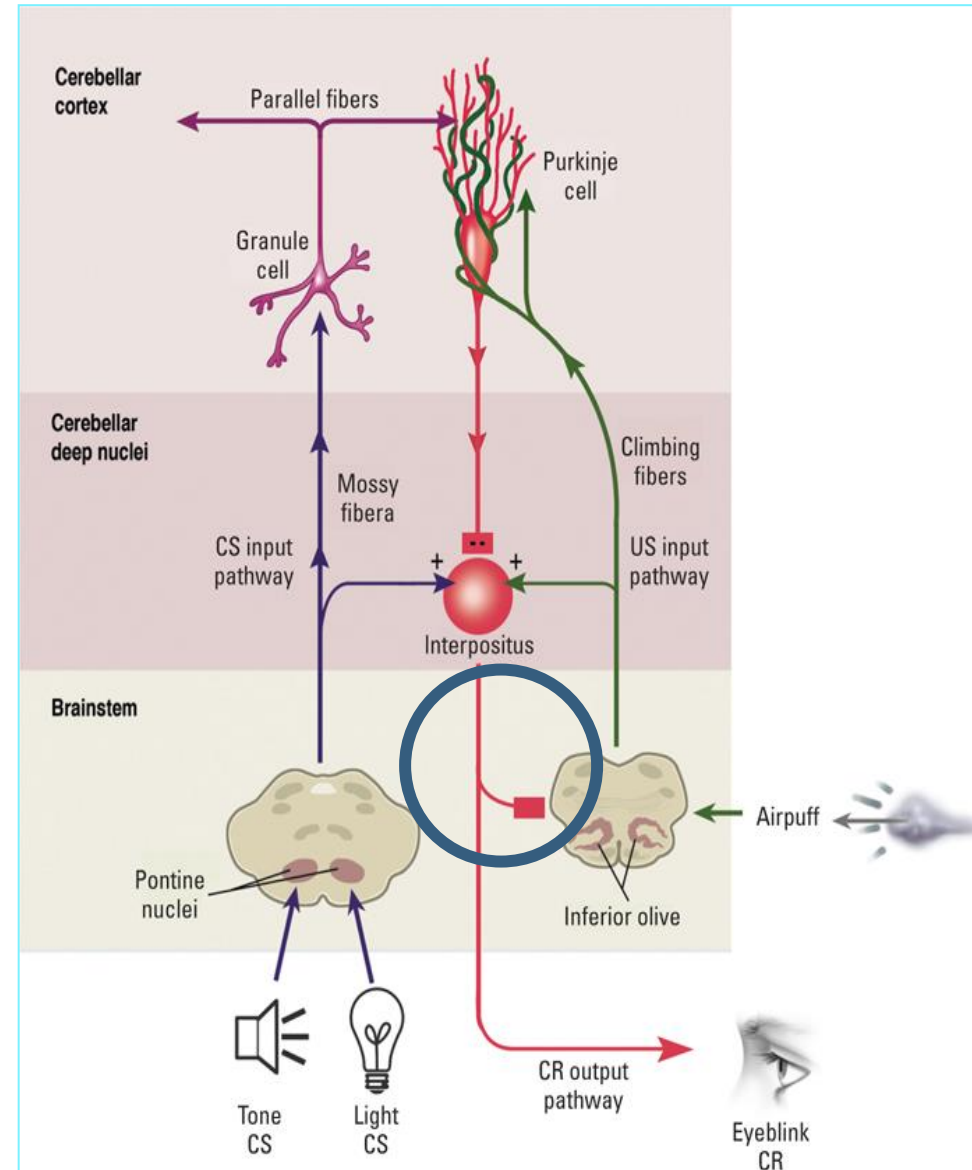
- Elektrische Stimulation der unteren Olive (anstelle des Luftstoß-US) führt zu Lidschlusskonditionierung
- Eine direkte elektrische Stimulation der Brückenkerne (CS) und der unteren Olive (US) führt ebenfalls zu Konditionierung, ohne dass externe Reize dargeboten werden
- Danach lösen auch reale CS (z.B. Töne) die CR aus, wenn zuvor die Region gereizt worden war, die normalerweise durch den CS aktiviert wird



Steinmetz et al. (1898)

Und noch mal Rescorla-Wagner...

- Hemmende Verbindung vom N. interpositus zur unteren Olive
- Aktivität der unteren Olive spiegelt also Input durch den tatsächlichen US minus die US-“Erwartung“ aufgrund des CS (die sich in der Stärke der durch den N. interpositus ausgelösten Hemmung spiegelt)
- Untere Olive kodiert vermutlich den *Vorhersagefehler*
- Sears & Steinmetz (1991): im Verlauf der Konditionierung nimmt Aktivität der unteren Olive mit zunehmender Vorhersagbarkeit des US ab (wie von R&W vorhergesagt!)



Abschließende Bemerkungen

- Arbeiten von Kandel et al. waren bahnbrechende Leistung auf dem Weg zur Entschlüsselung der zellulären Mechanismen des Lernens
- Aber: sehr basale Formen des Lernen bei Lebewesen mit sehr einfachen Nervensystemen!
- Unterschiedliche Formen des klass. Konditionieren werden über unterschiedliche Hirnregionen vermittelt
 - Lidschlussreflex beim Kaninchen: Cerebellum
 - Furchtkonditionierung: Amygdala
 - Kontextuelles Konditionieren: Hippokampus
- An komplexeren Formen des Gedächtnisses sind weitere neuronale Systeme beteiligt
 - Hippokampus und Neokortex
 - Präfrontaler Kortex
 - Davon später mehr...