

## 24 Lernen und Gedächtnis

»Doch diese wunderbaren gottverdammten Tiere können einfach alles lernen. Natürlich keine französischen Vokabeln, aber sonst alles, was Pawlow und andere Verhaltenspsychologen in Tierexperimenten vor-gemacht haben.«

Eric Kandel (Nobelpreis für Medizin, 2000) über die Meeresschnecke *Aplysia*

Unter Lernen versteht man die Fähigkeit eines Individuums, Wissen und Fertigkeiten zu erwerben. Der Begriff »Gedächtnis« bezieht sich auf den Erhalt des Gelernten in einer Form, die gestattet, es später wieder zu verwenden. Beides kann sich auf höchst einfache Gegebenheiten beziehen – etwa darauf, dass ein Reiz auftaucht und wieder verschwand –, aber auch auf sehr komplexe und vielgestaltige Sachverhalte wie z.B. das Erarbeiten einer Rolle für ein Schauspiel.



Lernen und Gedächtnis sind untrennbar miteinander verbunden. Durch Codierung, Speicherung und Abruf von Information (= Gedächtnis) kann ein vorangegangenes Geschehen zukünftiges Verhalten beeinflussen (= Lernen). Das Gelernte wiederum wird im Gedächtnis eingespeichert, um später wieder zur Verfügung zu stehen.

Das Studium von Lernvorgängen in ihren grundlegenden Formen geschieht meist durch Beobachtung der Änderung eines Verhaltens aufgrund vorangegangener »Erfahrung«. Im Experiment kann man den Lernerfolg quantitativ als diejenige Wahrscheinlichkeit beschreiben, mit der ein Organismus nach vorangegangener Reizdarbietung auf denselben Reiz konsistent anders als vor dem Lernvorgang antwortet, d.h. sich anders verhält als zuvor.

### 24.1 Typen des Lernens

Man kann aufgrund der Relation, in der die Reaktion zum Reiz steht, zwischen verschiedenen Typen des Lernens unterscheiden, so zunächst grundlegend zwischen nichtassoziativem und assoziativem Lernen: Ist

der Lernvorgang nicht an eine Paarung (Assoziation) von Reizen oder Ereignissen gebunden, so spricht man vom nichtassoziativen Lernen. Ist eine solche Paarung für den betreffenden Lernvorgang erforderlich, liegt assoziatives Lernen vor. Bestimmte Lernvorgänge finden z.T. schon bei sehr einfachen Organismen statt. Auch auf der Ebene der einzelnen Zelle sind bereits einige typische Basisvorgänge des Lernens vorhanden.

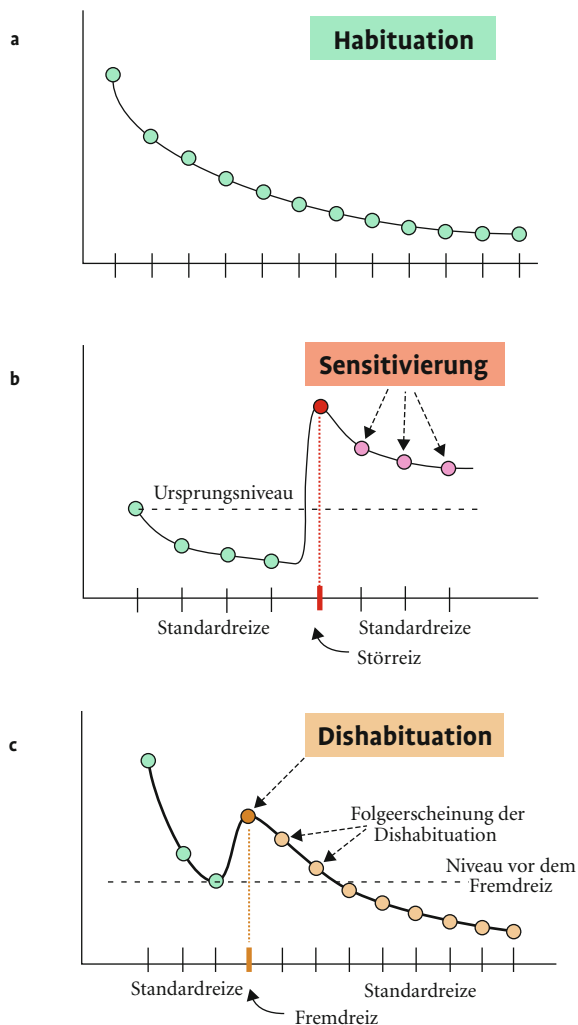
#### 24.1.1 Nichtassoziatives Lernen

Beim nichtassoziativen Lernen erfolgt eine Änderung des Verhaltens auf der Basis einzeln, d.h. ungepaart auftretender Ereignisse bzw. Ereignistypen. Man kennt drei Typen von nichtassoziativem Lernen, die sich auch bei einfachen Organismen beobachten lassen: Habituation, Sensitivierung und Dishabituation.

**Habituation.** Habituation ist der einfachste Lernvorgang überhaupt. Er besteht darin, dass ein Organismus bei wiederholter Darbietung eines Reizes immer schwächer reagiert, bis hin zum völligen Ausbleiben der Reaktion trotz anhaltender Reizung (s. Abb. 24.1 a). Habituation lässt sich nur bei nicht schmerzhafter Reizung beobachten bzw. auf Reize hin, deren Intensitätsniveau nicht so hoch ist, dass eine Fluchtreaktionen ausgelöst wird. Habituation findet unabhängig von sensorischer Adaptation statt, d.h., sie ist keine Folge nachlassender Erregung im Bereich der Sinneszellen. Auch ist sie keine Konsequenz der Ermüdung derjenigen Muskeln, die bei der Reaktion beteiligt sind.

**Sensitivierung.** Unter Sensitivierung oder Sensibilisierung versteht man eine Zunahme der Reaktion auf einen Reiz, der vorher schon mehrfach präsentiert wurde. Sensitivierung kann beobachtet werden, wenn an einer bestimmten Stelle in der Reizserie gleichzeitig oder unmittelbar vor dem (Standard-)Reiz S ein sog. *Störreiz* auftritt, der aversiv oder noxisch ist. Auch wenn die Reaktion auf S schon reduziert oder erloschen war, zeigt sich nach dem sensitivierenden Störreiz ein Anstieg der Reaktionsamplitude auf S sogar über das Ausgangsniveau hinaus (s. Abb. 24.1 b).

**Dishabituation.** Dishabituation tritt auf, wenn das Habituationsgeschehen auf einen Standardreiz S durch einen *Fremdreiz* unterbrochen wird (s. Abb. 24.1 c). Der



**Abbildung 24.1** Habituation, Sensitivierung und Dishabituation. **a** Habituation: Bei wiederholter, identischer Reizung lässt die Reaktionsamplitude kontinuierlich nach. **b** Sensitivierung: Zunahme der Reaktion auf einen Standardreiz als Folge eines zwischengeschalteten aversiven Störreizes. Die Reaktionsamplitude liegt jetzt über dem Ursprungsniveau. **c** Dishabituation: Zunahme der Reaktion auf einen Standardreiz durch Einschalten eines Fremdreizes

Fremdreiz ist nicht aversiv, sondern lediglich neu. In der Folge erhöht sich die Amplitude der Reaktion auf S so weit, dass sie das Niveau der letzten Reaktion auf S (vor dem Fremdreiz) übersteigt.

Ein wichtiger Unterschied zwischen Sensitivierung und Dishabituation besteht also darin, dass bei der Sensitivierung die Reaktionsamplitude über das Ausgangsniveau (wie es bei erstmaliger Darbietung des

Reizes beobachtet wurde) ansteigt. Bei der Dishabituation dagegen wird das Abklingen der Reaktionsamplituden lediglich durch einen mäßigen Wiederanstieg unterbrochen.

## 24.1.2 Assoziatives Lernen

Assoziatives Lernen bezieht sich allgemein darauf, dass ein neuer Bezug (eine Assoziation) zwischen zwei oder mehr Ereignissen hergestellt wird, der vorher nicht bestand. Die Ereignisse können Informationen sein, die durch Lernen miteinander verknüpft werden – z.B. Wortfolgen beim Auswendiglernen eines Gedichts. Es können auch zwei Reize sein, zwischen denen infolge gepaarten Auftretens eine Assoziation hergestellt wird (beim klassischen Konditionieren). Schließlich kann es auch ein Element des Verhaltens sein, das eine Verknüpfung mit einem Reiz eingeht (beim operanten Konditionieren).

**Klassisches Konditionieren.** Besonders gut untersuchte Beispiele für assoziatives Lernen sind Konditionierungsvorgänge. Beim klassischen Konditionieren beinhaltet der Lernvorgang die Verknüpfung von zwei Umgebungsreizen. Das bekannteste Beispiel ist die Konditionierung beim **Pawlow'schen Hund**: Der Anblick von Futter löst als eine biologische, angeborene Reaktion Speichelfluss aus (unkonditionierte Reaktion; UR, für engl. unconditioned reaction). Wird im Experiment mehrmals unmittelbar vor der Darbietung des Futters ein Licht- oder Tonsignal gegeben, so zeigt sich nach einigen solcher Lerndurchgänge der Speichelfluss bereits auf das Signal hin (konditionierte Reaktion; CR, für engl. conditioned reaction). Durch Paarung des bisher neutralen (unkonditionierten) Reizes mit dem biologisch bedeutsamen, unkonditionierten Reiz (UCS, für engl. unconditioned stimulus) wird der neutrale Reiz zum konditionierten Reiz (CS, für engl. conditioned stimulus).

**Operantes bzw. instrumentelles Konditionieren.** Beim operanten oder auch instrumentellen Konditionieren liegt eine andere Form assoziativen Lernens vor. Diese geht über die bloße zeitliche Verknüpfung von zwei Reizen hinaus. Das klassische Beispiel für operantes Konditionieren zeigt sich bei einem Labortier, das lernt, durch die Betätigung eines Hebels Futter zu erhalten, also »belohnt« (»verstärkt«) zu werden. Durch die **Belohnung** wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines Verhaltens (z.B. das Drücken des Hebels) erhöht. Dieses Verhalten hat zu einer Rückwirkung auf

die Umgebung geführt. Diese Rückwirkung (z.B. die Verfügbarkeit des Futters) wirkt als **Verstärker** für die konditionierte Reaktion. Diese Verstärkung muss kontingent stattfinden, d.h., sie tritt nur auf dieses ganz bestimmte Verhalten und nicht auf andere Verhaltensweisen. Außerdem muss die Verstärkung innerhalb eines gewissen Zeitfensters erfolgen. Es wird also die Assoziation zwischen einem bestimmten motorischen Akt (z.B. Hebeldruck) und dessen Konsequenz hergestellt. Eine Voraussetzung für das *stabile* Auftreten verstärkten Verhaltens ist schließlich, dass ein sog. diskriminativer Reiz vorhanden ist, der dem Versuchstier signalisiert, dass die Bedingungen herrschen, die zur Verstärkung eines Verhaltens führen können.

**Motorisches, Wahrnehmungs- und Imitationslernen.** Neben diesen einfachen Formen des assoziativen Lernens kennt man eine Fülle weiterer Lernvorgänge, die für den Erwerb neuer Leistungen von Bedeutung sind. Dazu gehört etwa das Erlernen von komplexen motorischen Abläufen wie Tennisspielen, Autofahren oder Tanzen (motorisches Lernen). Eine andere Form ist das sog. Wahrnehmungslernen, bei dem etwa der Bedeutungsgehalt sensorischer Ereignisse durch Erfahrung modifiziert wird. Zum Beispiel hat das Ertönen eines Martinsorns aufgrund vorangegangener Erfahrung einen ganz bestimmten Signalcharakter (Bedeutung) gewonnen, was etwa für ein Trompetensolo nicht zutrifft, obwohl beide von den sensorischen Qualitäten her ähnlich sind.

Eine ganz spezielle Form des Lernens stellt beim Menschen das Erlernen von Sprache dar. Hier dürfte v.a. das Imitationslernen, also das Nachahmen von bestimmten Verhaltenseinheiten, von großer Bedeutung sein.

### Zusammenfassung

Beim nichtassoziativen Lernen erfolgt eine Änderung des Verhaltens auf der Basis einzeln auftretender Ereignisse. Drei Typen von nichtassoziativem Lernen werden unterschieden: Habituation, Sensitivierung und Dishabituation. Beim assoziativen Lernen werden Bezüge zwischen Ereignissen hergestellt. Die einfachsten Formen assoziativen Lernens sind Konditionierungsvorgänge.

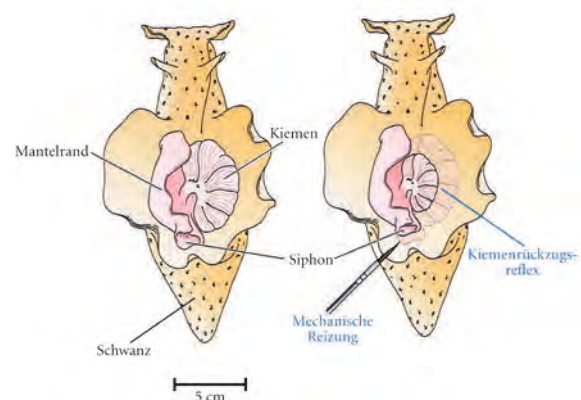
## 24.2 Erkenntnisse zu Habituation, Sensitivierung und klassischer Konditionierung bei einfachen Organismen

Grundformen des Lernens wie Habituation, Sensitivierung und klassische Konditionierung zeigen sich interessanterweise bereits bei sehr niederen Tierspezies mit vergleichsweise simplen Nervensystemen. Derartige Lernvorgänge konnten z.B. bei Mollusken, Insekten, Schlangen und sogar bei Würmern nachgewiesen werden.

Zahlreiche wegweisende Befunde zu den Basisprozessen der Konditionierung wurden an der Meeresschnecke *Aplysia californica* (»kalifornischer Seehase«) gewonnen (s. Abb. 24.2). Das Tier hat eine Länge von etwa 15 cm und lebt im Wasser. Sein Nervensystem enthält ca. 20.000 Neuronen. Wie bei allen einfachen Nervensystemen Wirbelloser sind die Neuronen hier vergleichsweise groß und damit einer Untersuchung mit Elektroden und Mikropipetten gut zugänglich. *Aplysia* zeigt verschiedene Verhaltensweisen, an denen sich Habituation, Sensitivierung und klassische Konditionierung mit einfachen Methoden studieren lassen.

### 24.2.1 Habituation

Berührt man den Kopf oder den Siphon – ein Auswuchs oberhalb der Kiemen, der zur Ausscheidung von Wasser und Abbauprodukten dient – des Tieres, so zeigt sich



**Abbildung 24.2** Die Meeresschnecke *Aplysia californica* von oben gesehen. Die neuronalen Prozesse im Zusammenhang mit Lernvorgängen wurden überwiegend an Nervenzellanhäufungen im Bereich der Bauchganglien untersucht

ein reflektorisches Zurückziehen der Kiemenregion, der sog. **Kiemenrückzugsreflex**.

Dieser Reflex reduziert sich nach einem Habituationstraining (also der mehrfachen Darbietung identischer Reize in Folge) von etwa zehn Reizen drastisch. Die Dämpfung der Reaktion bleibt über den Zeitraum von einigen Stunden bestehen. Wird das Habituationstraining mehrfach in größeren Abständen wiederholt, so bleibt die Reaktionsdämpfung sogar über mehrere Wochen erhalten. Die Aufklärung des zugrunde liegenden Habituationsmechanismus ist so weit gelungen, dass man die beteiligten Neuronen identifizieren konnte und über die relevanten Neurotransmitter weitgehend Klarheit herrscht.

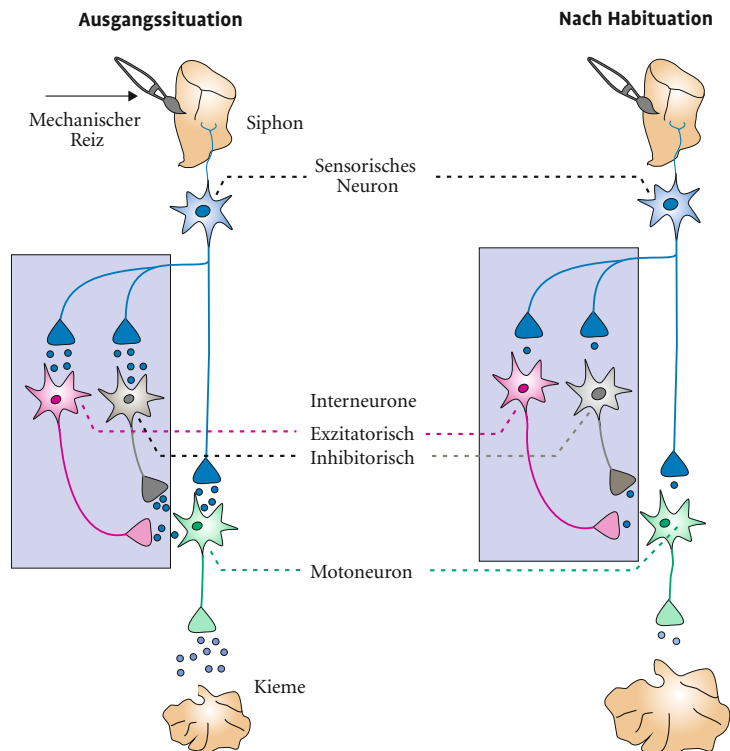
Es konnte gezeigt werden, dass sich der Habituationvorgang auf der Strecke zwischen sensorischem Neuron und motorischem Neuron (zur Steuerung des Kiemenrückzugsreflexes) aufgrund der Mechanismen an einer einzigen Synapse verstehen lässt. Das schließt nicht aus, dass der Impulsstrom vom sensorischen zum motorischen Neuron weitere Neuronen tangiert und synaptische Kontakte involviert. (Was beim intakten Tier mit hoher Wahrscheinlichkeit der Fall ist.) Diese sind aber zum Zustandekommen der Reaktionsdämpfung prinzipiell nicht erforderlich. So ist z. B. kein hemmender Einfluss von Interneuronen notwendig (s. Abb. 24.3).

Bei der Aufklärung der beteiligten Prozesse war ein erstes wichtiges Ergebnis, dass weder beim sensorischen Neuron noch beim Motoneuron die absolute Erregbarkeit zurückgeht, d. h. die Schwelle zur Auslösung von Aktionspotenzialen gleich bleibt. Dies konnte durch Elektrostimulation mittels Mikroelektroden nachgewiesen werden. Dagegen zeigt sich bei der Informationsübertragung vom sensorischen auf das motorische Neuron eine Reduktion der postsynaptischen Potenziale an der Membran des Motoneurons.

**Inaktivierung von Kalziumkanälen.** Die Ursache hierfür ist eine reduzierte Ausschüttung des Neurotransmitters Glutamat. Diese Reduktion wiederum hat

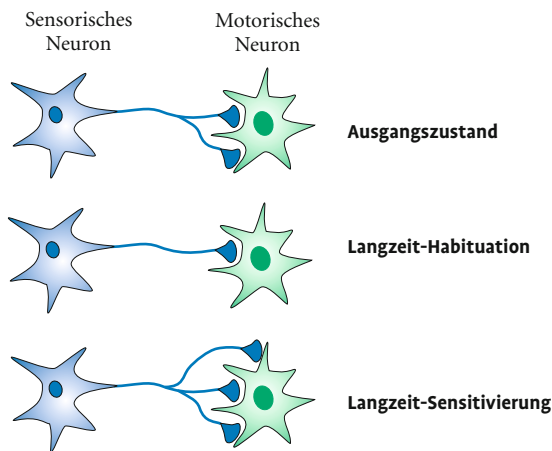
ihre Ursache in einer zunehmenden Inaktivierung von Kalziumkanälen in der präsynaptischen Endigung der Synapse zwischen sensorischem Neuron und Motoneuron. Der dadurch bedingte reduzierte Kalziumeinstrom verringert die Anzahl von Vesikeln, die sich mit der Membran verbinden können, und damit den Austritt des Neurotransmitters in den synaptischen Spalt. Offenbar steckt das »Gedächtnis« für vorausgegangene Reizungen – nach heutigem Wissen zumindest teilweise – in den Kalziumkanälen. Die Mechanismen, die zur Inaktivierung der Kalziumkanäle führen, sind bisher noch nicht aufgeklärt. Man geht davon aus, dass ein Second-Messenger-System in der präsynaptischen Endigung die Modifikation der Kalziumkanäle bewirkt. Dieses System reagiert offenbar sensibel auf wiederkehrende Aktivierung.

**Morphologische Veränderungen.** Der erwähnte Effekt einer sehr lang anhaltenden Dämpfung der Reaktions-



**Abbildung 24.3** Habituation bei Aplysia. Die Reaktionsdämpfung im Zuge der Habituation geschieht auf der Basis eines monosynaptischen Prozesses zwischen sensorischem und motorischem Neuron. Allerdings zeigen auch zahlreiche andere Synapsen, die nicht in den direkten Reaktionsweg eingeschaltet sind, ein Nachlassen der Übertragungseffektivität (im Bild violett unterlegt)

bereitschaft (über Wochen) nach intensiverem Habituationstraining lässt sich allerdings nicht allein aus der Inaktivierung der Kalziumkanäle erklären. Hier kommen Veränderungen in den Mechanismen der Proteinbiosynthese ins Spiel. Diese führen dazu, dass die Anzahl der synaptischen Kontakte zwischen sensorischen und motorischen Neuronen zurückgeht (s. Abb. 24.4). Man geht davon aus, dass dieser Untergang synaptischer Verbindungen eine direkte Konsequenz aus der reduzierten Aktivität dieses Systems ist, die ihrerseits durch die oben beschriebenen Membranprozesse zustande kommt.



**Abbildung 24.4** Veränderungen in der Zahl synaptischer Kontakte bei längerfristigen Lerneffekten. Bei der dauerhaften Speicherung (Konsolidierung) von Lernergebnissen sind stets morphologische Veränderungen im neuronalen Gefüge beteiligt. Diese bestehen überwiegend in einem Rückgang (Langzeithabituation) oder einer Zunahme (Sensitivierung) synaptischer Kontakte

### Zusammenfassung

Wir begegnen selbst bei den einfachsten Formen des Lernens einem Prinzip, das für Lern- und Gedächtnisvorgänge weithin Gültigkeit hat:

- (1) Kurzzeitige Effekte (Kurzzeitgedächtnis) sind die Folge membranphysiologischer Mechanismen, die primär auf die Ionenströme wirken.
- (2) Langfristige Effekte (Konsolidierung von Gedächtnis) gehen auf Umbauprozesse in der Morphologie der Zellen zurück. Diese Umbauprozesse betreffen v.a. die Neubildung, aber auch den Untergang synaptischer Kontakte zwischen Neuronen.

## 24.2.2 Sensitivierung

Sensitivierung als Konsequenz auf einen intensiven oder noxischen Reiz lässt sich an der *Aplysia* studieren, indem man zunächst durch mehrmalige Siphonreizung das Abklingen des Kiemenrückzugsreflexes – wie beim Habitationsversuch – induziert. Appliziert man dann einen elektrischen Reiz im Bereich des Schwanzes des Tieres, unmittelbar bevor ein weiterer mechanischer Reiz in die Kiemenregion gegeben wird, so wird dadurch der Kiemenrückzugsreflex verstärkt. Eine vorher erfolgte Habituation wird unterbrochen. Diese Verstärkung des Rückzugsreflexes bleibt nach einmaliger Schwanzreizung mehrere Minuten bestehen. Auch hier kann durch wiederholte Trainingsdurchgänge mit dem aversiven Reiz eine lang anhaltende Sensitivierung erreicht werden. Diese kann bis zu einigen Wochen bestehen. Der neuronale Mechanismus bei der Sensitivierung ist komplexer als bei der Habituation. Es kommen mehrere sensitivierende Interneuronen hinzu. Diese nehmen auf die Übertragung zwischen sensorischem Neuron (S1) und Motoneuron (M) zur Aktivierung der Kiemenmotorik Einfluss (s. Abb. 24.5). Wir betrachten hier beispielhaft nur zwei solcher Interneuronen, »Int« und »Int(s)« in der Abbildung. Diese wirken modulierend auf die Strecke S1–M ein.

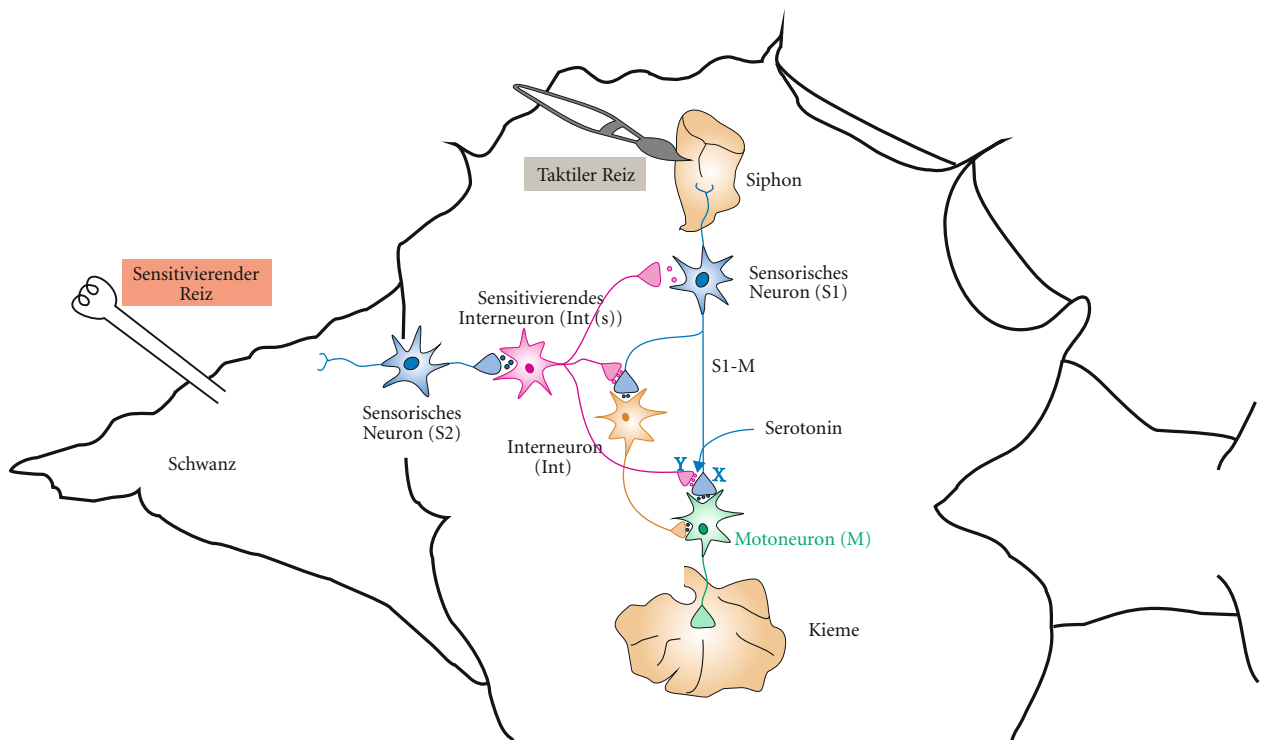
Beim Kontakt zwischen S1 und M greift präsynaptisch das Interneuron Int(s) über die Präsynapse Y an. Der Neurotransmitter ist hier Serotonin. Einer der Effekte von Serotonin ist die Blockade von Kaliumkanälen in X.

Dies geschieht über verschiedene Zwischenschritte, deren Grundprinzip in Abbildung 24.6 verdeutlicht ist.

Die hier dargestellten Prozesse sind denen der **Langzeitpotenzierung** (s. Abschn. 24.4.1) sehr ähnlich, die für Lernvorgänge beim Menschen eine entscheidende Rolle spielt. Auch hier ist Serotonin als Neurotransmitter beteiligt.

**Langzeitsensitivierung.** Ein anderer Mechanismus als bei der eben beschriebenen Kurzzeitsensitivierung kommt bei der Langzeitsensitivierung ins Spiel: Hier führt die anhaltend hohe Konzentration der Proteinkinase A (PKA) zu Prozessen im Zellkern. Es kommt zur Expressierung neuer Proteine, die nun auf völlig andere Weise zu einer lang anhaltenden Verstärkung des Erregungstransports vom sensorischen Neuron des Siphons zum Motoneuron der Kiemen führen: Es werden neue axonale Aussprossungen gebildet, die zusätzliche Verbindungspfade v.a. zwischen dem sensorischen und





**Abbildung 24.5** Sensitivierung bei Aplysia. Ein sensitivierendes Interneuron Int(s) hat einen exzitatorischen Kontakt (Y) zur präsynaptischen Endigung (X) zwischen sensorischem Neuron (S1) und Motoneuron (M) zur Aktivierung der Kiemenmotorik. Außerdem wirkt Int(s) durch eine präsynaptische Verschaltung auf die Verbindung S1-Int steigernd. Aufgrund dessen nehmen die aktivierenden Impulse von Int auf M zu. Beide Prozesse führen zu einer Steigerung der Entladungsraten von M und damit zu einer Reaktionsverstärkung an den Kiemen

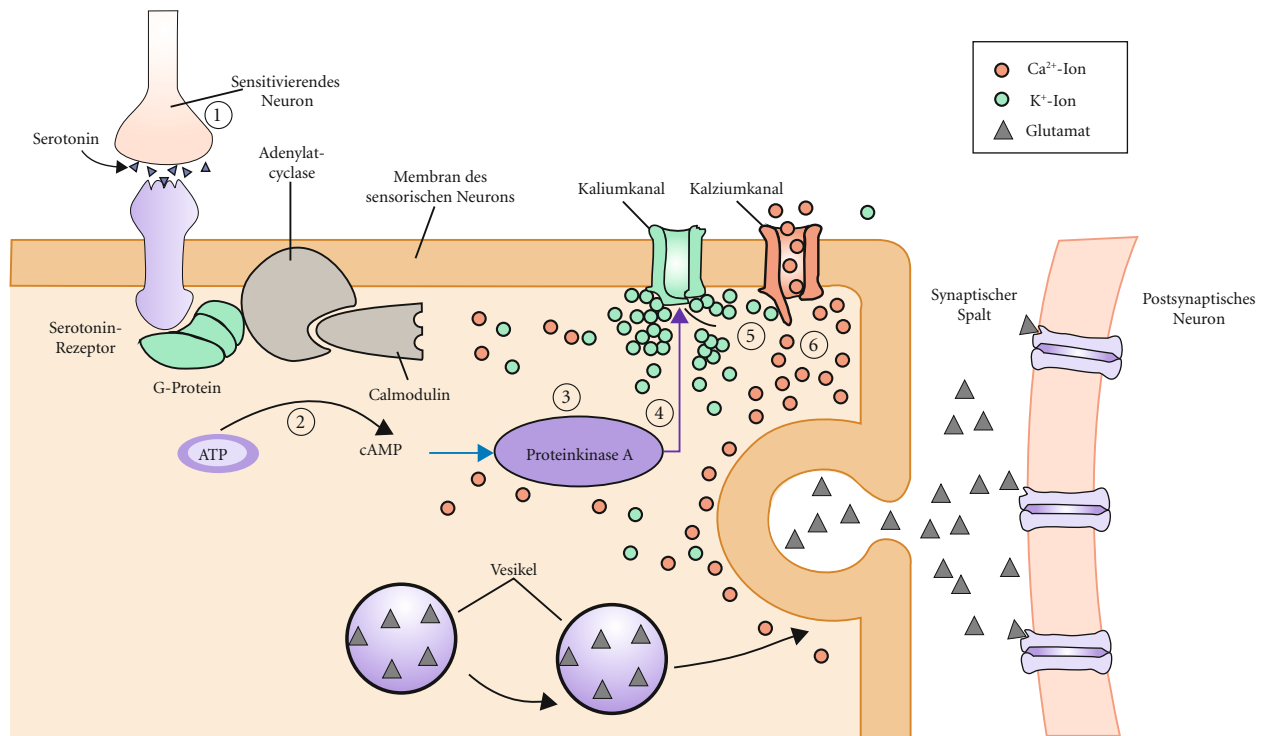
dem Motoneuron schaffen (s. Abb. 24.4 unten). Von besonderer Bedeutung ist bei diesem Prozess u.a. das Protein **CREB-1** (**c**AMP **R**esponsive **E**lement **B**inding Protein, Typ 1), das an ein sog. »cAMP response element« an den Zielgenen bindet und hier eine Kaskade weiterer genetischer Prozesse auslöst. An deren Ende stehen dann Proteine, die den Zellkern verlassen und das Wachstum von Aussprossungen der Zelle fördern. Ein solches Protein ist u.a. der »elongation factor 1 $\alpha$ « (EF1 $\alpha$ ), von dem die Neubildung synaptischer Verbindungen gesteuert wird (s. hierzu z.B. Kandel, 2001). Diese sind entscheidend beim axonalen Wachstum und bei der Festigung von axodendritischen und axosomatischen Kontakten beteiligt. Bei der Langzeitsensitivierung sind also morphologische Veränderungen im neuronalen Netzwerk beteiligt. Damit wird die teilweise sehr lang anhaltende Wirkung der Langzeitsensitivierung verständlich.

### 24.2.3 Klassische Konditionierung in Aplysia

Man kann klassische Konditionierung an der Aplysia zeigen, indem man wiederum Reizung im Bereich des Siphons studiert (s. Abb. 24.7).

Eine entscheidende Rolle spielt hierbei das Zeitfenster, innerhalb dessen der unkonditionierte Reiz über S2 die Präsynapse zwischen Int(s) und Int erreicht (s. Abb. 24.5). Wenn gerade die synaptische Verbindung von S1 auf Int aktiv ist, da soeben die Siphonreizung stattgefunden hat, und der verstärkende Effekt (präsynaptisch aufsetzend) der starken Schwanzreizung hinzukommt, so zeigt sich die – schon von der Sensitivierung bekannte – stärkere Kiemenrückzugsreaktion.

Die wesentlichen Details der intrazellulären Abläufe bei der Konditionierung an der Präsynapse X (aus Abb. 24.5) sind in Abbildung 24.8 dargestellt.



**Abbildung 24.6** Intrazelluläre Prozesse bei der Sensitivierung an den synaptischen Kontakten zum Motoneuron bei Aplysia. (1) Der Serotoninrezeptor wird aktiviert. (2) Die Konzentration von cAMP steigt an. (3) Dadurch wird das Enzym Proteinkinase A (PKA) aktiviert. (4) PKA führt zur Blockade von Kaliumkanälen. (5) Der Kaliumausstrom wird behindert. Kalium liegt jetzt länger und in höherer Konzentration vor, woraus eine längere Positivierung im Zellinneren folgt. (6) Dadurch wird die Repolarisation nach dem Aktionspotenzial behindert und die einlaufenden Aktionspotenziale sind länger wirksam. Es gehen mehr Kalziumkanäle in den geöffneten Zustand über, die Transmitterausschüttung steigt an

**Postsynaptische Vorgänge.** Beim klassischen Konditionieren sind zusätzlich postsynaptische Prozesse an der Membran des Motoneurons von entscheidender Bedeutung. Es stellt sich an dieser Membran als Folge der gesteigerten Transmitterausschüttung (Glutamat) aus der Präsynapse ein zweiter, eigenständiger Prozess ein, der die Entladungsrate weiter erhöht. Letzterer ist eine Konsequenz aus Vorgängen am sog. **NMDA-Rezeptor** für Glutamat (in der Abbildung nicht gezeigt), der auch bei der Langzeitpotenzierung (s. Abschn. 24.4.1) eine entscheidende Rolle spielt. In einem dritten – ebenfalls aktivitätssteigernden – Schritt kommt ein **retrogrades chemisches Signal** hinzu: Aus der subsynaptischen Membran tritt ein chemischer Stoff aus – in Hippocampusneuronen dürfte dies Stickstoffmonoxid sein –, der von der präsynaptischen Endigung aufgenommen wird und dort zu einer weiteren Aktivitätssteigerung führt. Auch dieser Prozess ist analog den Vorgängen bei der Langzeitpotenzierung.

Der Unterschied zwischen der hier auftretenden klassischen Konditionierung und der Sensitivierung besteht in der Spezifität des Prozesses. Bei der Sensitivierung sind unspezifisch all diejenigen afferenten Verbindungen betroffen, auf die Kontakte vom sensitivierenden System (Schwanz) zugreifen. Diese zeigen alle in der Folge erhöhte Reaktionsamplituden. Im Falle der Konditionierung tritt eine Erhöhung der Reaktionsamplitude nur dort auf, wo unmittelbar vorher der CS vorlag – in diesem Fall die Stimulation zur Kiemenretraktion –, alle anderen sensorischen Pfade bleiben davon unberührt.

Die langfristigen Effekte einer Reaktionsverstärkung auf den CS lassen sich primär durch die Zunahme synaptischer Kontakte erklären. Auch hier spielt das PKA eine entscheidende Rolle, das über zahlreiche Zwischenschritte Gene aktiviert, die schließlich das Wachstum neuer synaptischer Kontakte anregen.

## Exkurs

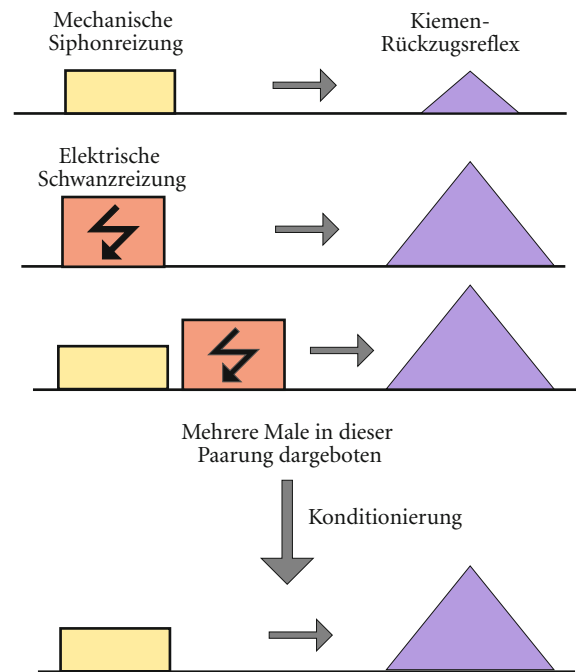
### Klassische Konditionierung beim Wurm *Caenorhabditis elegans*

Der Wurm *Caenorhabditis elegans* (*C. elegans*) liefert ein Beispiel dafür, dass klassische Konditionierung bereits auf der Evolutionsstufe von Würmern nachweisbar ist. *C. elegans* wird etwa 1 mm lang, lebt im Boden, wo er sich v.a. von Bakterien ernährt. Sein Nervensystem ist bis ins Detail beschrieben. Es besteht aus 302 Neuronen. Ebenso ist sein Genom vollständig entschlüsselt. *C. elegans* besitzt sensorische Neuronen, mit welchen er Natrium- und Chlorionen aus der Umgebung aufspüren kann. Wenn diese Ionen in mäßiger Konzentration vorliegen, bewegt sich der Wurm auf die Ionenquelle zu.

In einem ersten Konditionierungsschritt wird eine Nahrungsquelle A, von der die Würmer angezogen werden (bestimmte Bakterien), mit Natriumionen versetzt, eine aversive andere Nahrungsquelle B (Knoblauchextrakt) wird mit Chlorionen versetzt. Die Würmer können dann die beiden Mixturen explorieren. Danach werden sie gründlich gereinigt und auf eine Schale gelegt. Neben sie wird ein Wassertropfen platziert, der entweder Natrium- oder Chlorionen (beide haben für die Tiere einen neutralen, aber unterscheidbaren Geschmack), jedoch weder A noch B enthält. Auf den Wassertropfen mit Natriumionen bewegen sich die Würmer zu und suchen aktiv nach Nahrung. Dagegen meiden sie den Wassertropfen mit den Chlorionen. Die Tiere sind also fähig, einen positiven (Bakterien) oder negativen (Knoblauch) unkonditionierten Reiz mit je einem bis dahin neutralen Signal zu verknüpfen (jetzt konditionierter Reiz), was schließlich verhaltenslenkend wirkt.

Ein weiteres erstaunliches Ergebnis bezieht sich auf die genetischen Grundlagen dieser Lernfähigkeit. Man konnte durch Erzeugung von verschiedenen Mutanten, bei denen jeweils nur ein einzelnes Gen fehlt, diese Fähigkeit für Lernen auslöschen. Zwei Gene, »learn-1« und »learn-2«, sind dafür entscheidend. Würmer, in deren genetischer Ausstattung eines dieser Gene fehlt, sind ohne Weiteres fähig, Natrium- und Chlorionen zu identifizieren, und sie lieben Bakterien nach wie vor, ebenso wie sie Knoblauch hassen. Sie können sich perfekt bewegen

und reagieren nach wie vor adäquat auf Nahrungsquellen und Ionen. Allerdings können sie die Assoziation zwischen den beiden Reiztypen nicht mehr herstellen.



**Abbildung 24.7** Schema der Aplysia-Konditionierung. Ein schwacher mechanischer Reiz im Bereich des Siphons führt zu einem Kiemerückzugsreflex. Ein elektrischer Reiz am Schwanz führt zu einem starken Kiemerückzugsreflex. Wird einige Male unmittelbar (ca.  $\frac{1}{4}$  Sekunde) vor dem elektrischen Schwanzreiz der mechanische Siphonreiz gegeben, so erfolgt Konditionierung: In der Folge führt die Präsentation des Siphonreizes auch ohne Schwanzelektrisierung zu deutlich höheren Kiemerückzugsreflexen

### Zusammenfassung

Die Untersuchungen an der Meeresschnecke *Aplysia* und an anderen einfachen Organismen zur neuronalen Basis des Lernens erbrachten ein überaus wichtiges Ergebnis: Lernen – und damit auch ein simples Gedächtnis – ist eine Leistung, die auf der Basis des einzelnen Neurons bzw. eines einzelnen synaptischen Systems erfolgen kann. Es bedarf dazu prinzipiell keines komplexen Zusammenspiels großer Zellpopulationen oder gar größerer Gehirnareale. Auf der Grundlage weniger membranphysiologischer



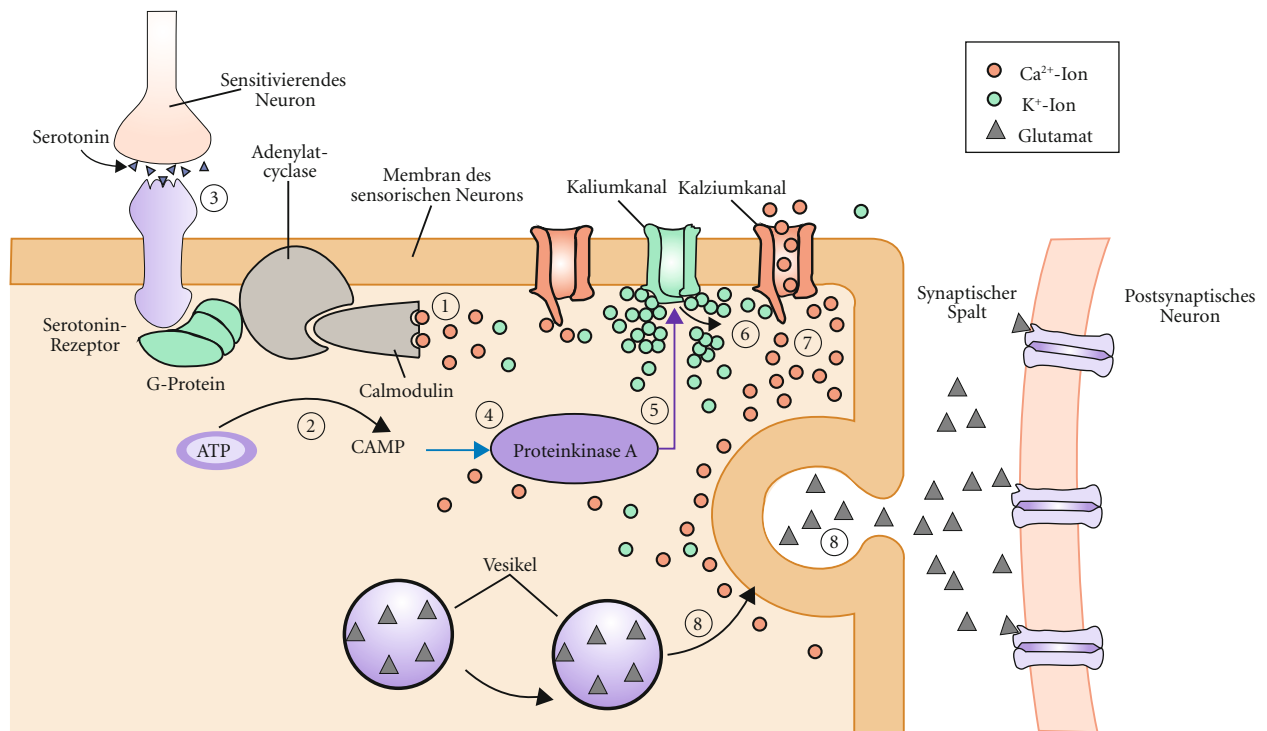
und neurochemischer Elementarprozesse kommen einfache Lernvorgänge zustande. Die hier beteiligten Membranproteine, Neurotransmitter und Enzyme sind im menschlichen Nervensystem ebenso präsent und haben als Basiselemente von Lernen und Gedächtnis eine vergleichbare funktionelle Bedeutung wie in den einfach aufgebauten Nervensystemen wirbelloser Tiere.

## 24.3 Klassische Konditionierung des Lidschlags am Säugetiermodell

Die Modellsysteme der Wirbellosen erlauben eine basale Darstellung der Neurophysiologie und Neurochemie von Lern- und Gedächtnisvorgängen. Allerdings ist das

Studium des höher entwickelten Säugetiergehirns unumgänglich, um die komplexen Prozesse, wie sie auch beim Menschen unter natürlichen Bedingungen ablaufen, modellhaft beschreiben zu können. Schließlich bedeutet die Existenz eines sehr viel weiter entwickelten Gehirns ja nicht nur einen quantitativen Zuwachs an Neuronen, sondern auch eine qualitative Veränderung (im Sinne einer Optimierung) der Informationsverarbeitungsmechanismen. Diese Veränderung besteht v.a. darin, dass auch bei einfachen Aufgaben verschiedene neuronale Systeme beteiligt sind, die unterschiedliche Aufgaben erfüllen. Der Vorteil der Verteilung von Aufgabenelementen an unterschiedliche Systeme ermöglicht erst die **Parallelverarbeitung**, die das wesentliche Arbeitsprinzip bei höheren Gehirnleistungen darstellt.

**Komplexere Abläufe bei der klassischen Konditionierung.** Hinsichtlich der klassischen Konditionierung hat man

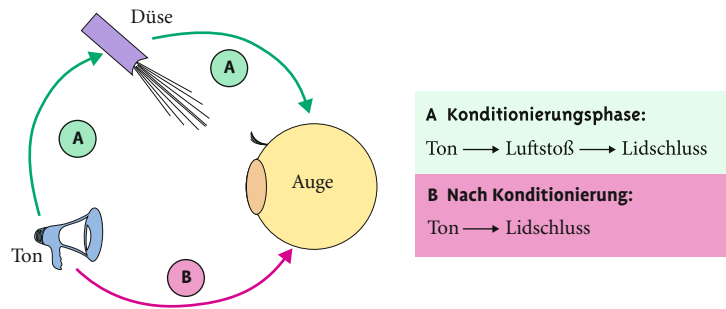


**Abbildung 24.8** Intrazelluläre Prozesse bei der Konditionierung in *Aplysia*. Die Erregung vom sensorischen Neuron (durch den CS aktiviert) ist bereits kurz vor Aktivierung des UCS-Kontakts eingelaufen. Das System ist durch den CS bereits aktiv. (1) Kalziumionen können sich an das Calmodulin anlagern, dadurch wird Calmodulin in beträchtlichem Ausmaß aktiviert. (2) Der Kalzium-Calmodulin-Komplex erleichtert als Enzym die Aktivierung von cAMP. (3) Der UCS läuft ein. Serotonin wird freigesetzt. (4) Es folgt eine erhöhte Produktion von PKA, wodurch (5) Kaliumkanäle blockiert werden. (6) Kalium bleibt länger intrazellulär anwesend. (7) Dies wiederum resultiert in verlängerten Aktionspotenzialen in der präsynaptischen Endigung und vermehrtem Kalziumstrom. (8) Dadurch können sich mehr Vesikel, die Glutamat enthalten, mit der Membran verbinden. So kann eine größere Menge an Glutamat ausgeschüttet werden

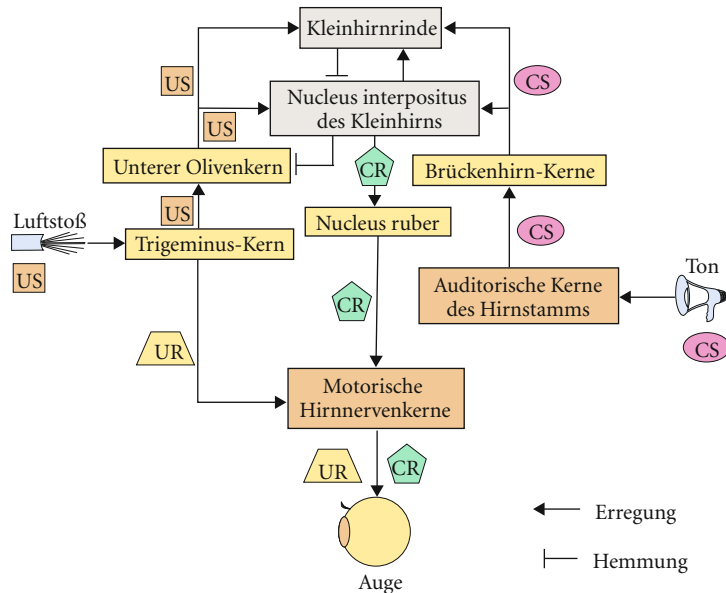
zwar Erkenntnisse darüber, welche Basisprozesse auf der Ebene simpler synaptischer Systeme ablaufen, doch wäre es voreilig, daraus zu schließen, dass dieser Lernvorgang auch bei Säugetieren stets in derart einfacher Weise – d.h. unter Beteiligung weniger Synapsen – geschieht. Dabei würde man außer Acht lassen, dass auch bei der klassischen Konditionierung eine Fülle von Randbedingungen und Vorerfahrungen eine Rolle spielt. Diese werden naturgemäß immer komplexer, je differenzierter die Interaktion der jeweiligen Spezies – aufgrund erweiterter sensorischer und motorischer Funktionen – mit seiner Umgebung ist. Insofern ist es nicht verwunderlich, dass das Studium des klassischen Konditionierens beim Säugetier (z.B. Kaninchen, Ratte, Katze) ein relativ komplexes Zusammenspiel unterschiedlicher Gehirnstrukturen zutage treten ließ. Neuere Ergebnisse zeigen, dass die hier gefundenen Ergebnisse auch über weite Strecken für den Menschen Gültigkeit haben dürften. Ein wichtiges diesbezügliches Forschungsprogramm (v.a. von Richard Thompson und seinen Mitarbeitern an der University of California vorangetrieben) galt der Untersuchung einer konditionierten Reaktion, die als solche auch beim Menschen existiert, der konditionierten Lidschlagreaktion.

**Konditionierter Lidschlagreflex.** Der Lidschlagreflex zeigt sich als Schluss des Augenlids bei einer Irritation der Oberfläche des Auges. Dieser Reflex lässt sich beim Säugetier sowie beim Menschen sehr leicht und stabil konditionieren. Als unconditionierter Reiz dient meist ein Luftstoß auf die Hornhaut des Auges (s. Abb. 24.9). Als konditionierter Reiz kann ein Ton- oder Lichtsignal eingesetzt werden.

**Beteiligung des Kleinhirns.** Der Erwerb dieses Reflexes wurde an einer Reihe von Säugetierspezies, insbesondere dem Ka-



**Abbildung 24.9** Versuchsanordnung zur Lidschlagkonditionierung. Der Lidschlagreflex zeigt sich z.B. bei mechanischer Irritation des Auges. Zur Konditionierung gibt man als unconditionierten Reiz einen Luftstoß auf das Auge. Bietet man vor dem Luftstoß einen neutralen Reiz, z.B. einen Ton, dar, so zeigt sich nach wenigen Ton-Luftstoß-Paarungen der Lidschluss bereits auf den Ton (jetzt CS)



**Abbildung 24.10** Bei der Lidschlusskonditionierung beteiligte Strukturen und Bahnen. Auf der linken Seite der Abbildung ist der Pfad für den unconditionierten Reiz (US) wiedergegeben. Einerseits geschieht über die motorischen Hirnnervenkerne die Auslösung der unconditionierten Reaktion (UR), andererseits läuft die Information zum Nucleus interpositus des Kleinhirns und zur Kleinhirnrinde. In diesen beiden Strukturen werden auf der Basis der Zuflüsse vom Ohr (CS) die Verschaltungen für die erlernte Reaktion aufgebaut. Die normalerweise hemmende Verbindung zwischen Kleinhirnrinde und Nucleus interpositus wird im Zuge der Konditionierung ihrerseits gehemmt. Dadurch kommt es über den »CR«-Pfad unter Beteiligung der motorischen Mittel- und Stammhirnkerne zur konditionierten Reaktion (CR) an der Muskulatur des Lids

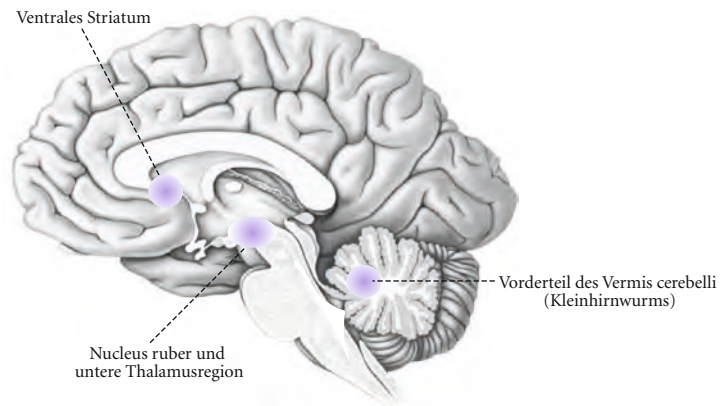
ninchen, untersucht. Hierbei wurde die Abwärtsbewegung der sog. Nickhaut studiert, die sich ähnlich dem Lid über das Auge bewegen kann. Im Zusammenhang mit diesem Lernvorgang wurde die neuronale Aktivität an vielen Neuronen in unterschiedlichen Regionen des Gehirns mittels Mikroelektrodenableitungen aufgezeichnet. Ein eher unerwartetes Ergebnis war, dass beim konditionierten Lidschlagreflex Kerngebiete des Kleinhirns von entscheidender Bedeutung sind. Während etwa die Ausschaltung des Thalamus und des Kortex – und damit auch des Hippocampus – keinen Effekt auf den eigentlichen Lernvorgang hatte, war dieser bei Kleinhirnläsionen nicht mehr möglich.

Mittlerweile sind die verschiedenen Stadien beim Erlernen des konditionierten Lidschlagreflexes beim Kaninchen weitgehend aufgeklärt. Die Information über den Luftstoß auf die Hornhaut nimmt zur reflektorischen Auslösung des Lidschlusses (unkonditionierter Reflex) den Weg über den Kern des Trigemminusnervs direkt zu den motorischen Hirnnervenkerne, die den Lidschluss ansteuern (s.Abb.24.10).

Bei diesem rein reflektorischen Geschehen konnte eine Beteiligung des Kleinhirns ausgeschlossen werden.

Die Information über den CS (Ton oder Licht) projiziert dagegen auch in das Kleinhirn, wobei sie größtenteils in den Kernen des Brückenhirns umgeschaltet wird. Von hier aus gelangen die Impulse sowohl zur Rinde des Kleinhirns als auch zum sog. Nucleus interpositus des Kleinhirns. Von besonderer Wichtigkeit ist, dass auch die Trigemminusneuronen, die Information über den Luftstoß auf die Hornhaut erhalten haben, über den unteren Olivenkern des Hirnstamms Fasern zum Nucleus interpositus und zur Kleinhirnrinde senden. In diesen beiden letztgenannten Strukturen findet offenbar die Verschaltung von UCS- und CS-Information statt. Nachdem die konditionierte Reaktion im Nucleus interpositus durch Enthemmung der Verbindung von der Kleinhirnrinde zum Nucleus interpositus ausgelöst wurde, gelangen die Impulse über den Kleinhirnstiel zum roten Kern (Nucleus ruber) und von hier zu den motorischen Hirnnervenkerne, die den Lidschlag triggern.

Die genannten Verbindungen konnten in ihrer Bedeutung für den konditionierten Lidschlagreflex in eindeutiger Weise identifiziert werden, wobei man sich



**Abbildung 24.11** Ergebnisse einer PET-Studie (Logan & Grafton, 1995) zur Lidschlusskonditionierung beim Menschen. Bei den lila markierten Bereichen zeigte sich während der Konditionierung des Lidschlagreflexes (Paarung von Ton und Luftstoß auf das Auge) eine erhöhte Stoffwechselaktivität

einer Reihe unterschiedlicher neuroanatomischer und neurophysiologischer Untersuchungsverfahren bediente. Dazu gehörten neben Mikroelektrodenableitungen auch elektrische Nervenzellstimulation sowie Ausschaltung von bestimmten Zellverbänden etwa durch pharmakologische Einwirkung oder durch Unterkühlung.

**Konditionierung beim Menschen über Kleinhirn und Nucleus ruber.** Es spricht einiges dafür, dass dieser Konditionierungsvorgang beim Menschen in ähnlicher Weise und unter Beteiligung vergleichbarer Strukturen abläuft. PET-Analysen erbrachten, dass sich auch bei der Konditionierung des Lidschlagreflexes beim Menschen eine erhöhte Aktivität u.a. im Nucleus ruber und im Kleinhirn zeigte (s.Abb.24.11). Ebenfalls für die Bedeutung des Kleinhirns bei der klassischen Konditionierung beim Menschen sprechen Befunde an Patienten mit Kleinhirnschädigungen: Hier ist etwa die Lidschlagkonditionierung nicht mehr möglich.

### Zusammenfassung

Am Säugetiergehirn konnten für die klassische Konditionierung die beteiligten Gehirnbereiche identifiziert werden: Kleinhirn, Nucleus ruber und diejenigen Hirnnervenkerne, die bei der Verarbeitung der sensorischen Information sowie der Auslösung der motorischen Reaktion beteiligt sind. Auch beim Menschen spielt das Kleinhirn für die Konditionierung motorischer Reaktionen eine wichtige Rolle.

## 24.4 Zelluläre Basis für Gedächtnis und Lernen im Hippocampus

**Hebb-Regel.** Die **Langzeitpotenzierung** (LTP, für engl. long term potentiation) synaptischer Kontakte, d.h. die längerfristige Erleichterung oder Verstärkung der Erregungsübertragung von einem Neuron auf das nächste, kann als ein neurophysiologischer Basisprozess von Lernvorgängen gelten. Die synaptische Verstärkung als Konsequenz einer wiederholten Aktivierung einer »lernfähigen« Synapse wurde bereits von Donald Hebb im Jahre 1949 postuliert. Die sog. Hebb-Regel besagt: »Wenn ein Axon der Zelle A die Zelle B erregt und wiederholt und dauerhaft zur Erzeugung von Aktionspotenzialen in Zelle B beiträgt, so resultiert dies in Wachstumsprozessen oder metabolischen Veränderungen in einer oder in beiden Zellen, die bewirken, dass die Effizienz von Zelle A in Bezug auf die Erzeugung eines Aktionspotenzials in B größer wird.« Dies besagt in anderen Worten, dass bei einer wiederholten *gemeinschaftlichen* Aktivität der Neuronen A und B die Effektivität der Erregungsübertragung von A nach B gesteigert wird.

### Forscherpersönlichkeit

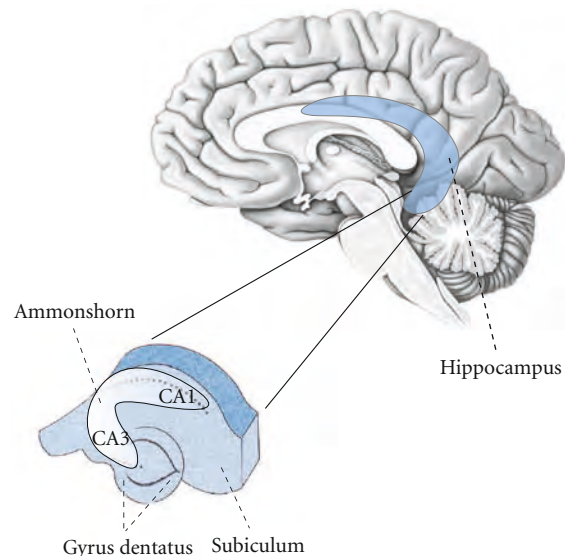
**Donald O. Hebb** (geboren 1904 in Chester, Kanada, gestorben 1985) promovierte in Psychologie an der Harvard-Universität. Seine akademische Laufbahn verbrachte er überwiegend an der McGill-Universität in Montreal. Er war einer der einflussreichsten Psychologen seiner Zeit, der v.a. die biologische Perspektive zur Erklärung psychischer Funktionen in den Vordergrund stellte. Sein wichtigstes Werk war »The Organization of Behavior« (1949), das auch wesentlich zur Verbreitung seiner Ideen bezüglich der neurophysiologischen Basis von Lernvorgängen beitrug. In seinem Lehrbuch »A Textbook of Psychology« (übersetzt in elf Sprachen) macht er deutlich, wie stark Psychologie und Neurowissenschaft aufeinander bezogen sind.

Erst in den späten 1960er-Jahren konnten erste Hinweise auf einen solchen Prozess gewonnen werden, der dann in den folgenden Jahrzehnten mit großen Forschungsanstrengungen erforscht wurde. Auch wenn der letzte Beweis noch fehlt, dass LTP auch im Gehirn des

Menschen die Grundlage aller Gedächtnis- und Lernvorgänge ist, so dürfte diese in vielen Fällen zumindest eine entscheidende Rolle spielen. Zumindest wurde mit verschiedenen Methoden nahegelegt, dass LTP auch beim Menschen vorkommt. Der direkteste Beweis bestand in der neurophysiologischen Untersuchung menschlichen Hirngewebes, das aus medizinischen Gründen dem Hippocampus entnommen werden musste.

### 24.4.1 Langzeitpotenzierung und Konditionierung von Hippocampusneuronen

Die Langzeitpotenzierung wurde besonders intensiv an Hippocampusneuronen der Ratte studiert. Der Hippocampus ist eine Struktur, die für Lern- und Gedächtnisleistungen von zentraler Bedeutung ist. Dies ist sowohl aus zahlreichen Experimenten im Tierversuch als auch durch Beobachtungen an Patienten mit Hippocampusverletzungen belegt. Von daher hat man auch seitens der Neurophysiologie das Augenmerk auf neu-



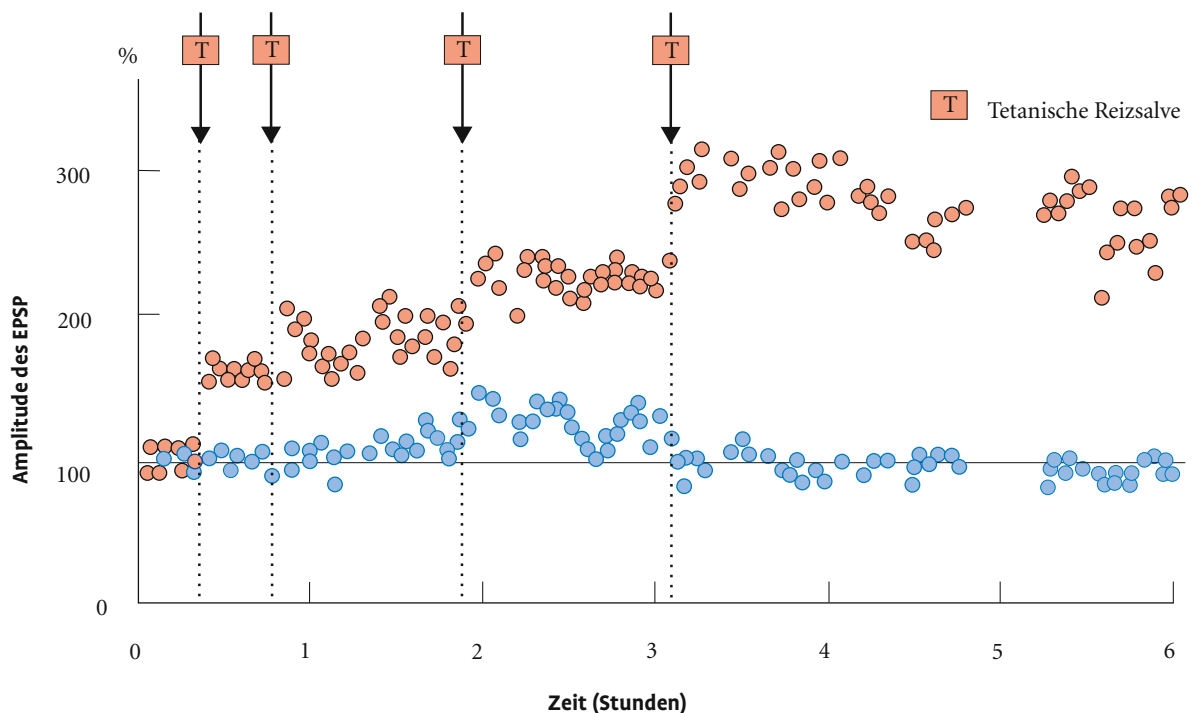
**Abbildung 24.12** Hippocampus. Der Hippocampus ist im Schläfenlappen lokalisiert. Er besteht aus Gyrus dentatus, Ammonshorn und angrenzendem Subiculum. Im unteren Bildteil ist ein Frontalschnitt durch den Hippocampus gezeigt. Im Zusammenhang mit der Langzeitpotenzierung sind v.a. Neuronen in CA1 und CA3 von Bedeutung

ronale Prozesse im Bereich des Hippocampus gerichtet, um hier möglicherweise Basisvorgänge von Lernen und Gedächtnis zu identifizieren.

**Struktur des Ammonshorns.** Der Hippocampus liegt auf der Innenseite des Schläfenlappens. Er wird nach dem Verständnis der meisten Neuroanatomen vom Gyrus dentatus, dem Ammonshorn (Cornu ammonis, CA) und dem Subiculum gebildet (s. Abb. 24.12). Im Bereich des Ammonshorns kann man verschiedene Felder zytoarchitektonischer Struktur unterscheiden. Das Feld CA1 enthält sehr viele kleine Pyramidenzellen, im Feld CA2 liegen ausschließlich besonders große Pyramidenzellen. Diese sind hier dicht gepackt, im Feld CA3 dagegen sind sie eher locker angeordnet. Noch größer werden die Abstände zwischen den Pyramidenzellen im Feld CA4. Im Zusammenhang mit Untersuchungen zum operanten Konditionieren ergaben sich v.a. bei Neuronen in CA1 und CA3 Veränderungen im Sinne einer LTP.

**LTP nach tetanischer Erregung.** Die LTP äußert sich beispielhaft in folgender Weise: Wird ein Neuron, das zur LTP fähig ist, mit einer Salve von Reizen erregt – typischerweise mit 10 bis 100 Reizen pro Sekunde für die Dauer von mindestens einer Sekunde – (»tetanische« Erregung), stellt sich **tetanische Potenzierung** ein. Dieses Neuron reagiert für längere Zeiträume sehr viel stärker auf (nichttetanische) später einlaufende Reize. Die erhöhte Reaktion spiegelt sich in der Höhe exzitatorischer postsynaptischer Potenziale (EPSP) wieder (s. Abb. 24.13). Die Dauer dieser Phase potenzierten Reaktionen hängt einerseits vom Neuronentyp ab, andererseits vom Darbietungsmodus der potenzierenden Reize. Sie kann zwischen Minuten und einigen Wochen (!) liegen.

**Voraussetzungen der LTP.** Die LTP funktioniert nur, wenn die aufeinanderfolgenden potenzierenden Impulse mit genügend hoher Geschwindigkeit einlaufen. Offenbar hat jeder Einzelimpuls eine Nachwirkung, die aller-



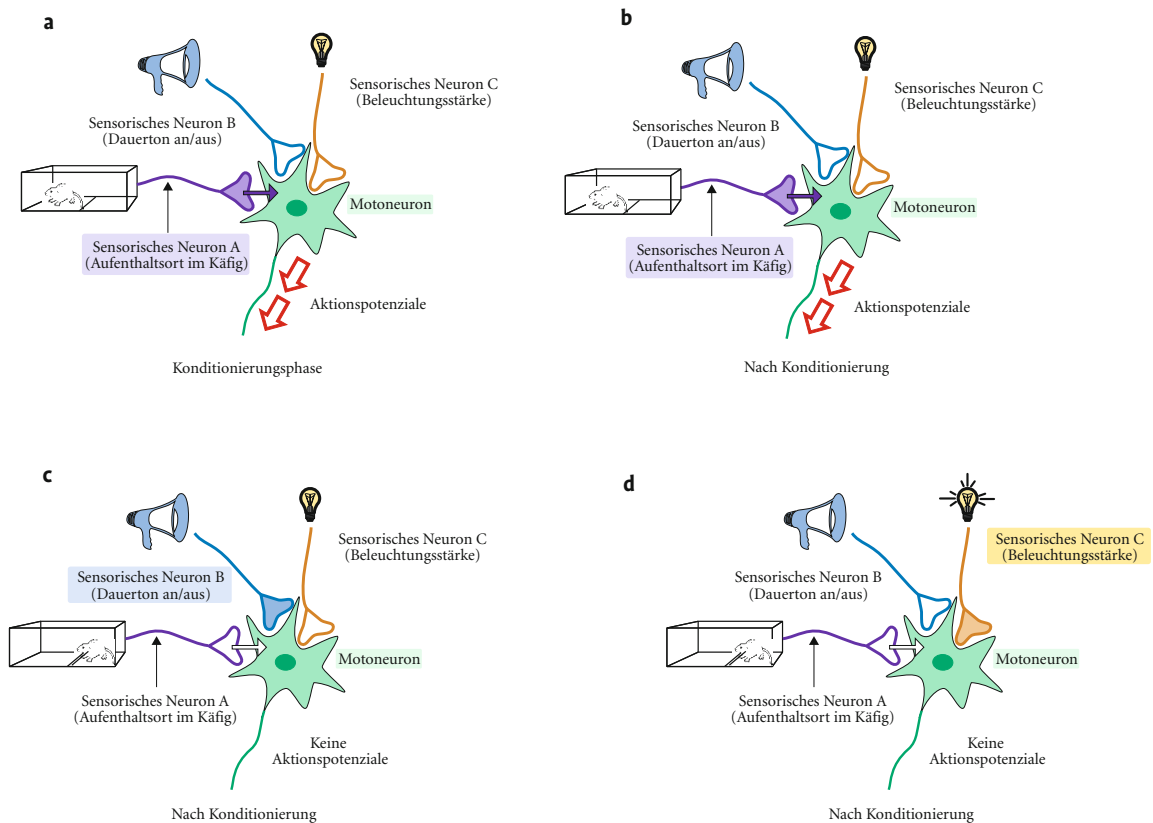
**Abbildung 24.13** Effekt der Langzeitpotenzierung auf exzitatorische postsynaptische Potenziale in einem Neuron von CA1. Zu den Zeitpunkten »T« wurde jeweils kurz tetanisch gereizt (15 Reize pro Sekunde für die Dauer von 10 Sekunden). Darauf folgte eine Reihe normaler Reize. Auf jeden dieser tetanischen Reize zeigte sich eine anhaltende Amplituden-erhöhung der postsynaptischen Potenziale (braune Kreise). Kein diesbezüglicher Effekt fand sich bei der Reizung von Leitungsbahnen außerhalb des CA1-Gebiets (blaue Kreise). Man beachte, dass es sich bei der Zeitskala auf der Abszisse um Stundenabschnitte handelt



dings nach einer kurzen Zeitspanne erloschen ist. Wenn jedoch innerhalb der Nachwirkungsphase neue Impulse einlaufen, dann kann es zu dem Prozess des Aufschaukelns kommen, der schließlich zur LTP führt. Da die LTP ein Effekt ist, der sich an der subsynaptischen Membran zeigt, ist es naheliegend, diese auf eine Eigenschaft hier lokalisierter Rezeptoren zurückzuführen. Die entscheidende Nachwirkung des potenzierenden Impulses bzw. der Impulsserie besteht in einer Depolarisation der postsynaptischen Membran. Kommt der nächste (potenzierende) Impuls bereits an, während noch dieser depolarisierte Zustand der Membran vorliegt, dann kann es zu der Potenzierung kommen.

Der Nachweis für LTP in Neuronen des Hippocampus konnte für verschiedene Tierspezies bis hin zu Primaten erbracht werden. Außerdem kann das Phänomen auch *in vitro*, also an dünnen Schichten entnommenen Gewebes von Hippocampusneuronen untersucht werden. Ebenso konnte der Effekt der LTP auch vereinzelt in anderen Strukturen wie Kleinhirn, Amygdala und Neokortex nachgewiesen werden.

Von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass die meisten dieser Neuronen spezifisch reagieren. Nur Impulse, die über diejenige Synapse einlaufen, die vorher auch die Potenzierung bewirkt hat, lösen erhöhte subsynaptische Potenziale aus (»Input-Spezifität«). In Ab-



**Abbildung 24.14** Versuchsaufbau zur Konditionierung bei unterschiedlichem Reizangebot. Eine Ratte wurde darauf konditioniert, einen bestimmten Platz im Käfig aufzusuchen (sog. »Platzkonditionierung«), um dort (vermittelt über das Motoneuron) einen Hebel zu bedienen, der eine Futterportion freigibt. Die Information über den Aufenthaltsort werde über das sensorische Neuron A mit dem Motoneuron, das den Hebeldruck steuert, verschaltet (a). Es seien nun noch zwei andere Reizquellen vorhanden: eine Geräuschquelle und eine Lampe. Die diesbezüglichen Informationen können über die sensorischen Neurone B bzw. C ebenfalls auf das Motoneuron einwirken. Allerdings kommt es nach der Konditionierung mit Ton oder Licht nur dann im Motoneuron zu Aktionspotenzialen, wenn der Kontakt zwischen dem Neuron A und dem Motoneuron aktiv ist (b). In den Fällen, in denen die Neurone B oder C (c und d) aktiv sind, A jedoch inaktiv ist, weil sich die Ratte in dem anderen Käfigteil befindet, stellt sich an diesem Motoneuron keine Erregung ein, d.h., die Ratte geht nicht zum Hebel, um diesen zu drücken.

bildung 24.14 ist als Beispiel der Fall dargestellt, dass eine Ratte darauf konditioniert wurde, immer einen bestimmten Platz im Käfig aufzusuchen, um dort für Hebeldrücken mit Futter belohnt zu werden.

**Verknüpfen von verschiedenen Signalen.** Besonders interessant ist der weitere Sachverhalt, dass für bestimmte Hippocampusneuronen, bei denen LTP möglich, also ein »Gedächtnis« vorhanden ist, auch assoziatives Verknüpfen von Signalen aus zwei verschiedenen Quellen möglich ist (»Assoziativität«). Bei diesen Neuronen kann ein einzelner synaptischer Kontakt X, der mit einer Reizsalve repetitiv aktiviert wurde, keine LTP auslösen. Wenn jedoch ein weiterer Kontakt Y gleichzeitig oder kurz danach tetanisch aktiviert wird, so kommt es an X zu einer LTP. Wenn man sich vorstellt, dass über Kontakt X die Information über das Auftreten des CS, über »Y« das Auftreten des UCS an das Zielneuron weitergegeben wird, hat man damit die Basis für klassisches Konditionieren.

**Erklärung: der NMDA-Rezeptor.** Der NMDA-Rezeptor, der in Hippocampusneuronen in großer Konzentration insbesondere im Feld CA1 nachweisbar ist, besitzt Eigenschaften, die dieses spezifische Membranverhalten erklären können. (Dieser Rezeptortyp wurde schon im Kapitel über Drogen im Zusammenhang mit der Alkoholabhängigkeit kurz behandelt; s. Abschn. 22.3.3. Seine wichtigsten Eigenschaften sollen hier zur Erleichterung des Verständnisses wiederholt werden.) Er wirkt quasi als **Koinzidenzdetektor** für das Auftreten von CS und UCS. Der Nachweis, dass der NMDA-Rezeptor von entscheidender Bedeutung für Lernvorgänge in CA1-Neuronen ist, konnte z.B. durch selektive Blockade dieses Rezeptors erbracht werden. In Anwesenheit eines NMDA-Antagonisten findet keine LTP mehr statt. Allerdings bleibt LTP erhalten, wenn sie vor Zugabe des NMDA-Antagonisten initiiert wurde.

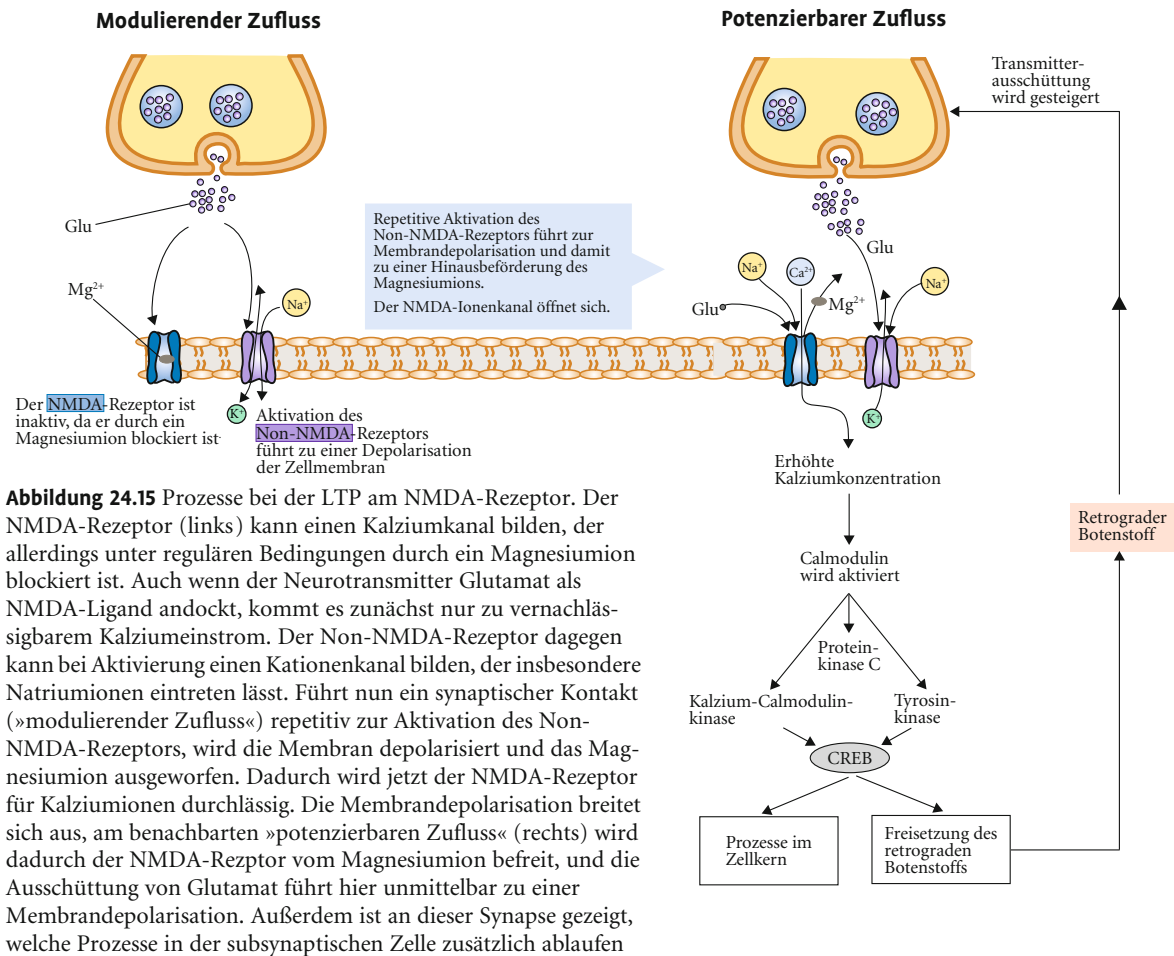
Im Folgenden soll der Mechanismus der LTP und der Konditionierung am NMDA-Rezeptor erläutert werden (s. Abb. 24.15). Dieser Rezeptortyp wird am längsten erforscht und die diesbezüglichen Kenntnisse sind am weitesten fortgeschritten, wenn auch sicher noch nicht vollständig. Bei der synaptischen Übertragung in diesem System ist Glutamat der Neurotransmitter. Es zeigte sich, dass bei zahlreichen Neuronen eine Auslösung von LTP nur möglich ist, wenn mehrere Axone, die auf ein Zielneuron konvergieren, gleichzeitig feuern. Es muss also Kooperation verschiedener Nervenzellen herrschen.

Der NMDA-Rezeptor stellt einen Kalziumkanal dar, dessen Durchtritt allerdings unter regulären Bedingungen durch ein Magnesiumion behindert wird. Das heißt, selbst wenn der Neurotransmitter Glutamat als NMDA-Ligand andockt, kommt es zunächst nur zu vernachlässigbarem Kalziumeinstrom.

Wird der den Rezeptor umgebende Membranabschnitt aufgrund der Einwirkung anderer Kontakte (s.u.) depolarisiert, d.h. zu positiveren Werten verschoben, so führt das zu einer Abstoßung des (ebenfalls positiven) Magnesiumions, das infolgedessen den Kanal verlässt und ihn damit freigibt. Der NMDA-Rezeptor stellt demnach einen Ionenkanal dar, der sowohl liganden- als auch spannungsgesteuert ist. Ist der Kanal geöffnet, können bei Andocken von Glutamat Kalziumionen in hoher Konzentration durch den Kanal ins Zellinnere eintreten.

**Ablauf der Potenzierung.** Wie kommt die Membrandepolarisation zustande? Für die LTP im betrachteten Membranbereich spielt ein zweiter Typ von Glutamatrezeptor, der sog. **Non-NMDA-** oder auch **AMPA-Rezeptor**, eine entscheidende Rolle (AMPA steht für  $\alpha$ -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure – ein Stoff, der diesen Rezeptor ebenfalls aktivieren kann). Der Non-NMDA-Rezeptor kann bei Aktivierung einen Kationenkanal bilden, der v.a. Natriumionen eintreten lässt (in geringerem Maße kann Kalium ausströmen). Er liegt i. Allg. in hoher Dichte in der Umgebung des NMDA-Rezeptors vor und kann sich auch im subsynaptischen Bereich eines benachbarten Kontakts (s. »modulierender Zufluss« in Abb. 24.15) befinden. Hier ist ein NMDA-Rezeptor zu einem Non-NMDA-Rezeptor hinreichend eng benachbart. Durch die Wirkung von Glutamat am Non-NMDA-Rezeptor erfolgt eine Depolarisation der postsynaptischen Membran (u.U. bis hin zu einem Aktionspotenzial). Für eine hinreichend hohe Membrandepolarisation ist allerdings repetitive Reizung notwendig. Nur dann kann sich das Membranpotenzial weit genug aufschaukeln und sich ausbreiten, was zu folgendem Ablauf führt:

- ▶ Das Magnesiumion eines NMDA-Rezeptors wird infolge der Membrandepolarisation (elektrische Abstoßung) aus dem Kanal des NMDA-Rezeptors ausgeworfen und gibt den Ionenkanal frei.
- ▶ Wenn jetzt eine Erregung in eine benachbarte Präsynapse (gegenüber dem vom Magnesiumion befreiten NMDA-Rezeptor) einläuft (»potenzierbarer Zufluss« in Abb. 24.15) und das ausgeschüttete Glut-



amat andockt, ist hier unmittelbar eine Kanalöffnung möglich.

- ▶ Nun können hier bei jedem einlaufenden Impuls Kalziumionen durch die NMDA-Kanäle einströmen und es ergibt sich ein kaskadenartiges Ansteigen der Membranspannung.
- ▶ Dies wiederum führt zu besseren Bedingungen für das Öffnen weiterer spannungsabhängiger Kalziumkanäle in den NMDA-Rezeptoren.
- ▶ Es stellt sich ein Aufschaukelungsprozess ein (Potenzierung).

Es kommt also zur »Assoziation« zweier Ereignisse an zwei verschiedenen Zellen (s. Abb. 24.15):

- (1) Durch die Wirkung des »modulierenden« Zuflusses ergibt sich an der subsynaptischen Membran der Zielzelle als günstige Bedingung für den potenzierbaren Zufluss eine Depolarisation.

- (2) Das Einlaufen einer Erregung in dem »potenzierbaren Zufluss« führt zur Transmitterausschüttung und hat jetzt hier einen Kalziumeinstrom zur Folge. Beides zusammen bringt einen sehr viel stärkeren Effekt als ein alleiniger Impuls am »potenzierbaren Zufluss« (der i. Allg. ohne subsynaptische Konsequenz bleibt). Demnach liegt hier ein Basisprozess für die oben angesprochene Assoziativität im Verhalten von bestimmten Hippocampusneuronen vor. Dies wiederum ist die Grundlage der klassischen Konditionierung.

**Ursachen für längerfristige Potenzierung.** Wie kommt es jetzt zu einer Potenzierung, die über nur kurzzeitige Veränderungen der Membraneigenschaften hinausgeht? Mögliche Ursache für eine *mäßige* Verlängerung der LTP können sowohl präsynaptische als auch postsynaptische Veränderungen sein. Präsynaptisch verursachte Potenzierung würde beinhalten, dass im Zuge einer teta-

nischen Reizung bei neuerlichen Aktionspotenzialen mehr Neurotransmitter ausgeschüttet werden als zuvor. Dieses Phänomen konnte tatsächlich nachgewiesen werden. Es stellte sich heraus, dass hier ein **retrograder Botenstoff** im Spiel ist, der von der postsynaptischen Membran freigesetzt wird und in die präsynaptische Endigung eindringen kann. Dieser Botenstoff führt dann über Second-Messenger-Prozesse in der präsynaptischen Endigung zu einer längerfristigen Steigerung der Glutamausschüttung. Als derartige retrograde Messenger wurden die beiden gasförmigen Moleküle Stickstoffmonoxid und Kohlenstoffmonoxid identifiziert.

**Zunahme von Non-NMDA-Rezeptoren und neue Synapsen.** Postsynaptische Potenzierung kann ebenfalls zustande kommen, indem die Sensibilität der Rezeptoren ansteigt bzw. deren Zahl zunimmt. Man geht heute davon aus, dass bei der LTP tatsächlich prä- und postsynaptische Veränderungen involviert sind. So konnte an der postsynaptischen Membran gezeigt werden, dass im Zuge der LTP die Zahl der Non-NMDA-Rezeptoren zunimmt.

Zur Erklärung synaptischer Plastizität, die über Tage und Wochen anhält, sind Prozesse im Zellkern von entscheidender Bedeutung. Diese stoßen die Expressierung von Proteinen an, die Umbauprozesse in der Zell-

struktur einleiten und damit zu stabilen morphologischen Veränderungen, etwa zu neuen synaptischen Kontakten, führen.

#### 24.4.2 Subsynaptische Einzelprozesse für morphologische Veränderungen

Durch den Kalziueinstrom in die NMDA-Rezeptoren werden einige Enzyme aktiviert, die eine Phosphorylierung fördern (s. Abb. 24.15 und 24.16). Durch Phosphorylierung können die chemischen Eigenschaften vieler Proteine verändert werden, meist in dem Sinne, dass ihre Reaktionsfreudigkeit erhöht wird. Zahlreiche Neuronen enthalten als Enzyme Proteinkinasen – z.B. die Proteinkinase A (PKA), die Proteinkinase C (PKC) und die Calmodulinkinase (CaM-Kinase). Alle diese scheinen für die LTP von Bedeutung zu sein, da ihre selektive Blockade LTP verhindern kann. Die CaM-Kinase vermag AMPA-Rezeptoren durch Phosphorylierung zu aktivieren und darüber hinaus – was sehr bedeutend ist – den vermehrten Einbau von AMPA-Rezeptoren in die Membran anzuregen. Für die CaM-Kinase gilt, dass diese in ihrem aktivierten Zustand bleibt, sobald sie einmal durch Kalziumionen angeregt wurde. Nur durch die Anwesen-

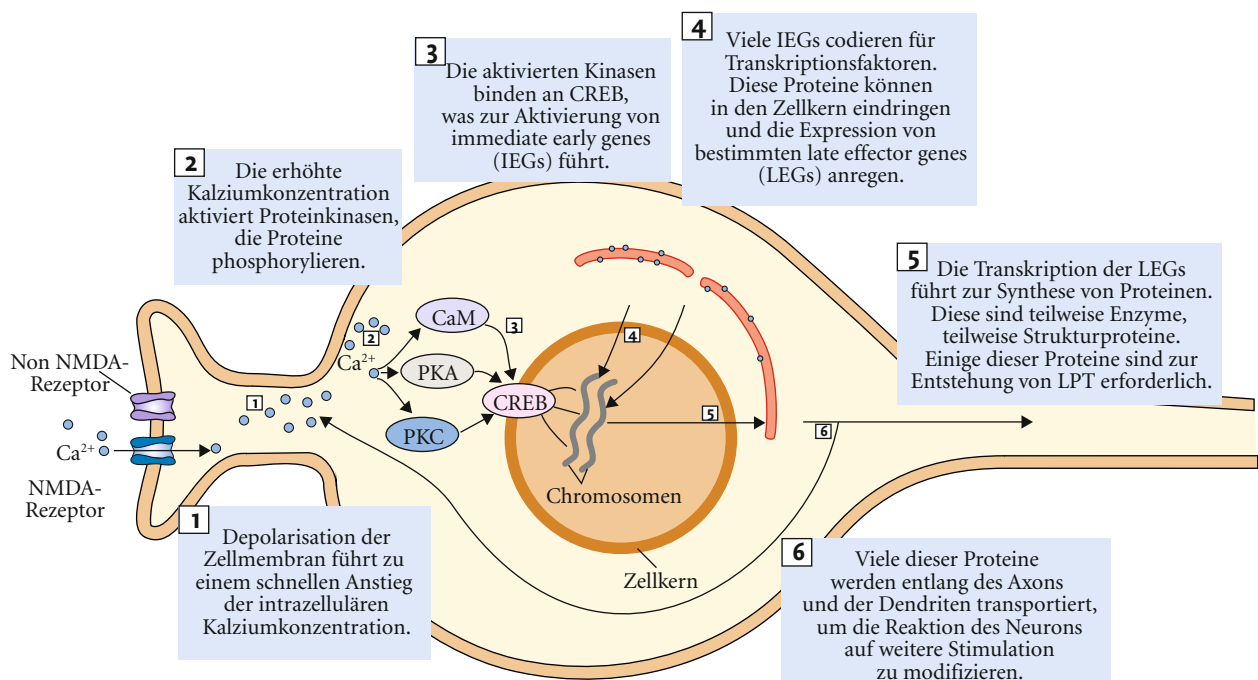


Abbildung 24.16 Neurochemische Kaskade bei LTP

heit anderer spezifischer Enzyme kann CaM wieder in den inaktiven Zustand zurückgeführt werden. Hier herrscht offenbar eine lang anhaltende Veränderung in einem bestimmten Enzym vor, die ein Basisprozess für LTP sein dürfte. Tatsächlich konnte gezeigt werden, dass die Hemmung der CaM die Bildung von intermediärem Gedächtnis behindert. Das Langzeitgedächtnis dagegen wird durch die Hemmung der PKC blockiert.

### Übersicht

Von den genannten Proteinkinasen wird neben der Phosphorylierung von Proteinen auch die Proteinsynthese angestoßen.

- ▶ Eine Untereinheit der PKA, die sog. katalytische Untereinheit (catalytic subunit) kann in den Zellkern eindringen.
- ▶ Hier wird ein Protein aktiviert, dem eine Schlüsselrolle zukommt: das cAMP Response Element Binding Protein (CREB).
- ▶ Wird CREB aktiviert, so folgt darauf eine Zunahme weiterer sog. »immediate early genes« (IEG).
- ▶ Diese wiederum können für weitere Transkriptionsfaktoren codieren.
- ▶ Diese Transkriptionsfaktoren können – u.a. durch die Steuerung der Exprimierung anderer Gene – die Bildung bestimmter Proteine auslösen, die für Wachstum bzw. Differenzierung von Nervenzellen entscheidend sind.
- ▶ IEG können den Zellkern verlassen, im Zytoplasma weitere Transkriptionsfaktoren aktivieren, die dann wieder in den Zellkern eindringen. Hier wirken sie auf die Exprimierung bestimmter sog. »late effector genes« (LEG) ein. Diese wiederum steuern die Synthese von anderen Proteinen sowie Enzymen, denen eine Bedeutung bei der Strukturbildung von Zellen zukommt.

Die Vorgänge sind hier nur in ihren elementaren Grundzügen dargestellt. Die Details sind weitaus komplexer; so kennt man sowohl bei der Drosophila als auch bei Säugtieren zahlreiche Varianten des CREB, deren Bedeutung für Lernvorgänge bisher nur ansatzweise bekannt ist.

### 24.4.3 Langzeitdepression

Neben der LTP konnte auch das Phänomen der Langzeitdepression (LTD) nachgewiesen werden. Auch dieser Prozess dürfte eine Rolle bei der Gedächtnisbildung

spielen. LTD äußert sich als eine lang anhaltende Abschwächung in der Amplitude subsynaptischer Membranpotenziale. Sie zeigt sich meist bei relativ niedrig-frequenter Impulsfolge in der präsynaptischen Endigung. Der Prozess der LTD hängt ebenfalls mit dem NMDA-Rezeptor zusammen, und zwar auch hier mit der Konzentration der Kalziumionen. Während eine sehr hohe Kalziumionenkonzentration eine LTP auf dem Wege der Aktivierung von Proteinkinasen auslöst, führt eine niedrige Konzentration von Kalziumionen zum entgegengesetzten Ergebnis. Es werden u.a. Enzyme (Proteinphosphatasen) aktiviert, die einen Effekt haben, der demjenigen der Proteinkinasen entgegengesetzt ist: Die Entfernung von Phosphatgruppen aus Proteinmolekülen wird angeregt.

Die im Vorangegangenen geschilderten Ergebnisse bilden nur einen kleinen Ausschnitt dessen, was über die neuronalen Prozesse im Zusammenhang mit Lernen und Gedächtnis bekannt ist. In Zellen anderer Gehirnregionen spielt bei Lern- und Gedächtnisvorgängen eine Reihe anderer Rezeptormoleküle, zwischengeschalteter Ionen und Enzyme sowie verschiedener genetischer Faktoren eine wichtige Rolle. Doch wenn auch die involvierten Substanzen und molekularen Mechanismen durchaus variieren können, so bleibt als Hauptbefund festzuhalten, dass bei Lern- und Gedächtnisvorgängen sowie deren Konsolidierung stets die folgenden Schritte durchlaufen werden:

- ▶ neuronaler Impuls
- ▶ Ioneneinstrom in die subsynaptische Membran
- ▶ Aktivierung von Enzymen
- ▶ Umbau von Proteinen
- ▶ kurz- und längerfristig wirkende genetische Prozesse
- ▶ Wachstum bzw. Degeneration von Zellbereichen

### Zusammenfassung

Im Hippocampus konnte ein Modellsystem zur Beschreibung der klassischen Konditionierung auf zellulärer Ebene identifiziert werden. Dieses arbeitet unter wesentlicher Beteiligung der glutamatergen NMDA- und Non-NMDA-Rezeptoren. An diesem Modell zeigt sich Langzeitpotenzierung (LTP), wenn etwa die Zuflüsse über zwei benachbarte Synapsen zeitgleich aktiv sind (Assoziation). LTP über Zeiträume von Tagen und Wochen ist erklärbar über morphologische Umbauprozesse. Diese werden zunächst von der stark erhöhten intrazellulären Kalziumkonzentration angestoßen, die ihrerseits dann



eine Kaskade von enzymatischen und genetischen Prozessen nach sich zieht, an deren Ende die Synthese von zellstrukturbildenden Proteinen steht.

## 24.5 Neuronale Basis des operanten Konditionierens

Während man für die klassische Konditionierung sowohl Modellsysteme auf zellulärer Ebene als auch zerebrale Wirkungsgefüge identifizieren konnte, ist dies für die operante Konditionierung bisher nur ansatzweise gelungen. Man kann zwar gut begründete Aussagen über die Bedeutung einzelner Neurotransmitter machen (z.B. Dopamin) sowie Gehirnstrukturen angeben, die bei der operanten Konditionierung eine Rolle spielen, eine umfassende und konsistente Beschreibung der Zusammenhänge, insbesondere auf molekularer Ebene, ist aber noch nicht möglich. Es gibt allerdings Hinweise, z.B. aus Studien an der Drosophila, dass Teilprozesse beim operanten Konditionieren denen beim klassischen Konditionieren verwandt sind. So spielt offenbar auch hier das cAMP Response Element Binding Protein (**CREB**) eine entscheidende Rolle.

### 24.5.1 Zelluläre Grundlagen des operanten Konditionierens

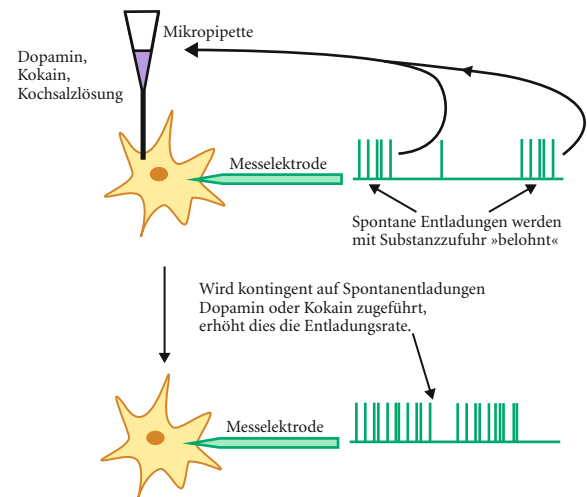
Ähnlich dem klassischen Konditionieren erfordert auch das operante Konditionieren, dass sich zwischen den Nervenzellen, die beim Konditionierungsprozess beteiligt sind, eine dauerhafte Festigung der Verbindungen ergibt. Die Verhältnisse sind beim operanten Konditionieren insofern komplizierter, als diese Kräftigung von Verbindungen nur vorstattgehen kann, wenn ein Verstärkungssystem eingeschaltet ist. Während beim klassischen Konditionieren nur zwei Elemente zum Zustandekommen der konditionierten Reaktion nötig sind, werden beim operanten Konditionieren drei Elemente benötigt: ein (diskriminativer) sensorischer Reiz, ein motorischer Akt und ein verstärkender Reiz. Es muss also letzten Endes erklärt werden, wie das Zusammenspiel zwischen der Sequenz sensorischer Reiz – motorische Reaktion und einem belohnenden System, das die Reaktion verstärkt, aussehen kann.

Beispiel: Wie ist es zu erklären, dass der Anblick einer Taste (1), deren Bedienung zur Futterabgabe führt, die

Tendenz zum Hebeldrücken (2) erhöht, wenn ein Lern-durchgang vorausgegangen ist? Vor dem Lernvorgang war diese Reiz-Reaktions-Verknüpfung (1) → (2) nicht vorhanden. Welcher Mechanismus sorgt also dafür, dass der synaptische Kontakt zwischen dem sensorischen und dem motorischen Neuron modifiziert wird?

**Dopaminwirkung in CA1 des Hippocampus.** Es konnten tatsächlich Modellsysteme identifiziert werden, auf deren Basis sich ein solcher Verstärkungsprozess verstehen lässt. Ein solches System befindet sich im Hippocampus, und zwar bevorzugt wiederum im Bereich CA1 (s.Abb.24.12). Hier wurden im Experiment Neuronen folgendermaßen »belohnt«: **Spontanentladungen** eines Neurons werden mittels einer Mikroelektrode registriert und mit einer in dasselbe Neuron eingebrachten Mikropipette können bestimmte Substanzen in das Zellinnere transportiert werden (s.Abb.24.17). Das »operante Konditionieren« sieht in diesem Fall so aus, dass jedes Mal auf eine spontane Entladungssalve des Neurons eine Infusion folgt, quasi als »Belohnung« für die Aktivität des Neurons. Die Infusion kann entweder Dopamin, Kokain oder Salzlösung enthalten.

In einer Kontrollbedingung finden ebenfalls Infusionen statt, diese sind jedoch nicht kontingent auf die spontanen Entladungen des Neurons, sondern erfolgen



**Abbildung 24.17** Verstärkung durch Dopaminmikrodialyse. Beim »operanten Konditionieren« einer einzelnen Zelle in CA1 erfolgt auf eine spontane Entladungssalve eine Infusion, quasi als »Belohnung« für die Aktivität. Die Infusion kann entweder Dopamin, Kokain oder Salzlösung enthalten. Nur bei Dopamin und Kokain erhöht sich die Spontanentladungsrate

zufällig. Es ergab sich eine Zunahme der Entladungssalven nur in den Fällen, in denen Dopamin oder Kokain gegeben wird, und zwar kontingent auf die spontanen Salven. Kein solcher Effekt ist beobachtbar bei nichtkontingenter Applikation bzw. bei der Verabreichung von Salzlösung. Mit diesen Studien kann zwar noch keine Effektivitätssteigerung synaptischer Kontakte belegt werden, jedoch wird deutlich, dass Neuronen ihr »Verhalten« ändern können, wenn ihre Umgebung in kontingenter Weise auf »spontanes« Verhalten reagiert.

#### Keine Reiz-Reaktions-Verstärkung bei Dopaminblockade.

Ein wichtiges Ergebnis zur Bedeutung des Dopamins für Verstärkungsprozesse besteht darin, dass sich bei Blockade von Dopaminrezeptoren auch die Verstärkerwirkung unterbinden lässt.

Es wurde folgendes Experiment durchgeführt: Ein Tier, z. B. eine Ratte, erhält sein Futter immer in einem von zwei Käfigen, die durch einen Gang miteinander verbunden sind. Man trainiert das Tier etwa eine Woche lang, indem man es immer in den linken Käfig setzt, wo es dann Futter erhält. Setzt man es danach in den rechten Käfig, so wird es später immer in den linken Käfig gehen, wenn es hungrig ist. Man nennt dieses Verhalten eine konditionierte »Platzpräferenz« (place preference).

Vor dem Training teilte man die Tiere in zwei Gruppen. Gruppe A erhielt eine Woche lang stets vor der Platzierung im linken Käfig eine Injektion von Haloperidol, einem Dopaminrezeptoren-Blocker (s. auch Abschn. 21.1.6). Die Tiere der Gruppe B erhielten stattdessen eine Injektion mit einer (unwirksamen) Kochsalzlösung. Es zeigte sich, dass die Ratten aus Gruppe A keine Platzpräferenz entwickelten. Wenn sie den Käfig frei wählen konnten, ergab sich keine Bevorzugung für den linken Käfig. Bei den Tieren der Gruppe B hatte sich erwartungsgemäß die Platzpräferenz entwickelt: Sie suchten, wenn sie hungrig waren, immer den linken Käfig auf. Man konnte durch weitere Experimente ausschließen, dass es sich um eine unspezifische Blockade der rein motorischen Verhaltensanteile handelt: Die isolierte motorische Reaktion ist durchaus noch auslösbar, z. B. das Trinken von Zuckerlösung bzw. die Bedienung des Hebels, der die Zuckerlösung freigibt. Ebenso ist belegt, dass es sich hier um keine Gedächtnisstörungen handelt. Das Defizit liegt tatsächlich in der Reiz-Reaktions-Verbindung.

## 24.5.2 Belohnungssysteme im Gehirn

Seit den Untersuchungen von James Olds und Peter Milner aus dem Jahr 1954 (s. Abschn. 22.2.1) und einer Vielzahl nachfolgender Untersuchungen weiß man, dass es sog. Belohnungssysteme im Gehirn gibt. Implantiert man in eine Region, die zu einem solchen System gehört, eine Mikroelektrode und gibt dem Versuchstier die Möglichkeit, den elektrischen Strom zur Elektrode selbst durch Hebeldruck zu steuern, so beobachtet man, dass die Tiere mit hoher Wiederholungsfrequenz die Taste betätigen, um das entsprechende Gehirngebiet zu reizen. Man nennt diese Selbstreizungsprozedur »intrakranielle Selbststimulation« (ICSS). Mittlerweile konnte eine Reihe von Orten im Gehirn identifiziert werden, wo dieser Effekt der freiwilligen Selbstreizung funktioniert.

### Übersicht

#### Intrakranielle Selbstreizung

Intrakranielle Selbstreizung zeigt sich bei Implantation der Reizelektrode in folgenden Gebieten:

- ▶ präfrontaler Kortex
- ▶ Nucleus accumbens
- ▶ Nucleus caudatus
- ▶ Putamen
- ▶ Thalamuskern (bestimmte Kerngebiete)
- ▶ Amygdala
- ▶ Locus coeruleus
- ▶ mediales Vorderhirnbündel (medial forebrain bundle, MFB)

Das MFB besteht aus einer Vielzahl von Fasern, die v. a. aus der Formatio reticularis im Bereich des Mittelhirns (daher »medial«) zu Strukturen des Vorderhirns laufen, etwa dem Hippocampus, der Amygdala und dem Septum. Hierbei werden auch Bereiche des Hypothalamus berührt. Im MFB finden sich überwiegend dopaminerge und noradrenerge Fasern. Insbesondere die dopaminergen Fasern dürften die verstärkenden Effekte bei einer Stimulation des medialen Vorderhirnbündels vermitteln.

**Drei dopaminerge Verbindungspfade.** Von besonderer Bedeutung für Verstärkungsprozesse sind drei dopaminerge Verbindungspfade im Gehirn.

- (1) Das **nigrostriatale System**: Es nimmt seinen Ausgangspunkt in der Substantia nigra, genauer gesagt in deren Pars compacta, und zieht zum Striatum,

bestehend aus Nucleus caudatus und Putamen. Neben seiner Bedeutung für Verstärkungsprozesse besitzt dieses System hohe Relevanz für die Bewegungssteuerung.

- (2) Das **mesolimbische System**: Ausgangspunkt ist das ventrale Tegmentum des Mittelhirns (ventrales tegmentales Areal, VTA). Es projiziert zur Amygdala, dem Hippocampus, dem Nucleus accumbens und zu lateral gelegenen Gebieten des Septums. Die Fasern verlaufen teilweise durch das mediale Vorderhirnbündel. Der Nucleus accumbens befindet sich im basalen Vorderhirn und grenzt unmittelbar an das Septum an.
- (3) Das **mesokortikale System**: Es nimmt seinen Ausgang ebenfalls von der VTA und projiziert in zahlreiche limbische Strukturen und weitgestreut in den Frontal-, Parietal- und Temporallappen.

**Im Mittelpunkt: das VTA.** Von besonderer Bedeutung für den Verstärkungsprozess scheint das VTA zu sein. Hier befinden sich die Zellkörper dopaminergener Neuronen, die ins mesolimbische und mesokortikale System projizieren. Leitet man von diesen Neuronen die elektrische Aktivität ab, so zeigt sich, dass einige von ihnen selektiv ihre Feuerungsrate auf Reize erhöhen, wenn ein positives Ereignis (z.B. Darbietung von Futter) angekündigt wird. In dem Moment, in dem also ein vorher neutraler Reiz, der bisher keine Aktivität in diesen Neuronen auslöste, zu einem Signalreiz für positive Konsequenzen wird, werden diese Neuronen aktiv.

#### Zusammenfassung

Beim operanten Konditionieren spielen dopaminerge Strukturen des Gehirns eine Schlüsselrolle. Die drei wichtigsten dopaminergen Systeme sind: das nigrostriatale System, das mesolimbische System und das mesokortikale System.

## 24.6 Gedächtnisleistungen und Gehirnstrukturen

### 24.6.1 Verschiedene Gedächtnistypen

Die biopsychologischen Theorien zum Ablauf von Gedächtnisprozessen und zu den verschiedenen Teilaspekten der Gedächtnisleistung beim Menschen wurden in der Vergangenheit überwiegend auf der Basis von neu-

ropsychologischen Beobachtungen erarbeitet. Durch sorgfältiges Testen von Patienten mit relativ gut beschriebenen Läsionen des Gehirns konnten oft sehr spezifische Leistungsminderungen identifiziert werden. Daraus konnte man folgern, dass bestimmte Leistungen des Gedächtnisses sich offenbar in einzelnen, gut abgrenzbaren Bereichen des Gehirns abspielen. Dies wiederum impliziert, dass es kein einzelnes großes »Gedächtnissystem« in unserem Gehirn gibt, sondern dass bestimmte Teilleistungen in oft weit auseinanderliegenden – allerdings untereinander stark vernetzten – Strukturen erfüllt werden.

Wenn man das Funktionieren des Gedächtnisses in systematischer Weise betrachten will, so bieten sich hierzu zweierlei Dimensionen an: einerseits die zeitliche Dimension (»Wie lange wird etwas behalten?«), andererseits die inhaltliche Orientierung (»Was wird gespeichert?«). Wie wir sehen werden, lassen sich für beide Verarbeitungsebenen jeweils spezialisierte Bereiche des Gehirns identifizieren, die hier Teilaufgaben zu übernehmen scheinen. Allerdings ist man von einer vollständigen und schlüssigen Zuordnung von Gedächtnisleistungen zu Gehirnstrukturen noch sehr weit entfernt. Dabei ist ohnehin fraglich, ob einer streng lokalisationsistischen Betrachtungsweise nicht Grenzen gesetzt sind, da das Gehirn aufgrund des eben erwähnten hohen und weiträumigen Vernetzungsgrads nur bedingt eine präzise Zuordnung von Funktionen zu Orten zulässt.

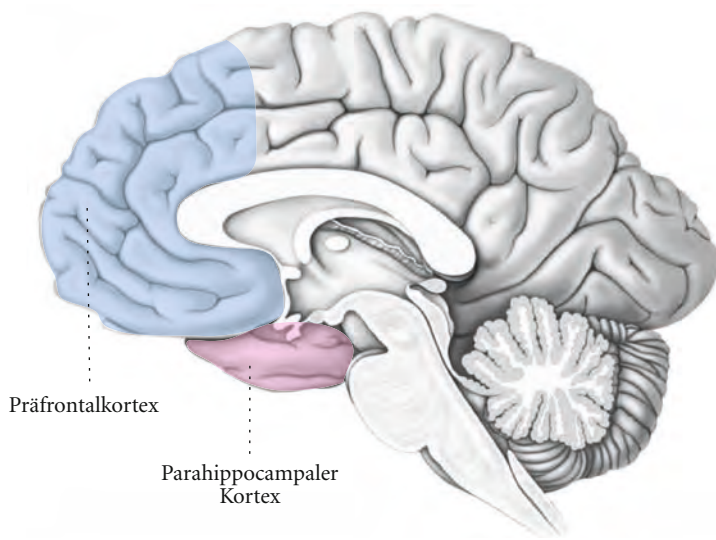
### 24.6.2 Zeitliche Dimension des Gedächtnisses

Man kann aufgrund der Dauer des Behaltens von Gedächtnisinhalten ein Stufenmodell der Gedächtnisprozesse aufstellen:

- (1) Ein sensorischer Speicher, von dem aus – unter geeigneten Bedingungen – die Information in
- (2) das Kurzzeitgedächtnis gelangt, um schließlich wiederum beim Vorliegen günstiger Randbedingungen in
- (3) das Langzeitgedächtnis übertragen zu werden.

#### Sensorisches Gedächtnis und Encodierung

Unter **Encodierung** versteht man die erste mentale Repräsentation eines Reizes, nachdem er von einem Sinnesorgan registriert wurde. Der erste Schritt bei der Encodierung besteht darin, dass die sensorische Information für extrem kurze Zeit – meist weniger als eine Sekunde – im sensorischen Speicher abgelegt wird, um



**Abbildung 24.18** Gehirngebiete, die beim Encodierungsprozess aktiv sind

dann entweder ins Kurzzeitgedächtnis zu gelangen oder zu verblasen. Handelt es sich um visuelle Reize, so spricht man in diesem Zusammenhang vom **ikonischen Gedächtnis**, bei akustischen Reizen nennt man es **echoisches Gedächtnis**. In Letzterem bleibt die Information etwas länger erhalten als im ikonischen Gedächtnis, im Mittel etwa zwei Sekunden.

Mittlerweile liegen verschiedene Studien mit bildgebenden Verfahren (meist funktionelle Magnetresonanztomographie, s. Abschn. 26.4.2) vor, die das sensorische Gedächtnis untersuchten. Man ging hierbei meist so vor, dass während der kurzzeitigen Darbietung einer Reihe unterschiedlicher visueller oder auditiver Reize die Gehirnaktivität registriert wurde. Im Anschluss an die Reizserie wurde geprüft, an welche Reize sich die Versuchsperson noch erinnern konnte. Die Annahme ist, dass die später erinnerten Reize während ihrer Darbietung und etwa 1–2 Sekunden danach zu einer höheren Aktivität in den für die Erinnerung relevanten Gehirnregionen führen sollten als die nicht erinnerten Reize. Man betrachtete nun »rückblickend« Unterschiede in den Aufzeichnungen aus der Reizdarbietungsphase zwischen den erinnerten und den nicht erinnerten Reizen. Als Ergebnis zeigte sich meist eine selektive Aktivitätserhöhung sowohl im präfrontalen Kortex als auch im parahippocampalen Kortex (= Gyrus hippocampi; im Wesentlichen im Bereich der Area 27, 28 und 35 gelegen). Letzteres Gebiet ist über weite Teile überlappend mit dem medialen Temporal-

appen (s. Abb. 24.18). Weitere Studien, die teilweise mit PET (s. Abschn. 26.4.4) durchgeführt wurden, konnten in erster Linie die Beteiligung des medialen Temporalapparates bestätigen.

### Kurzzeit- und Arbeitsgedächtnis

Von Kurzzeitgedächtnis spricht man bevorzugt als einem Speicher für Informationen, die soeben erst aufgenommen wurden und unmittelbar danach zur Verfügung stehen müssen. Als Arbeitsgedächtnis bezeichnet man einen Speicher, der dem Kurzzeitgedächtnis verwandt ist: Im Arbeitsgedächtnis wird Information für eine weitere Verarbeitung bereitgestellt. Hier werden auch Informationen gehalten, die aus dem Langzeitgedächtnis abgerufen wurden,

um für einen begrenzten Zeitraum für die Bearbeitung bestimmter Aufgaben bereitzustehen. Dies ist z. B. immer dann der Fall, wenn wir beim Gebrauch der Sprache Wörter aus dem Wortlexikon abrufen, um sie zu Sätzen zu kombinieren und auf ihrer Basis die motorischen Impulse an den Sprechapparat zu generieren.

Mittels bildgebender Verfahren (v. a. PET-Studien) hat sich weitgehend konsistent ergeben, dass bei Aufgaben, die eine Beteiligung des Arbeits- bzw. Kurzzeitgedächtnisses erfordern, der präfrontale Kortex aktiviert wird. Außerdem fanden sich bei Verarbeitungsprozessen, die sprachliche Information beinhalten, konsistent erhöhte Aktivierungen in den links-hemisphärischen Spracharealen. Bei visuell-räumlichen Aufgaben dagegen wurde eine Aktivierung in rechts-hemisphärischen Arealen des Frontallappens sowie des Parietal- und Okzipitallappens beobachtet.

### Konsolidierung und Langzeitgedächtnis

Bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten, also beim Transport der Information vom Kurzzeit- zum Langzeitgedächtnis, spielt die **Hippocampusformation** eine entscheidende Rolle. Dies ließ sich v. a. durch Beobachtung von Patienten mit Läsionen in diesem Bereich belegen (s. auf S. 286 das Fallbeispiel von H. M.). Diese Patienten zeigen typischerweise eine anterograde Amnesie, also ein Defizit beim Erinnern von Sachverhalten, die *nach* dem Zeitpunkt der Schädigung eingetreten sind – von diesem Zeitpunkt aus

also zeitlich nach vorne («antero-») gesehen. Bei vielen derartigen Patienten ist allerdings auch eine leichte bis mittelschwere retrograde Amnesie zu beobachten, also ein Defizit hinsichtlich des Erinnerns von Ereignissen, die *vor* der Schädigung geschehen sind. Hier zeigt sich eine Graduierung in der Weise, dass Dinge, die lange zurückliegen, noch vergleichsweise gut erinnert werden

können, je näher jedoch der Zeitpunkt des zu erinnern- den Sachverhalts an den Zeitpunkt der Läsion rückt, umso größer werden die Defizite. Möglicherweise befand sich diese Information noch im Konsolidierungsprozess und »lag« im Hippocampus. Von dort aus konnte sie dann nicht mehr ins Langzeitgedächtnis befördert werden.

### Fallbeispiel

#### Der Fall H. M.

In der modernen Geschichte der Neurowissenschaft und insbesondere der Neuropsychologie hat ein Fall von Amnesie nach einer Gehirnoperation besonderes Interesse gefunden und Berühmtheit erlangt. Dies ist der Fall eines Patienten, der nach seinen Initialen als H. M. in die wissenschaftliche Literatur eingegangen ist. Bei ihm waren wegen seiner schweren Epilepsie beidseitig die medialen Temporallappen entfernt worden.

H. M. litt seit seinem zehnten Lebensjahr unter epileptischen Anfällen. Nachdem die Anfälle immer schwerer und häufiger wurden und trotz stärkster Medikation nicht zu beherrschen waren, wurde H. M. arbeitsunfähig. Man beschloss im Jahr 1953, als er 27 Jahre alt war, eine Gehirnoperation durchzuführen, um die Anfälle in den Griff zu bekommen. Auf der Basis relativ unspezifischer EEG-Indikatoren sowie von – ebenfalls nicht sehr genauen – Oberflächenableitungen vom Kortex während der Operation wurde eine beidseitige mediotemporale Lobektomie durchgeführt. (Unter Lobektomie versteht man das Entfernen von Lappen bzw. Teilen von Lappen des Kortex.) Die Operation war insofern erfolgreich, als die Zahl und Schwere der epileptischen Anfälle zurückging sowie die Dosis der antikonvulsiven Medikation deutlich reduziert werden konnte. Allerdings traten nach etwa 1¼ Jahren massive Gedächtnisstörungen zutage. Diese bezogen sich auf die nicht allzu weit zurückliegende Vergangenheit und – sehr viel schwerwiegender – auf neu zu speichernde Information. Als man beispielsweise H. M. im April des Jahres 1955 testete, gab er an, es sei jetzt März 1953 und sein Alter sei 27 Jahre. Dabei war er inzwischen 29 Jahre alt. Sehr viel beeindruckender war z. B., dass nachdem der Psychologe, der ihn testete, den Raum verlassen hatte und nach einer Weile zurückkehrte, H. M. sich nicht daran erinnern konnte, ihn jemals vorher gesehen zu haben oder dass er überhaupt vorher mit

irgendjemandem gesprochen hätte. Wirklich zuverlässig war sein Gedächtnis nur noch hinsichtlich weit zurückliegender Ereignisse, z. B. aus seiner Kindheit.

Der Intelligenzquotient von H. M. lag auch nach der Operation noch im Normalbereich. Er zeigte keine Defizite in der sensorischen Leistung oder in der sprachlichen Interaktion. Er hatte jedoch das Gedächtnis für Ereignisse nach der Operation bzw. für Ereignisse, die einige Zeit vor der Operation geschehen waren, vollständig verloren.

Aus dem Operationsbericht des Neurochirurgen William. B. Scoville, der in Montreal die Operation durchgeführt hatte, ging hervor, dass er beidseitig den Hippocampus entfernt hatte. Nach Scovilles Angaben wurden etwa jeweils 8 Zentimeter Gehirngewebe, das sich von der vorderen Spitze des Hippocampus bis in die posterioren Anteile des medialen Temporallappens erstreckte, abgetragen. Nachdem man im Jahr 1997 – 44 Jahre nach der Operation – H. M. mit Magnetresonanztomographie untersucht hatte, stellte sich heraus, dass deutlich weniger Gehirngewebe entfernt worden war (nur 5 Zentimeter), die jedoch in erster Linie den Hippocampus betrafen.

Mittlerweile weiß man aufgrund sorgfältiger neuropsychologischer Untersuchungen von anderen Patienten mit Läsionen im medialen Temporallappen, dass tatsächlich eine eng umschriebene Hippocampusläsion »genügt«, um die schwere anterograde Amnesie, wie man sie von H. M. kennt, auszulösen. Die neuropsychologische Literatur zu Patienten mit Hippocampusläsionen, beginnend mit H. M., konvergiert insofern, als eine Hauptaufgabe des Hippocampus die Gedächtniskonsolidierung zu sein scheint. Demnach gelingt der Transfer von Information ins Langzeitgedächtnis nur, wenn der Hippocampus intakt ist. Die eigentlichen Speicherorte für Inhalte des Langzeitgedächtnisses sind dagegen in verschiedenen neokortikalen Arealen lokalisiert.



Auch seitens der Neuroanatomie erscheint es plausibel, dass der Hippocampus bei der Konsolidierung eine Rolle spielt. Er verfügt über reziproke Verbindungen zu allen Assoziationskortexen, die als Langzeitspeicherorte gelten. Außerdem besitzt er aufgrund von **Langzeitpotenzierung** die Fähigkeit, Informationen über kürzere oder längere Zeiträume – Stunden bis Wochen – zwischenspeichern.

Die Speicher des Langzeitgedächtnisses sind v.a. in den verschiedenen Assoziationsarealen des Neokortex lokalisiert. Wir werden auf die diesbezüglichen Details bei der folgenden Behandlung der inhaltlichen Komponenten des Langzeitgedächtnisses eingehen.

### Zusammenfassung

Beim Encodierungsprozess ist i.Allg. der mediale Temporallappen beteiligt. Bei vielen diesbezüglichen Aufgabentypen liegt außerdem eine präfrontal lokalisierte Aktivierung vor.

Bei Aktivierung des Arbeitsgedächtnisses zeigt sich eine erhöhte Aktivierung im Präfrontalkortex und – aufgabenspezifisch – in denjenigen Kortexarealen, die der jeweiligen Sinnesmodalität des Reizmaterials zugeordnet sind.

Der Hippocampus spielt bei der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten eine zentrale Rolle. Allerdings ist er nur eine von verschiedenen wichtigen Strukturen im Bereich des medialen Temporallappens, die unterschiedliche Aufgaben im Zusammenhang mit Gedächtnisleistungen wahrnehmen.

## 24.6.3 Strukturierung des Langzeitgedächtnisses unter inhaltlichen Aspekten

### Explizites (deklaratives) und implizites (prozedurales) Gedächtnis

Die Unterscheidung zwischen implizitem und explizitem Gedächtnis wurde nahegelegt, seit man an Patienten mit Läsionen im Hippocampusbereich folgende Beobachtung machte: Präsentierte man den Patienten Aufgaben wie z.B. die Lösung eines einfachen Puzzles oder das Lesen eines Textes in Spiegelschrift, so konnten sich die Patienten einige Tage danach nicht mehr daran erinnern, die entsprechende Aufgabe schon einmal bearbeitet zu haben. Sie waren also nicht in der Lage, explizit über diesen Sachverhalt zu berichten. Dagegen

zeigte sich bei diesen Patienten ein deutlicher Übungsgewinn. So traten z.B. bei einer Wiederholung des Tests im Spiegelschriftlesen weniger Fehler auf, es hatte sich also offenbar ein deutlicher Lerneffekt ergeben. Demnach können bestimmte Prozeduren durchaus gelernt werden, auch ohne dass die Patienten sich dessen bewusst sind. Daher nennt man diese Gedächtnisleistung auch prozedurales oder implizites Gedächtnis.

**Explizites Gedächtnis – episodisches und semantisches Material.** Das explizite (deklarative) Gedächtnis beinhaltet die Registrierung, die Speicherung und den Abruf von Wissen, das bewusst und/oder willentlich aufgenommen wurde. Man kann die Elemente, die sich im expliziten Gedächtnis befinden, unterteilen in

- ▶ Ereignisse aus der eigenen Biografie (Episoden) und
- ▶ Fakten, die nicht in Form von Szenen, sondern in der Form von Begriffen abgelegt sind (semantische Inhalte).

Das semantische Gedächtnis bezieht sich also auf unser Wissen über die Welt, während das **episodische Gedächtnis** Elemente unserer Biografie enthält.

**Implizites Gedächtnis – Skills und Priming.** Das implizite (prozedurale) Gedächtnis wird häufig weiter untergliedert in

- ▶ das Gedächtnis für Fertigkeiten (Skill-Learning) und
- ▶ das Gedächtnis für Priming-Prozesse.

Unter **Priming** versteht man einen Behaltensvorteil, der durch vorherige Konfrontation mit dem Gedächtnismaterial oder verwandtem Material besteht. So kann man etwa Wortfragmente sehr viel schneller und genauer zu dem vollständigen Wort ergänzen, wenn einem das entsprechende Wort auch in einem völlig anderen Kontext vorher (Minuten, Stunden, im Extremfall auch Tage) präsentiert worden war.

## 24.6.4 Beim deklarativen Gedächtnis involvierte Gehirnstrukturen

Das deklarative Gedächtnis bezieht sich auf den Erwerb, die Speicherung und den Abruf von Wissen, auf das bewusst und willentlich zugegriffen werden kann, wobei zwischen episodischem und semantischem Gedächtnis unterschieden wird.

Diese Gedächtnisleistung kann mit einer Fülle von Paradigmen untersucht werden. Dazu gehören das Lernen von Wortlisten, Lernen von paarweisen Assoziationen zwischen Wörtern etc. Eine Reihe von kortikalen

Arealen, die hierbei involviert sind, konnten mithilfe bildgebender Verfahren identifiziert werden.

- ▶ Bei der Encodierung episodischen Materials ist – wie generell bei Encodierungsprozessen – die Hippocampusformation beteiligt. Dies ist sowohl auf der Basis neuropsychologischer Untersuchungen als auch mittels bildgebender Verfahren vielfach nachgewiesen worden.
- ▶ Beim willentlichen Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten hat man Aktivierung bevorzugt im rechten dorsolateralen und medialen Frontalkortex beobachtet.
- ▶ Bei der Encodierung von bedeutungshaltigem, i.Allg. sprachlichem Material ist meist der linke dorsolaterale Frontalkortex aktiviert. Diese Aktivierung kann auch die benachbarten Brodmann-Areale 46 und 47 mit einbeziehen. Bei älteren Menschen konnte in diesem Gebiet ein Nachlassen der Aktivität beobachtet werden.

Vereinzelte Patienten beobachtet, bei denen sehr selektive Gedächtnisausfälle vorlagen. Dazu gehört etwa das Unvermögen, bestimmte Objektklassen, die auf Bildern gezeigt wurden, richtig zu benennen. So wurden Patienten beschrieben, die keine Schwierigkeiten hatten, einzelne Tiere korrekt zu benennen; bei Werkzeugen dagegen war ihnen das unmöglich. Hier scheint der Temporallappenbereich von besonderer Bedeutung zu sein. Es zeichnet sich ab, dass der linke inferiore Temporallappen eher bei der Benennung von belebten Objekten aktiviert wird, der mediale Gyrus temporalis eher bei unbelebten Objekten.

### Zusammenfassung

Bei der Encodierung episodischen Materials ist die Hippocampusformation beteiligt. Beim Abruf von episodischen Gedächtnisinhalten liegt eine Aktivierung im rechten dorsolateralen und medialen Frontalkortex vor. Für das semantische Gedächtnis sind vermutlich der dorsolaterale Frontalkortex und unterschiedliche Regionen im Temporallappenbereich ausschlaggebend.

## 24.6.5 Beim prozeduralen Gedächtnis involvierte Gehirnstrukturen

Zur Prüfung sensomotorischer Fertigkeiten bei Patienten wird häufig das Spiegelschriftschreiben oder das Nachzeichnen von Figuren, die als Schablonen vorlie-

gen, eingesetzt. Eine Variante ist das Mirror Tracing; hier sieht die Person ihre Hand mit dem Stift und die Vorlage nur im Spiegel. Sie muss die Linien der Vorlage mit dem Stift nachfahren. Nach einigen Übungsdurchgängen verbessern sich die Patienten deutlich. Sie machen weniger Fehler, d.h. weniger Abweichungen von der Vorlage, und bewältigen die Aufgabe in kürzerer Zeit. Dieser Effekt zeigt sich auch bei Patienten, die sich an die Tatsache, dass sie die Aufgabe geübt haben (episodisches Gedächtnis), nicht erinnern können. Ebenso können Patienten, bei denen das deklarative Gedächtnis in seiner Gesamtheit geschädigt ist, diese Lernaufgabe immer noch meistern.

**Aktivierung von Motorkortex, Kleinhirn und Basalganglien.** Sowohl auf der Basis neuropsychologischer Untersuchungen als auch mittels funktioneller Magnetresonanztomographie konnte die Bedeutung der Basalganglien und des Kleinhirns für die Bewältigung dieser Aufgaben belegt werden. Außerdem wurde mittels bildgebender Verfahren nachgewiesen, dass – wie zu erwarten war – auch die motorischen Kortexareale M1 und M2 (s.Abschn.9.5.3) aktiviert werden.

**Wahrnehmungslernen über die Interaktionsschleife Striatum – Thalamus – Neokortex.** Bei Fertigkeiten, die das Wahrnehmungslernen betreffen – z.B. Spiegelschriftlesen – oder das Einüben kognitiver Skills – z.B. bei Brettspielen – scheinen ebenfalls die Basalganglien involviert zu sein. So zeigen Parkinson-Patienten ebenso wie Patienten mit Chorea Huntington geringere Übungseffekte bei diesen Aufgaben als Gesunde. Normalerweise sieht man mittels funktioneller Magnetresonanztomographie beim Lösen solcher Aufgaben eine erhöhte Aktivierung v.a. im Bereich der Basalganglien (bevorzugt im Striatum) sowie in unterschiedlichen Arealen des Neokortex. Diese Aktivierungen verändern sich jedoch im Laufe des Lernfortschritts, was deutlich macht, dass hier dynamische Anpassungsvorgänge hinsichtlich der rekrutierten neuronalen Netzwerke ablaufen. Man geht davon aus, dass bei diesen Aufgaben typischerweise eine Interaktionsschleife Striatum – Thalamus – Neokortex angeregt wird, denn sobald eine dieser Stationen dysfunktional arbeitet (z.B. durch eine Läsion), kommt es zu Leistungsminderungen.

**Priming über Aktivierung verschiedener neokortikaler Areale.** Auch beim Priming zeigt sich auf der Basis von Beobachtungen an Patienten, dass der diesbezügliche Lernvorgang unabhängig vom deklarativen Gedächtnis abläuft. So kann sich ein Priming-Effekt durchaus auch

dann einstellen, wenn die Patienten sich an die diesbezüglichen Lerndurchgänge nicht erinnern können. Demgemäß zeigen sich bei Patienten, bei denen das Priming defizitär ist, auch Läsionen an anderen Orten, als dies für total amnestische Patienten typisch ist. Auf der Basis der neuropsychologischen Untersuchungen konnte geschlossen werden, dass Ausfälle beim Priming v.a. bei Patienten vorkommen, die unter Schädigungen des Temporal- oder Okzipitalkortex leiden. Auf der Basis bildgebender Verfahren hat sich herauskristallisiert, dass je nach Modalität des vorbereitenden Reizes sich die stärksten Veränderungen im auditorischen, somatosensorischen oder im visuellen Kortex nachweisen lassen.

### Zusammenfassung

Bei Anforderungen an das prozedurale Gedächtnis werden die Basalganglien, das Kleinhirn und die motorischen Kortexareale M1 und M2 aktiviert.

Beim Wahrnehmungslernen dürften insbesondere die Basalganglien, v.a. das Striatum, involviert sein. Allerdings konnte verschiedentlich auch eine neokortikale Aktivierung beobachtet werden. Es ist bei diesem Aufgabentyp eine Interaktionsschleife Striatum – Thalamus – Neokortex anzunehmen. Beim Priming dürften insbesondere der Temporal- und/oder Okzipitalkortex beteiligt sein. Je nach Modalität des vorbereitenden Reizes zeigen sich meist Veränderungen im auditorischen, somatosensorischen oder visuellen Kortex.

### Weiterführende Literatur

- Gluck, M.A., Mercado, E. & Myers, C.E. (2010). Lernen und Gedächtnis: Vom Gehirn zum Verhalten. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag
- Rudy, J.W. (2013). The neurobiology of learning and memory (2<sup>nd</sup> ed.). Sunderland, USA: Sinauer Associates.
- Schermer, F.J. (2013). Lernen und Gedächtnis. Stuttgart: Kohlhammer.
- Squire, L.R. & Kandel, E.R. (2009). Gedächtnis – Die Natur des Erinnerns (2. Aufl.). Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag.