DIE BIOLOGIE VON LERNEN UND GEDÄCHTNIS

A) LERNEN, GEDÄCHTNIS, AMNESIE UND DIE FUNKTION DES GEHIRNS

1. LOKALISIERTE ODER DIFFUSE REPRÄSENTATION IM GEDÄCHTNIS:

Früher glaubte man, Lernen und Gedächtnis hänge mit einer verstärkten Verbindung von zwei Gehirnregionen zusammen.

Klassisches Konditionieren (PAWLOW):

Methode: Experimentator gibt **zuerst einen CS (Konditionierter Stimulus)** = Glockenton -> keine Reaktion.
Dann folgt der **UCS (Unkonditionierter Stimulus)** = Futter -> löst automatisch **eine UCR (unkonditionierte Reaktion)** aus; Speichelfluß.
Nachdem einige Male der **CS mit dem UCS** kombiniert dargeboten wurde -> auf die Darbietung des CS folgt die **CR (Konditionierte Reaktion**; UCR ist zu ihr geworden; Speichelfluß).
Wird nun der **CS OHNE UCS** dargeboten, **löst er allein die CR aus** (Speichelfluß beim Glockenton).

Operantes Konditionieren (WATSON, SKINNER):

Reaktion des VT wird belohnt (= Verstärkung) oder bestraft.
* **Verstärkung** ist jedes Ereignis, das die zukünftige Auftrittshäufigkeit des Verhaltens erhöht;
* **Bestrafung** ist jedes Ereignis, das die zukünftige Auftrittshäufigkeit des Verhaltens vermindert.

(**ausschlaggebend für die Konditionierung sind also die FOLGEN**).

Beispiel: * Ratte erhält Futter, wenn sie bestimmten Weg durchs Labyrinth nimmt -> Verstärkung -> wird diesen Weg öfter wählen
* Ratte erhält Stromschlag, wenn sie bestimmten Weg durchs Labyrinth nimmt -> Bestrafung -> wird diesen Weg öfter meiden

Manchmal ist Lernen schwer zuzuordnen
-> vgl. **Vogelsang**: Männlicher Singvogel hört Gesang seiner Artgenossen während seines ersten Frühjahrs und Sommers und ahmt ihn im folgenden Sommer nach.
Da Gesang nie mit einem anderen Stimulus kombiniert wurde
-> **keine Klass. Konditionierung.**
Vogel erhält aber auch weder Belohnung noch Bestrafung, wenn er singt
-> **keine operante Konditionierung**.
Fazit: Es gibt noch **andere Arten des Lernens** [z.B. Imitationslernen]

Ivan PAWLOW: glaubte an **Zusammenarbeit zwischen zwei Gehirnregionen**:
1. Region = zuständig für **Aktivitäten im Zusammenhang mit dem CS**
2. Region = zuständig für **Aktivitäten im Zusammenhang mit dem UCS**
Durch die **Konditionierung** entsteht eine **verstärkte Verbindung** zwischen diesen Regionen
-> Erregung des CS-Gebiets fließt ins UCS-Gebiet und löst Reaktion aus.

Karl LASHLEY: untersuchte diese Hypothese. Er **suchte nach dem Engramm** (der physikalischen Repräsentation des Lernvorgangs = Gedächtsnisspur)
-> wenn beim Konditionieren eine **verstärkte Verbindung** entsteht, so muß man **die durch einen Schnitt an der entsprechenden Stelle wieder durchschneiden** können
-> **Rattenversuche** dazu: funktionierten nicht so
=> **Fazit**: **Lernen und Gedächtnis ist nicht an nur eine bestimmte Stelle im Gehirn gebunden!**

Nebenergebnis:

a) Engramme entstehen am entstehen im cerebralen Cortex
b) alle Arten von Gedächtnis sind physiologisch betrachtet dasselbe

2. VERSCHIEDENE ARTEN VON GEDÄCHTNIS:

a) Kurzzeitgedächtnis versus Langzeitgedächtnis:

vgl. **doppelte Dissoziation von Funktionen**:

Man kann mit Sicherheit annehmen, daß **zwei Funktionen physiologisch gesehen verschieden** voneinander sind, wenn **irgendein Prozeß** (z.B. eine Läsion) **die eine beeinträchtigt**, **nicht hingegen die andere**.
Dies **gilt nicht** für die verschiedenen Arten von Gedächtnis im allgemeinen nicht!
Andererseits **gibt es aber bestimmte Arten von Gedächtnis**, die **sich biologisch signifikant voneinander unterscheiden** (wie z.B: LTM - STM)

Unterscheidung von Donald HEBB (1949):

* **STM = short term memory (Kurzzeitgedächtnis):**
Gedächtnis für Ereignisse, die sich eben erst ereignet haben, und die im aktuellen Bewußtsein sind

* **LTM = long term memory (Langzeitgedächtnis):**
Gedächtnis, die nicht im aktuellen Bewußtsein sind. Um sie bewußt zu machen, müssen sie aus dem Speicher herausgeholt werden.

Tatsachen, die für diese Unterscheidung sprechen:

-> **Hippocampus-Schaden**: neue STM-Inhalte sind möglich, neue LTM-Inhalte nicht

-> **Schädeltrauma**: Ereignisse kurz vor dem Eintritt des Traumas werden vergessen (STM), längere zurückliegende Ereignisse (LTM) können erinnert werden; einige STM-Inhalte kommen nach der Verletzung schneller ins LTM als andere.

-> **STM-Inhalte**: immer nur kleine Mengen speicherbar; kurze Speicherungsdauer
LTM-Inhalte: große Mengen an Inhalt; Langzeitspeicher, aber es dauert auch länger, um die Inhalte wieder abzurufen (manche = sehr schnell abrufbar, z.B. eigener Name / Adresse, etc.).
Wie schnell ein Inhalt abgerufen werden kann, hängt ab von seiner Konsolidierung im LTM.

Konsolidierung der Langzeit-Gedächtnis-Inhalte (LTMs)

* **Zeitfaktor**:

-> **HEBB**: **Konsolidierung hängt primär ab von der Zeit**.

-> **Jeder STM-Inhalt** wird **zu einem LTM-Inhalt**, wenn er **lange genug im STM** war.

-> STM wird durch bestimmte Neuronenaktivität im Gehirn repräsentiert = **reverberating circuit** [zurückstrahlenden Kreislauf]. Sind diese Kreisläufe lang genug aktiv -> chemische oder strukturelle Veränderungen im Gehirn -> Übertragung des Inhalts ins LTM

* **Bedeutungsfaktor**:

-> vgl. Um sich z.B. die Hauptstadt von Indonesien zu merken, kann man sie sich 20x vorsagen; einfacher ist es aber, sich **sinnvolle Brücken zu bereits Bekanntem** zu bauen.

-> Je sinnvoller ein Inhalt ist bzw. **je größere Bedeutung er für einen hat**, **umso schneller und fester wird er im LTM verankert**.
(Beispiel: vgl. ein angeschwärmter Mensch erzählt einem etwas - der Geographieprofessor hält einen Vortrag über Längen- und Breitengrade)

-> **Wichtige, aufregende Dinge merkt man sich leichter** als Uninteressantes
Grund: Aufregendes regt den Sympathicus an -> Ausschüttung von Epinephrin aus der Nebennierenrinde -> gespeichertes Glycogen wird in Glukose zurückverwandelt -> Glukose = Treibstoff für das Gehirn.

-> Aber: **zuviel Epinephrin** (= Adrenalin) bewirkt das Gegenteil
-> **Lernen unter Streß geht schwerer** als in entspannter Atmosphäre.

b) Explizites Gedächtnis versus implizites Gedächtnis:

Diese Unterscheidung wurde in den 80er Jahren entdeckt:

* **explizites Gedächtnis**: Fakten, Ereignisse (z.B. Wie heißen Sie? Was haben Sie gestern gegessen? Was sind Katecholamine?)

* **implizites Gedächtnis**: motorische Fähigkeiten, Konditioniertes, unbewußte Wahrnehmungen (z.B. Wie bindet man seine Schuhbänder? Wie fährt man Rad?)

Phänomen des Priming = wenn mit dem unbewußt Wahrgenommenen auch etwas gemerkt wird (Beispiel: Man liest während das Fernsehen läuft -> in nachfolgendem Gespräch werden Wörter verwendet, die zuvor im Fernsehen gesprochen wurden)

Grenzen zwischen explizitem und implizitem Gedächtnis sind aber **fließend**
(Beide Arten werden auch oft wie folgt unterschieden:
=> wenn ein Ereignis das Verhalten von Personen beeinflußt, auch wenn sie sagen, sie erinnern sich nicht daran -> impliziter Gedächtnisinhalt. Geht aber nur beim Menschen!)

Andere Bezeichnungen: (entspricht aber nicht genau!)

* **deklaratives Gedächtnis**: Inhalte können in Worten wiedergegeben werden (wäre explizites Gedächtnis)
* **prozedurales Gedächtnis**: enthält motorischen Fähigkeiten (wäre implizites Gedächtnis)

3. GEHIRNSCHADEN UND STÖRUNGEN DES IMPLIZITEN GEDÄCHTNISSES:

Richard F. THOMPSON (1986):

hat **anhand der Klassischen Konditionierung von Lidschlagreflexen** eines **Kaninchens** tatsächlich ein **Engramm gefunden** (Lashley bestätigt),
allerdings nicht im cerebralen Cortex, sondern **im Cerebellun** (= Kleinhirn)

Versuch: dem Kaninchen wird zuerst ein Ton dargeboten (CS), dann ein Luftstoß auf sein Auge (UCS)
-> Kaninchen zwinkert zuerst beim Luftstoß, später bereits beim Ton. Währenddessen werden seine Gehirnaktivitäten aufgezeichnet.

=> **Veränderungen in Zellen und im lateralen interpositus Nucleus des Cerebellums**
(Am Anfang des Trainings reagierte er nur wenig auf den Ton, später immer mehr.)

=> **Schädigung des lateralen interpositus Nucleus** -> keine CR mehr.

Das **heißt allerdings nicht**, daß das **Lernen in diesem Bereich** stattfand!

Fortsetzung des Versuchs:

* **Reaktion des lateralen interpositus Nucleus wurde unterdrückt** durch Spritze bzw. Abkühlung. Dann wurde CS und UCS dargeboten -> **kein Lernprozeß** fand statt.

* **Nach Ende der Wirkung der Spritze -> Lernprozeß begann wieder** (**aber** die Hasen lernten mit derselben **Geschwindigkeit wie Neuanfänger**, d.h. sie hatten sich nichts von dem während der Spritze gemerkt)

* **Wurden Prozesse im Roten Kern** (= **Nucleus ruber**; motorische Mittelhirnstruktur, die ihren Input vom Cerebellum erhält) **unterdrückt** -> **keine CR**; aber **Lernen fand trotzdem statt** (Hasen konnten es nach Aufhören der Wirkung der Spritze besser als Neuanfänger)

Fazit: **Cerebellum** = Zentrale für **konditionierte Reaktionen, erlernte motorische Fähigkeiten**;
aber bestimmte **Teile des impliziten Gedächtnisses** sind **auch abhängig von anderen Gehirnstrukturen** (z.B. Thalamus, cerebraler Cortex)

4. GEHIRNSCHADEN UND STÖRUNGEN DES EXPLIZITEN GEDÄCHTNISSES:

* Während Patienten **viele Ausfälle im impliziten Gedächtnis gar nicht merken** (z.B. Priming-Effekte),

* wirken sich **Ausfälle im expliziten Gedächtnis immer gravierend** aus -> = **Amnesien.**

5. FALL DES H.M., EINES MANNES MIT HIPPOCAMPUS-SCHADEN:

Der Fall des H.M. ist **einer der berühmtesten in der Neurologie**
(untersucht von **MILNER, PENFIELD, SCOVILLE** in den 50er Jahren)

H.M. hatte Epilepsie. Seine Symptome waren dermaßen schlimm und beeinträchtigend, daß man sich entschloß, den **Hippocampus beidseitig und Nachbarstrukturen einschließlich der Amygdala operativ zu entfernen**. Hätte H.M. gewußt, was das für sein weiteres Leben bedeuten würde, hätte er sich den Eingriff wohl überlegt!

* Seine **intellektuellen Fähigkeiten** und auch seine **Persönlichkeit** blieben **unverändert**.

* Nach und nach aber bemerkte man **Retrograde Amnesie** (Dinge kurz vor der Operation waren „weg“) und auch eine massive **Anterograde Amnesie** (neue Infos ab dem Zeitpunkt der Operation waren nur mehr kurz speicherbar). H.M. konnte sich zuerst den Weg vom Badezimmer in sein Zimmer nicht merken, dann verschlechterte sich seine Merkfähigkeit immer mehr, bis er schließlich in ein Pflegeheim mußte, sich weder an sein Alter noch an das aktuelle Jahr oder Jahrzehnt erinnern konnte. Sobald seine Schwestern den Raum verließen, erkannte er sie bei ihrer Rückkehr nicht wieder.

* **Geschicklichkeitsübungen** lernte er aber **schnell und problemlos** (z.B. Fingerlabyrinth, Spiegelschrift, Turm von Hanoi); **allerdings** mußte er sie **jeden Tag von neuem erlernen**, da er sich nicht daran erinnern konnte, sie schon einmal gesehen oder gemacht zu haben.

Korsakoff-Syndrom und andere Schädigungen des Frontallappens:

-> Korsakoff-Syndrom ist ein **Gehirnschaden**, der **durch Thiamin-Mangel** (= Vitamin B1) entsteht.
Thiamin ist nötig, **um Glukose erzeugen zu können** = Gehirntreibstoff.

-> Es sind fast ausschließlich **schwere Alkoholiker** davon betroffen.
In Großstädten **1:1000 Betroffene.**

-> Es kommt zu einem **kontinuierlichen Verlust oder zu einer Atrophierung von Neuronen, besonders in den Mammilar-Körpern des Hypothalamus und im dorsomedialen Thalamus** (= ein Kern, der auf die **präfrontale Rinde** projiziert) -> **Symptome** = ähnlich wie bei Schädigung des präfrontalen Cortex, einschließlich Apathie, Verwirrung und Gedächtnislücken.

-> Behandlung mit Thiamin verbessert das Zustandsbild **manchmal**, aber je länger Thiamin-Mangel vor der Behandlung dauerte, umso geringer die Chancen.

Zustandsbild:

* Die meisten Korsakoff-Patienten leiden sowohl an **retrograder** als auch an **anterograder Amnesie**. Ereignisse, die sehr lange zurückliegen, sind aber immer noch besser verfügbar als neue Infos, die unmerkbar werden.

* Das **implizite Gedächtnis** ist meist auch noch **besser intakt**. **Priming** ist oft **noch möglich**, während die Patienten **an bewußt wahrgenommene Dinge keinerlei Erinnerung** haben.

* Die **zeitliche Abfolge der LTM-Inhalte ist meist auch nicht mehr so klar** (z.B. zuerst Hochzeit oder Schulanfang oder umgekehrt?)

Alzheimersche Krankheit:

* Mit **zunehmendem Alter** wird es wahrscheinlicher, an Alzheimer zu erkranken
(sehr selten vor dem 40. Lebensjahr); ab dem **85. Lebensjahr**: **ca 50%** der Menschen davon betroffen.

* **Krankheit beginnt** mit leichtem Vergessen, dann Gedächtnisverlust, Verwirrung, Depression, Ruhelosigkeit, Halluzinationen, Eßstörungen, Schlafstörungen, Unfähigkeit Alltag zu bewältigen.

* Interessanterweise können trotz der Krankheiten **neue Fertigkeiten relativ leicht erlernt** werden; **Fakten aber nur sehr schwer bis überhaupt nicht.**

* Alzheimer bedeutet einen **ausgedehnten Schwund des cerebralen Cortex**, des **Hippocampus und anderer Gehirnregionen, die mit diesen Strukturen kommunizieren**.

* **Degeneration vieler Neuronen**, vor allem derer die **Acethylcholin freisetzen**.

* **Typische Muster im Gehirn:**

-> ***Platten*** [= plaques]: werden von den abgestorbenen Axonen und Dendriten gebildet.
Enthalten **Beta-Amyloid-Depots** (Streitfrage, ob Überproduktion von Beta-Amyloid Ursache oder Folge der Krankheit ist; unklar ist auch, was Beta-Amyloid bewirkt)

-> ***Knoten*** [= tangles]: Verwirrungen und Verwicklungen von Axonen und Dendriten

* Alzheimer tritt **in bestimmten Familien gehäuft** auf -> könnte **genetische Ursachen** haben

* Viele **Down-Syndrom-Patienten** bekommen **im mittleren Alter Alzheimer**
-> Untersuchungen des Chromosoms 21 haben gezeigt, daß Alzheimer in den jeweiligen Familien von 2 oder 3 verschiedenen Genen abhängt

Man unterscheidet zwischen **„early-onset-disease“** und **„late-onset-disease“**:

-> ***early-onset-disease***: früher Ausbruch der Krankheit; in manchen Familien sitzt des Gen auf dem 21. Chromosom nahe einem Gen, das Amyloid-Vorläufer-Protein determiniert. In anderen Familien auf dem 14. Chromosom (warum = völlig unklar)
-> ***late-onset-disease***: später Ausbruch der Krankheit (d.h. 60. - 65. Lebensjahr); hier sind die Zusammenhänge noch unklarer.

Was können uns Amnesie Patienten lehren?

* **Gedächtnisverlust** bedeutet **nicht einen Totalverlust** des Gedächtnisses

* Die **verschiedenen Arten von Gedächtnis sind voneinander unabhängig**

* Die **verschiedenen Arten von Gedächtnis** hängen von **verschiedenen Gehirnregionen** ab.

6. Die Rolle von Hippocampus, Amygdala und frontalem Cortex

Der **Fall des H.M.** veranlaßte Psychologen, sich näher mit dem **Effekt von Läsionen des Hippocampus** zu beschäftigen
-> **Rattenexperimente**:
Läsionen des Hippocampus, dann Versuch mit **T-Labyrinth** (**einfaches Diskriminationsexperiment**):
Ratten lösten die Aufgaben erstaunlich gut.
Aber: man hatte dabei nicht bedacht, daß es verschiedene Arten von Gedächtnis gibt
-> derartige Aufgaben sind **Leistungen des impliziten Gedächtnisses**
(und das funktionierte bei H.M. ja auch!)

Schädigung des Hippocampus bei Ratten:

Klassische Versuche mit strahlenförmigem Labyrinth:

Ratte wird in die Mitte gesetzt, Futter in einigen der acht oder mehr Gänge des Labyrinths.
Tiere können hier **zwei Arten von Fehlern** machen:
a) sie können immer in den falschen Gang laufen
b) sie können in einen richtigen Gang laufen, und dann immer in denselben, ohne andere richtige Gänge zu versuchen.
Normale Ratten macht nur einige Fehler, bis sie die Lösung findet.
Ratten mit Hippocampus-Läsion (oder mit Beschädigung von Axonen vom / zum Hippocampus) neigen zu **vermehrtem Fehler vom Typ b**). Wissen auch nicht, welche Gänge sie schon versucht haben

Fazit:
* **Hippocampus** hat große Bedeutung für Aufgaben im Zusammenhang mit **Raumvorstellung**

* **Hippocampus** dürfte für das **deklarative, explizite Gedächtnis** zuständig sein

Schädigung des Hippocampus bei Primaten:

2 gebräuchliche Test:

a) **delayed matching-to-sample task**: Affe bekommt Gegenstand vorgezeigt, nach einiger Zeit bekommt er zwei Gegenstände und muß denjenigen aussuchen, der zum ursprünglich gezeigten dazu paßt
b) **delayed nonmatching-to-sample task**: Selbe Ausgangslage; Affe muß aber den Gegenstand auswählen, der nicht zum ursprünglich gezeigten paßt.

Normalerweise tun sich Affen bei nonmatching-to-sample Aufgaben leichter, das es ihnen offensichtlich eher liegt, nach neuen Items zu greifen.

Affen mit Läsionen:

* Soll Affe zwischen rotem Dreieck und blauem Quadrat auswählen, dann wirkt sich Läsion des präfrontaler Cortex negativ auf die Leistung aus; Läsion am Hippocampus -> keine Auswirkung

* Soll Affe unter ständig neuen Objekten auswählen -> beide Arten von Läsionen haben negative Auswirkungen.

Fazit: Bei **Hippocampusschaden** ist es **schwierig, neue Info zu speichern**; **alte bleiben aber im Gedächtnis**.

Hippocampus ist für den cerebralen Cortex wie ein Katalog, der weiß, wo die Infos zu finden sind.

Mitwirkung des präfrontalen Cortex:

Hippocampus und Amygdala senden **Teil ihres Outputs an den präfrontalen Cortex** -> **enge Verbindung zwischen diesen drei Bereichen**!

* **Läsion des ventralen Areals des präfrontalen Cortex**:
-> **Perseverationen**: beharrliches Bestehen auf ein- und derselben Antwort / Reaktion

beim Menschen: typisch sind Probleme, wie sie beim **Wisconsin-Card-Sorting-Test** auftreten.
VP soll Karten nach bestimmten Kriterien ordnen, z.B. nach Farbe, nach Zahl. Personen mit Schädigung im präfrontalen Cortex haben keine Probleme, die Karten nach der ersten Regel zu ordnen (z.B. nach Farben); sollen sie die Karten dann ein zweites Mal nach einer anderen Regel ordnen (z.B. nach Zahlen), so können sie das nicht.

* **Läsion des dorsalen Areals des präfrontalen Cortex (= Sulcus principalis)**
-> Affen haben große **Probleme** bei Aufgaben im Zusammenhang mit dem **zeitlich / räumlichen Gedächtnis**.

Versuch: Affe soll beweglichen Lichtpunkt auf einem Bildschirm fixieren - zuerst gleich nach dessem Erscheinen, dann wenn der Punkt wieder verlöscht ist. Letzteres können Affen mit Läsion nicht.

-> **kleine Läsion am Sulcus principalis** -> ein **kleiner Teil des visuellen Feldes fehlt in der Erinnerung**:
Probleme, wenn sich Affe im Zug eines Tests z.B. an die rechte obere Ecke des Bildschirms erinnern soll.

7. GEHIRN UND GEDÄCHTNIS BEI JUNG UND ALT:

Warum haben **manche Menschen ein besseres Gedächtnis als andere**?
Warum haben **Kinder und alte Leute manchmal Gedächtnisprobleme**?
-> sowohl Kinder als auch alte Leute sind sehr gut bei manchen Gedächtnisaufgaben, bei anderen aber schlecht.

* **kindliche Amnesie**: viele implizite Erinnerungen, aber **wenige explizite aus den ersten 5 Lebensjahren** (betrifft alle Menschen!). **Grund** = **Hippocampus reift erst langsam**

* **alte Menschen**: haben meist **Probleme**, sich **explizite Inhalte, die kurz zurückliegen, zu merken**, können aber **neue Fähigkeiten leicht erlernen** oder alte modifizieren.
Grund: viele **Hippocampus-Neuronen und Axone sind abgestorben** oder **weniger aktiv** als bei Jungen.
Auch der **präfrontale Cortex atrophiert im Alter -> Abnehmende Zahl von Dopamin- und Norepinephrinsynapsen**.

B) MECHANISMEN IM NERVENSYSTEM UM INFORMATION ZU SPEICHERN

Wenn **Muster von neuronaler Aktivität durchs Gehirn** wandert -> hinterläßt Spuren von physikalischen Veränderungen; beim Lernen -> **Gedächtnisspuren**; beim Abruf von einmal Gelernten müssen diese wieder gefunden werden.

1. LERNEN UND DIE HEBB'SCHE SYNAPSE:

Pawlows Konzept der Klassischen Konditionierung veranlaßte **Lashley** zur **Suche nach Engrammen** im cerebralen Cortex. Pawlow **beeinflußte aber auch Hebb** -> **Veränderungen finden an den Synapsen statt**.

HEBB: * Wenn ein **Axon A** wiederholt oder ständig **an eine Zelle B** gefeuert hat **-> Veränderungen in beiden Zellen** -> **Fähigkeit der Zelle A die Zelle B zu erregen steigt**. D.h. hat ein Axon einmal an eine Zelle gefeuert, wird es in der Zukunft diese Zelle noch besser stimulieren.

* Wenn **gleichzeitig mit A auch noch C an B** feuert -> **kombinierter Effekt** könnte **sogar ein Aktionspotential** auslösen.

* **Möglicher zukünftiger Effekt**: Axon A könnte wachsen,
Zelle B könnte mehr Dendriten entwickeln,
oder in beiden könnte eine chemische Veränderung stattfinden.

=> ***Hebbsche Synapse***: Synapse, deren Effizienz durch simultane Aktivität in den prä- und postsynaptischen Neuronen erhöht wird. Solche Synapsen könnten von Bedeutung sein für viele Arten des assoziativen Lernens.

2. EINZELZELL-MECHANISMEN VON VERHALTENSÄNDERUNGEN BEI WIRBELLOSEN:

Die Aplysia (= Seehase) als Versuchstier

Aplysia = Seeschnecke, wirbelloses Tier, **sehr beliebt bei Versuchen** im Zusammenhang mit **Lernphysiologie**. Ist **einfach zu studieren**, da sie **wenige und relativ große Neuronen** hat, die **von einem Tier zum anderen vollkommen identisch** aussehen -> **wiedererkennbare Neuronen**.

Veränderungen im Verhalten der Aplysia sind ein Ergebnis von Erfahrung; manche Veränderungen sind sehr simpel -> **unklar**, **ob** es sich dabei um **Lernen oder einfach um Anpassungsfähigkeit** handelt.
Z.B. Rückziehreaktion: daran wird Habituation und Sensitisation untersucht.

Habituation bei der Aplysia

Habituation = Abnahme der Reaktion auf einen Stimulus, der wiederholt dargeboten wird und von keiner Veränderung von anderen Stimuli begleitet wird (= Gewöhnung)

Versuch: Es wird ein feiner Wasserstrahl auf die Lamellen des Tieres gerichtet. Zuerst reagiert die Aplysia mit Zurückziehen, nach einiger Zeit erfolgt keine Reaktion mehr -> Habituation ist eingetreten.

Mechanismen, die ausgeschlossen werden können:
* *Muskelentspannung*: direkte Stimulation der motorischen Neuronen bewirkt noch immer volle Muskelkontraktion
* *veränderte Feuerrate der sensorischen Neuronen*: es gibt noch immer volle Reaktion auf direkte Stimulation.
Aber: motorische Neuronen werden dadurch nicht mehr im selben Ausmaß erregt

Fazit: Es ist eine **Veränderung der Synapsen zwischen sensorischen und motorischen Neuronen** eingetreten.

Habituation bedeutet also eine **Abnahme der Transmitterausschüttung der präsynaptischen Zelle**!

Sensitisation bei der Aplysia:

Sensitisation: nach einem starken Stimulus reagiert ein Organismus auf einen nachfolgenden schwächeren Stimulus stärker; wird gleichsam „überempfindlich“

Versuch: Aplysia wird mit einem elektrischen Schlag oder anderer intensiver Stimulation gereizt -> wird dadurch überempfindlicher gegenüber einem schwachen Stimulus.
Grund: Diese Veränderung beruht auf einer Zunahme der Transmitterausschüttung nach eingetretener Sensitisation.

zugrundeliegender Mechanismus:
Stimulus erregt ein Interneuron -> präsynaptische Membran des Interneurons schüttet daraufhin in den synaptischen Spalt zur postsynaptischen Membran der sensorischen Neuronen **Serotonin** (5-HT) aus.
Serotonin **interagiert mit jedem Rezeptor auf jedem sensorischen Neuron**, wodurch sofort alle **Kaliumkanäle blockiert** werden.
Das bewirkt, daß die **Aktionspotentiale verlängert** werden und dadurch auch die **Neurotransmitterausschüttung der präsynaptischen Zelle zeitlich ausgeweitet** wird.

=> **Lernen kann durch präsynaptische Veränderungen geschehen!**

2. LANGZEIT-POTENTIATION IM SÄUGERGEHIRN (LTP)

LTP = **könnte** die **zelluläre Basis für das Lernen** sein.

* LTP = **Bombardement eines Neurons** durch eine **kurze aber schnelle Serie von Stimuli** (ca. 100 synaptische Erregungen pro Sekunde),
Dauer: ca 1 - 4 Sekunden.
Folge: Dadurch wird das **betroffene Neuron** für Minuten, Tage oder auch Wochen **hoch sensibel für einen neuen Input derselben Art**.

* LTP kann resultieren aus
wiederholter Stimulation einer einzelnen Synapse (ähnlich einer Sensitisation) oder
aus **gleichzeitiger Stimulation von zwei oder mehreren Synapsen** (ähnlich einer Konditionierung).
Letzteres hat längeren Effekt

* LTP wurde **entdeckt von BLISS und LOMO** (1973) **bei Untersuchungen des Hippocampus**.
Es kann aber **auch in anderen Gehirnregionen vorkommen**, z.B. in der Amgydala, im Cerebellum und im cerebralen Cortex. Besonders gut untersucht wurde bisher der Hippocampus.

Bei vielen **Hippocampus-Synapsen** hängt LTP von der Aktivierung eines bestimmten Typs der Glutamat-Rezeptoren. (Säuger haben mindestens 3 verschiedene Arten von Glutamat-Rezeptoren).
= NMDA-Rezeptor (N-Methyl-D-Aspartat); heißt so, weil er von künstlich erzeugtem chemischen Stoff NMDA stimuliert werden kann als einziger von allen Glutamat-Rezeptoren.
NMDA-Rezeptoren = entscheidend für LTP.

Glutamat (= Neurotransmitter) wirkt

* **an den Nicht-NDMA-Rezeptoren exzitatorisch**; **es öffnet die Natrium-Gates**.
* An **NDMA-Rezeptoren** bewirkt Glutamat **überhaupt keinen Effekt** (weder Exzitation noch Inhibition) -> dadurch unterscheiden sich diese Rezeptoren von allen anderen bisher bekannten!

Grund für ihr Nichtreagieren = ihr **Ionenkanal ist durch Magnesium Ionen blockiert**, die den Ionenkanal zwar nicht passieren, aber blockieren, damit keine anderen Ionen durchkönnen.

Um einen NDMA-Rezeptor zu aktivieren muß BEIDES geschehen:

1. Andocken des Glutamats
2. Entfernen des Magnesiums

<u>Wie geht das?</u>

* Zuerst werden die **umliegenden Nicht-NDMA-Rezeptoren wiederholt aktiviert**, dabei kommt es zur **Depolarisation des Neurons**.

* Dadurch **entfernt sich das Magnesium** und befähigt das **Glutamat**, den **Ionenkanal zu öffnen**, durch den jetzt **Natrium und Calzium in die Zelle** strömen.

* Das Einströmen des Calziums bewirkt die **Expression bestimmter sonst inaktiver Gene**.

* Die Aktivierung dieser Gene **erleichtert in Zukunft die Antwortfreudigkeit der aktiven Nicht-NMDA-Rezeptoren in diesem Bereich**.

Kurz gesagt: Wenn Glutamat die Nicht-NDMA-Rezeptoren massiv stimuliert, befähigt die daraus resultierende Depolarisation das Glutamat auch die benachbarten NMDA-Rezeptoren zu stimulieren. Deren Stimulation wirkt als Feedback auf die Potentiation der Nicht-NDMA-Rezeptoren. Ihre Potentiation kann Minuten, Stunden oder länger andauern (abhängig von der Art der Synapse)

* Wurde **LTP einmal ausgelöst**, ist es **unabhängig von den NDMA-Synapsen**. **Chemische Substanzen**, die **NDMA-Synapsen blockieren**, **hemmen die Entstehung von LTP, nicht aber dessen Aufrechterhaltung** (d.h. Sind die NMDA-Rezeptoren einmal aktiviert, bleiben sie es auch)

* **Simultane Stimulation durch 2 oder mehr Axone produziert mehr LTP**, als wenn nur ein Axon beteiligt ist. **LTP stärkt die Synapsen der zusammenarbeitenden Axone** -> deshalb ist LTP ein attraktives Modell für das Lernen!
(**Unterschied**: **Hebbsche Synapse** -> Aktionspotentiale sind nötig;
LTP -> nur die Depolarisation eines Dendriten ist nötig)

* **Im Hippocampus:** LTP entwickelt sich sehr schnell, endet aber auch wieder rasch
im cerebralen Cortex: LTP entwickelt sich langsam während 30-90 Minuten, hält aber ein paar stunden an.

* **Wirkung des LTP**: = noch unklar -> **3 Möglichkeiten:**

a) **postsynaptisches Neuron** schüttet **chemische Substanz** aus (wahrscheinlich Stickoxid NO); dieses wandert **zur präsynaptischen Ausschüttungsstelle** und **bewirkt** dort eine **verstärkte Ausschüttung des Neurotransmitters**

b) im postsynaptischen Neuron werden die **Nicht-NDMA-Rezeptoren** übersensibilisiert

c) die **Dendriten** des postsynaptischen Neurons **verändern ihre Form**, damit **mehr elektrische Energie in die Zelle** strömen kann.

Langzeit-Potentiation und Verhalten

LTP ist offensichtlich ein **wichtiger Faktor für viele Arten des Lernens bei Säugern**, **aber nicht für alle**. Werden **NDMA-Rezeptoren durch chemische Substanzen blockiert**
-> Effekte auf einige Arten des Lernens, auf andere ohne Effekt.
LTP ist wichtig für das Lernen, **wie es sich aber auf Verhalten auswirkt, weiß man noch nicht**.

Beispiele:

a) Ist **LTP ein Mechanismus des Langzeitgedächtnisses** und **hängt es von den NDMA-Rezeptoren ab**, dann müßte eine **chemische Substanz**, die **die NDMA-Rezeptoren blockiert**, **die Ausbildung des Langzeitgedächtnisses verhindern**.

Das **hat im Rattenexperiment funktioniert**: NDMA-Blockade -> es konnte sich kein Langzeitgedächtnis ausbilden (Ratten erhielten E-Schock -> fürchteten sich nicht davor, weil sie es schon wieder vergessen hatten); aber kein Einfluß auf das Kurzzeitgedächtnis

b) **Visuelle Erfahrungen in einer sensiblen Entwicklungsphase können Verbindungen im visuellen System ändern**. Ende der sensiblen Entwicklungsphase hängt zusammen mit der Ausbildung der NDMA-Rezeptoren; **sensible Phase** ist dann, wenn die **NDMA-Rezeptoren am empfindlichsten** sind.
Durch **Blockieren der NDMA-Rezeptoren** kann **Dauer der sensiblen Entwicklungsphase beeinflußt** werden.

c) **LTP hängt ab vom Eintritt der Calzium-Ionen in die postsynaptische Membran**.
Kommt Calzium während einer Dauerstimulation in die Zelle, so hat es bei älteren Lebewesen weniger Effekt (Calzium-Kanäle sind brüchig geworden, weil während der Ruhezeit zuviel Calzium in ihnen ist).
Gibt **man älteren Lebewesen Magnesiumspritzen** oder **Stoffe, die das Calzium blockieren**
-> **Lernen und Gedächtnis kann verbessert** werden!

4. DIE BIOCHEMIE VON LERNEN UND GEDÄCHTNIS:

Studien an Einzelzellen haben ergeben, daß **Lernen zusammenhängt** mit

* **Zunahme von Calzium** in den Zellen
* **Abnahme des Kalium**-Einstroms
* **Erhöhung der Zahl von bestimmten synaptischen Rezeptoren**
* und **anderen biochemischen Veränderungen**

-> **Lernstörungen** könnten daher **zusammenhängen mit chemischen Mangelerscheinungen im Gehirn**, bzw. bestimmte chemische Stoffe könnten dem Lernen förderlich sein.

Einfluß der Proteinsynthese auf Lernen und Gedächtnis:

Proteine sind ein wichtiger Baustoff im Körper.

Werden **gebraucht für**:
* Wachstum von Axonen und Dendriten,
* Neurotransmitterproduktion,
* Veränderung von Rezeptoren.

Von Versuchen mit der Aplysia weiß man, daß **Proteinsynthese** auch **wichtig für Lernen und LTP** ist.
Beides kann verhindert werden durch Chemikalien, die die Proteinsynthese hemmen.

Ist die **Proteinsynthese gestört** -> **Irritation des LTM, nicht aber des STM**.
Je mehr die Proteinsynthese durch bestimmte Stoffe unterbunden wird, umso retardierter werden Lernprozesse.

Acethylcholin-Synapsen und Gedächtnis:

Wichtige Neurotransmitter für das Lernen = **Glutamat und Acethylcholin**.

Gedächtnisverluste im Alter hängen zusammen mit **Abnehmen des Acethylcholinspiegels.**
Versuche dazu: Junge Menschen bekamen **Injektionen mit Scopolamin** (blockiert die Acethylcholinsynapsen)
-> Gedächtnisdefizite wie bei alten Menschen (hatten bei diversen Gedächtnisaufgaben dieselben Schwierigkeiten wie Greise)

Medikamente, die die **Effekte des Acethylcholins verlängern** (z.B. **Physostigmin**)
* **verbessern** bei alten Menschen die **Gedächtnisleistung**;
* haben aber **Nebenwirkungen**: Ruhelosigkeit, Schwitzen, Verstopfung, extremen Durst
-> können klinisch nicht eingesetzt werden.

Acethylcholin-Vorläufersubstanzen, wie **Cholin** und **Lecithin** werden **gern mit der Nahrung verabreicht**
-> ist aber sinnlos, weil **Acethylcholinverlust im Alter zu groß, um so ersetzt** zu werden.

Andere Synapsen und Gedächtnis:

Gedächtnisschwäche im Alter hängt auch zusammen mit
Mangel an Norepinephrin, Serotonin und Dopamin.
-> **dagegen** wird **Clonidin** verabreicht (stimuliert die Norepinephrin-Rezeptoren, kann die Defizite mindern);
-> auch **Dopamin** kann mit Medikamenten zugeführt werden.

Chemische Regler der Aufmerksamkeit

Die **Hormone ACTH und Vasopressin** verbesserten die Ergebnisse von Ratten bei Lernexperimenten.

Vasopressin steigert auch die **Gedächtnisleistung von alten Menschen**.
Gehirn verwandelt **Vasopression in AVP 4-9** (= noch effektiver)
-> **fokussiert die Aufmerksamkeit auf bedeutende Dinge in der Umwelt**

Rattenexperiment dazu: Ratten mußten lernen, auf bestimmten Stimulus zu achten und gleichzeitig einen anderen Stimulus zu ignorieren
(eine Gruppe mußte **Futter aus Schachtel mit relevanter Seite** = leichter, die andere aus **Schachtel mit relevantem Deckel** = schwieriger, holen).
Normalerweise lernt die Seite-Gruppe besser.
Unter AVP 4-9 Einfluß -> Seiten-Gruppe lernte schneller
-> lenkte Aufmerksamkeit schneller auf richtige Schachtel)