

forschung

Das Magazin der Deutschen Forschungsgemeinschaft

4/2014



30
Jahre | Gottfried
Wilhelm
Leibniz-
Programm

Leibniz-Preisträgerinnen und -Preisträger
in der Zeitschrift „forschung“

WILEY-VCH

DFG



Onur Güntürkün

Nicht vergessen ...

Im Alltag ist der Mensch ständig mit Situationen konfrontiert, in denen früher Gelerntes nicht mehr gültig ist – Psychologen sprechen vom „Extinktionslernen“. Die damit verbundenen Mechanismen auf Verhaltens-, Hirn- und Immunebene am Beispiel von Tauben und Menschen zu verstehen, fordert den Scharfsinn der Forscher heraus – und könnte langfristig auch der Therapie von Angstpatienten zugutekommen.



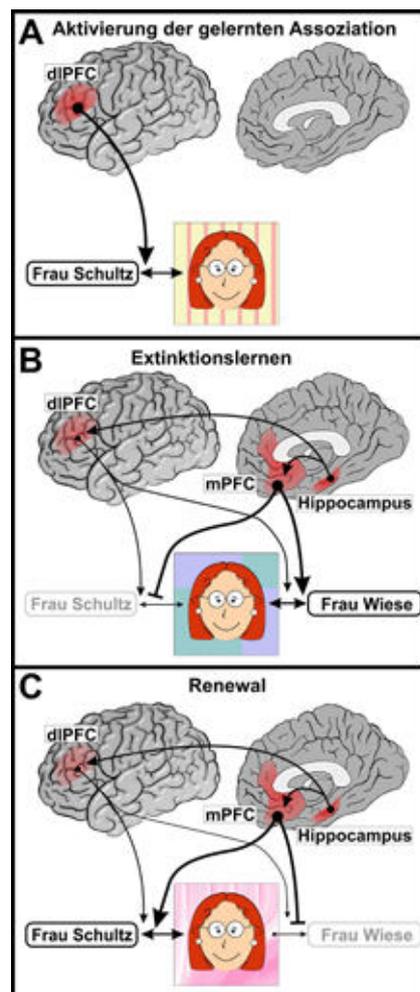
Wir alle kennen solche Situationen: Eine Kollegin heiratet und ändert ihren Nachnamen. Viele Wochen danach sprechen wir sie leider immer noch häufig mit ihrem alten Namen an. Das ist ein bisschen peinlich, aber irgendwann sitzt der neue Name und es passieren keine Fehler mehr. Doch Jahre später begegnen wir der Kollegin plötzlich in einer fremden Umgebung und sprechen sie wieder mit ihrem alten Namen an. Warum ist diese längst verschüttete Erinnerung jetzt wieder hochgekommen? Und warum fiel es uns so leicht, den ersten Namen der Kollegin zu lernen, aber so schwer sich ihren neuen Namen zu merken?

Diese Episode ist ein typisches Beispiel für Extinktionslernen. Dieser wenig bekannte, aber sehr wichtige Lernprozess wird in der DFG-Forschergruppe „Extinction Learning: Behavioural, Neural and Clinical Mechanisms“ auf Verhaltens-, Hirn- und Immunebene untersucht. Beim Extinktionslernen erleben wir, dass etwas früher Gelerntes nicht mehr gültig ist. In einer sich ständig verändernden Welt durchlaufen wir natürlich ununterbrochen Prozesse des Extinktionslernens.

Diese Lernform wird vor allem bei der Verhaltenstherapie von Angstpatienten angewandt, bei denen die gelernte Furchtreaktion des Patienten auf den phobischen Reiz extinguiert werden muss. Und auch hier tritt das im Beispiel geschilderte Problem auf: Ein Patient, der im Kontext einer therapeutischen Praxis seine Phobie besiegt hatte, kann zu Hause (also im alten Kontext) eine nahezu vollständige Rückkehr der Phobie erleben. Psychologen nennen diese Situation „Renewal“, da die Rückkehr in den alten Kontext häufig auch mit einer Rückkehr in die alte Angst einhergeht (Renewal = Wiederherstellung).

Um all diese Vorgänge besser zu verstehen, müssen wir zuerst die Vorgänge im Gehirn beim Erstlernen, beim Extinktionslernen und beim Renewal genauer erforschen.

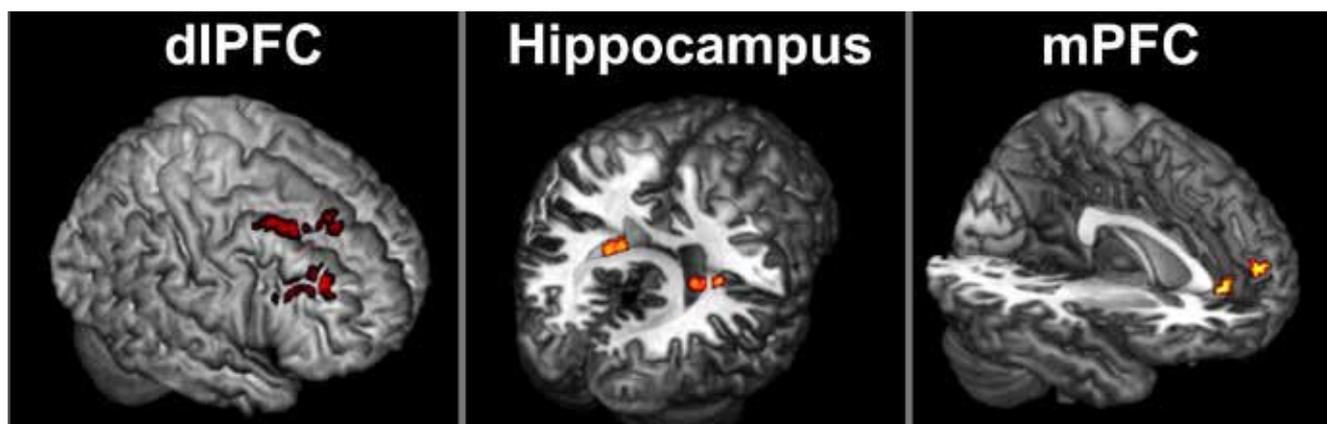
Beim Erstlernen des Namens einer Person verändern sich die Synapsen, also die Kontaktstellen zwischen Nervenzellen, in all den Hirnregionen, die etwas mit dem Aussehen und dem Namen dieser Person zu tun haben. Wenn wir uns später gezielt an diese Person erinnern wollen, aktiviert der dorsolaterale Präfrontale Cortex (dlPFC) diese spezifischen Gedächtnisspuren, sodass wir uns an das Gesicht, den Namen und an vieles mehr erinnern, das wir mit dieser Person assoziieren.



Beim Namenswechsel müssen diese Gedächtnisspuren modifiziert werden. Hierbei wird aber nicht der alte Name gelöscht, sondern nur gehemmt. Das hat drei Implikationen: Erstens ist somit Extinktionslernen ein neuer und zwar inhibitorischer Lernvorgang und kein Vergessen. Die Inhibition des alten Namens und die Reorganisation der Assoziation zwischen Person und neuem Namen wird dabei vom medialen Präfrontalen Cortex (mPFC) organisiert. Zweitens existiert der alte Name in unserem Gehirn noch weiter, auch wenn wir schon lange nicht mehr an ihn denken und eventuell sogar gar meinen, ihn vergessen zu haben. Drittens wird die Hemmung des alten Namens zusammen mit dem Kontext abgespeichert. Dieser letzte Punkt ist sehr wichtig und soll etwas genauer beleuchtet werden.

Das Lernen der Namensänderung passiert in einem bestimmten Kontext, zum Beispiel das Büro in dem wir und die Kollegin arbeiten. Beim Extinktionslernen speichert der Hippocampus also ab, dass es das gemeinsame Büro war, in dem die Namensänderung gelernt wurde.

Schematische Darstellung der Hirnprozesse beim Lernen, dargestellt an der Seitenansicht (links) und der Medialansicht des Gehirns (rechts). (A) Der dorsolaterale Präfrontale Cortex (dlPFC) kann eine gelernte Assoziation zwischen einer Person und ihrem Namen aktivieren. (B) Beim Extinktionslernen encodiert der Hippocampus den veränderten Kontext (die Farbe des Hintergrundes hat sich verändert) und vermittelt diese Information dem PFC. Mediale Anteile des PFC (mPFC) unterdrücken die alte Assoziation und partizipieren an der Aktivierung der neuen. (C) Beim Renewal wird fälschlicherweise die alte Assoziation aktiviert, da die Person im neuen Kontext auftaucht.



Fotos: Neurologie Bergmannsheil Uni Bochum

Während der dorsolaterale Präfrontale Cortex (dlPFC) am Erlernen und Abrufen einer Assoziation beteiligt ist, kodiert der Hippocampus den Kontext des Lernens. Teile des medialen Präfrontalen Cortex (mPFC) sind am Extinktionslernen und am Abruf der bereits extinguierten Assoziation beteiligt.

Somit ist das Extinktionslernen zusammen mit einem bestimmten Ort abgespeichert. Jetzt wird wahrscheinlich klar, warum wir in fremder Umgebung plötzlich die Kollegin mit ihrem alten Namen ansprechen: Unser Hippocampus signalisierte einen Kontext außerhalb des Büros. Dadurch entfiel die Hemmung des alten Namens durch den mPFC und die lange unterdrückte Gedächtnisspur mit dem alten Namen wurde reaktiviert. Wie die Experimente der Forschergruppe zeigen, erschwert Stress den Abruf aus dem Gedächtnis und erhöht zusätzlich die Beachtung von Kontextinformation, sodass die Fehleranfälligkeit in solchen Situationen mit Kontextänderung steigt.

Bisher wurden das Verhalten und die relevanten Hirnareale dargestellt. Aber was passiert auf neuronaler Ebene in diesen Arealen? Um dies zu untersuchen, wurde in der Forschergruppe ein experimentelles Design entwickelt, bei dem Tauben in einer Konditionierungskammer lernen, bestimmte Bilder mit dem Bepicken einer Pickscheibe zur Linken oder zur Rechten zu assoziieren. So lernen die Tiere, dass sie auf

die linke Seitenpickscheibe picken müssen, wenn eine Palme oder ein Telefon gezeigt werden und auf die rechte, wenn sie ein Haus oder ein Baby sehen. Bei richtiger Wahl bekommt die Taube für einige Sekunden Futter, bei falscher Wahl geht dagegen das Licht in der Kammer kurz aus. Die Tauben sind somit motiviert, immer die richtige Wahl zu treffen. An einem Testtag durchläuft das Tier circa 1000 Durchgänge, und in jedem Durchgang sieht es eines der vier auf Seite 18 oben dargestellten Bilder. Die Tiere lernen rasch innerhalb eines Tages, welche Seitenpickscheibe sie bei jedem der vier Bilder wählen müssen.

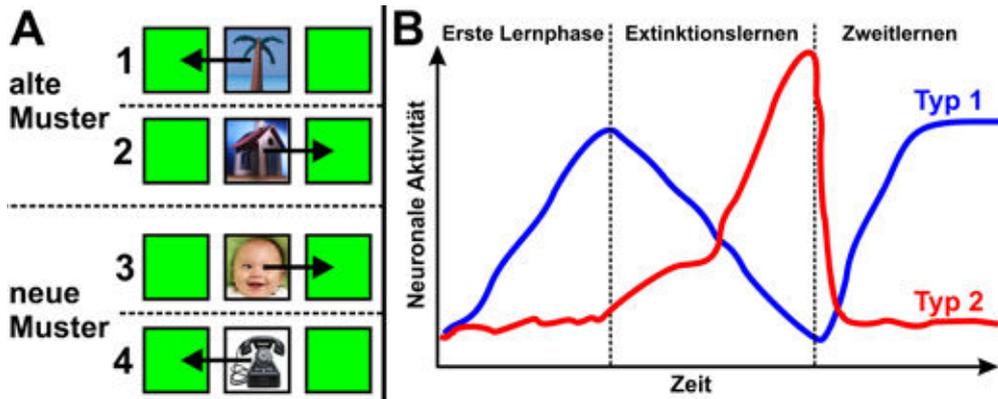
Am nächsten Testtag werden die Tauben wieder in die gleiche Testkammer gesetzt. Wieder tauchen die Palme / das Haus auf. Doch statt Baby und Telefon gibt es jetzt zwei neue Bilder, deren Links-Rechts-Zuordnung die Tiere neu lernen müssen. So geht es jeden Tag weiter. Die zwei „alten“ Muster (Palme, Haus) kennen die Tiere nach einer Weile so gut, dass sie kaum noch Fehler machen. Die Situation bei den jeweils neuen Bildern ist anders. Diese kennen die Tiere

am Morgen noch nicht und müssen durch Ausprobieren lernen, welche mit der linken beziehungsweise der rechten Pickscheibe assoziiert sind. Während des Lernens wird mit haarfeinen Elektroden die Aktivität einzelner Nervenzellen im vogeltypischen Äquivalent zum Präfrontalen Cortex und Hippocampus abgeleitet. Somit können wir Zeuge des zellulären Geschehens beim Erstlernen, Erinnern und Extinktionslernen werden.

Die Tauben durchlaufen jeden Tag drei aufeinanderfolgende Phasen – die erste Lernphase: Die Tiere wählen für die alten Bilder (Palme, Haus) die ihnen bekannten Seiten-



Grafik: Oliver Wrobel



Grafik: Lehrstuhl Biopsychologie Uni Bochum

(A) Experimentelles Design eines Extinktionsexperiments mit Tauben, bei dem die Tiere lernen, dass der mittlere Reiz mit einem der beiden Seitenreize assoziiert werden muss (Pfeile zeigen auf die richtige Seite). Es gibt zwei alte Reize, die den Tieren seit Wochen bekannt sind, und zwei neue Reize, die jeweils jeden Tag neu gelernt werden. Einer von diesen neuen Reizen wird nach dem Erstlernen extinguiert und danach ein zweites Mal gelernt. (B) Schematische Darstellung der Aktivität von zwei Zelltypen eines „präfrontalen“ Hirnareals bei Tauben während der drei Phasen des Experiments.

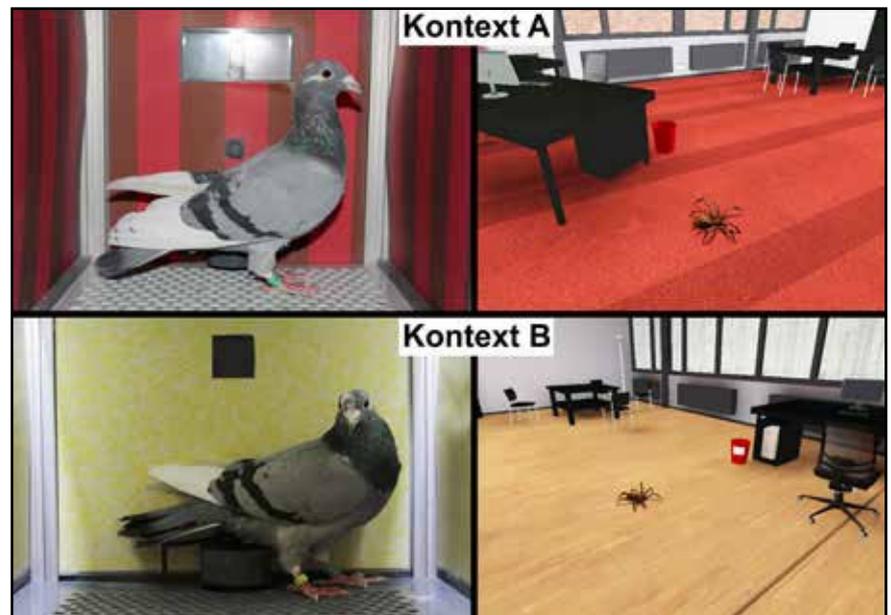
pickscheibe und lernen neu, mit welcher Seite die neuen Bilder assoziiert sind. Wenn alle vier Bilder richtig beantwortet werden, beginnt die zweite Phase – das Extinktionslernen: Reaktionen auf eines der beiden neuen Bilder werden weder belohnt noch bestraft, egal welche Seitenscheibe das Tier wählt. Für die drei anderen Muster ändert sich nichts. Für eines

der neuen Muster startet jetzt also ein Extinktionslernen. Nun geht es drittens um Zweitlernen: Nach Abschluss des Extinktionslernens für das eine Bild wird das Tier wieder bei allen vier Bildern für das Wählen der richtigen Seitenpickscheibe belohnt. Auch bei dem Bild, das gerade erfolgreich extinguiert wurde, bekommt die Taube wieder Futter, wenn sie richtig wählt.

Die Ableitungen einzelner Nervenzellen des Präfrontalcortexes zeigen die Vielfalt der neuronalen Prozesse während des Lernens. Hier sollen nur zwei Neuronentypen beschrieben werden, die uns einiges über die Grundlagen des Extinktionslernens erzählen. Typ 1 zeigt eine langsame Aktivitätssteigerung während des Erstlernens, einen Abfall auf fast das Ausgangsniveau bei der Extinktion und einen zweiten Anstieg beim Zweitlernen. Diese Zellen kodieren auch die Assoziation zwischen Muster und Seite. Das Interessante ist, dass ein und dieselbe Zelle sowohl beim Erst- als auch beim Zweitlernen aktiv ist. Somit ist das Zweitlernen kein Vorgang, bei dem neue Neuronen rekrutiert werden. Vielmehr behalten während des Extinktionslernens die Zellen ihre gelernten Assoziationen. Sie vergessen also tatsächlich nicht, werden aber wahrscheinlich gehemmt.

Typ 2 ist eine Zelle, die nur während des Extinktionslernens reagiert. Somit löst die unerwartete Verletzung einer Belohnungserwartung die Aktivität dieses Neurons

Untersuchung der Wirkung des Kontextes beim Extinktionslernen mit Tauben (links) und mit Menschen (rechts). Die Tauben lernen im Kontext A, für Futterbelohnung auf einen farbigen Schalter zu picken. Versuchspersonen mit milder Spinnenangst lernen im Kontext A, dass das Auftauchen von Spinnen einen schwachen elektrischen Schlag nach sich zieht. Im Kontext B werden sowohl Tauben als auch Versuchspersonen extinguiert (Picken auf farbigen Schalter wird nicht mehr belohnt; Spinnen ziehen keinen elektrischen Schlag nach sich). Zurück im Kontext A, kehrt bei Tauben und Menschen das im Kontext B gelöschte Verhalten wieder zurück. Die Tauben beginnen sofort wieder auf den Farbreiz zu picken und Personen fürchten sich erneut vor Spinnen.



Fotos: Lehrstuhl Biopsychologie Uni Bochum

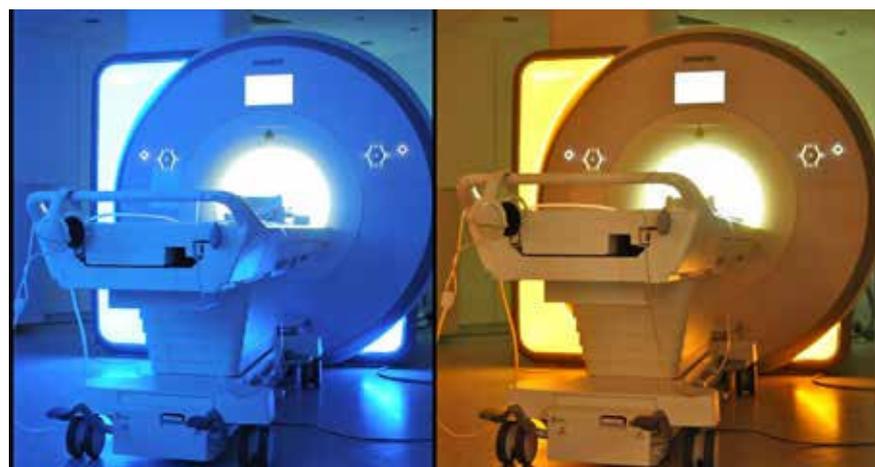
aus. Es ist möglich, dass Typ 2 aktiv am Aufbau der gelernten Inhibition beteiligt ist, mit der das frühere Wissen unterdrückt wird.

Extinktionslernen beinhaltet immer auch das Mit-Lernen des Kontextes. Das ist sehr sinnvoll, da ein einmal erworbenes Wissen (etwa „Die S-Bahn zu meiner Arbeit fährt um 7:43h ab.“) häufig kontextabhängig modifiziert werden muss („Im Sommerfahrplan fährt diese Bahn erst um 7:58h.“). Durch die Integration des Kontextes in das gelernte Wissen sind wir in der Lage, situationsabhängig der einen oder der anderen Regel zu folgen.

Doch die Fähigkeit zum kontextabhängigen Extinktionslernen bringt für die Psychotherapie auch ein enormes Problem mit sich: Das Extinguieren von krankhaften Ängsten findet ja immer in einem bestimmten Kontext statt, zum Beispiel einer psychotherapeutischen Praxis. Trotz aller Erfolge in dieser Praxis kann der Patient dann in seinem Alltag erneut den gleichen Ängsten ausgesetzt sein, weil diese ja nie vergessen, sondern nur kontextabhängig gehemmt wur-



Foto: Lehrstuhl Klinische Psychologie Uni Bochum



Fotos: Lehrstuhl Medizinische Psychologie, Uni Duisburg-Essen

Die Veränderung der Raumfarbe während eines Experiments mit bildgebenden Verfahren ändert den Kontext, in dem gelernt wird, und kann alte Handlungsmuster wachrufen, die im alten Kontext gelernt worden waren.

den. Dieses Problem wird dadurch vergrößert, dass Angstpatienten den kritischen Kontext stark beachten aber gleichzeitig Probleme mit dem Lernen von Extinktion haben. Genau diese ungünstigen Eigenschaften tragen wahrscheinlich dazu bei, dass sich aus normalen Ängsten pathologische Phobien entwickeln können.

Untersuchungen der Forschergruppe an Tauben und Menschen zeigen, wie dramatisch der Kontext während des Extinktionslernens die Rückfallquote in die alten Handlungsmuster bestimmt. Um dies genauer zu analysieren, wurden in einigen Untersuchungen mit bildgebenden Verfahren der ganze Raum in die eine oder die andere Farbe getaucht, um Kontextveränderungen zu erzeugen. Diese Studien belegen, dass der Grad der Aktivität des Hippocampus während des Ex-

Phobien, zum Beispiel die vor Spinnen, lassen sich psychotherapeutisch durch Extinktionslernen gut behandeln. Aber die Rückkehr in den Kontext des eigenen Zuhauses kann manchmal einen Rückfall in die alten Ängste nach sich ziehen.

tinktionslernens mit dem Ausmaß des Rückfalls in die ursprünglichen Handlungsmuster korreliert. All diese Untersuchungen zeigen uns zunehmend, wie das Extinktionslernen funktioniert. Um längerfristig Angstpatienten zu helfen, ihre Furcht in allen Lebenslagen zu besiegen, brauchen wir einen solchen umfassenden Forschungsansatz, der die Mechanismen des Extinktionslernens von der Zelle bis zum Patienten untersucht.



Prof. Dr. Dr. h.c. Onur Güntürkün

ist Professor für Biopsychologie an der Ruhr-Universität Bochum und Träger des Gottfried Wilhelm Leibniz-Preises 2013 und Träger des Communicator-Preises 2014.

Adresse: Biopsychologie, Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Fakultät für Psychologie, Ruhr-Universität Bochum, 44780 Bochum

DFG-Unterstützung in der Einzelförderung.

www.bio.psy.ruhr-uni-bochum.de

