

Vorlesung Lernen und Gedächtnis  
Modul A2

# Neuronale Grundlagen von Belohnung und Verstärkung

Prof. Dr. Thomas Goschke

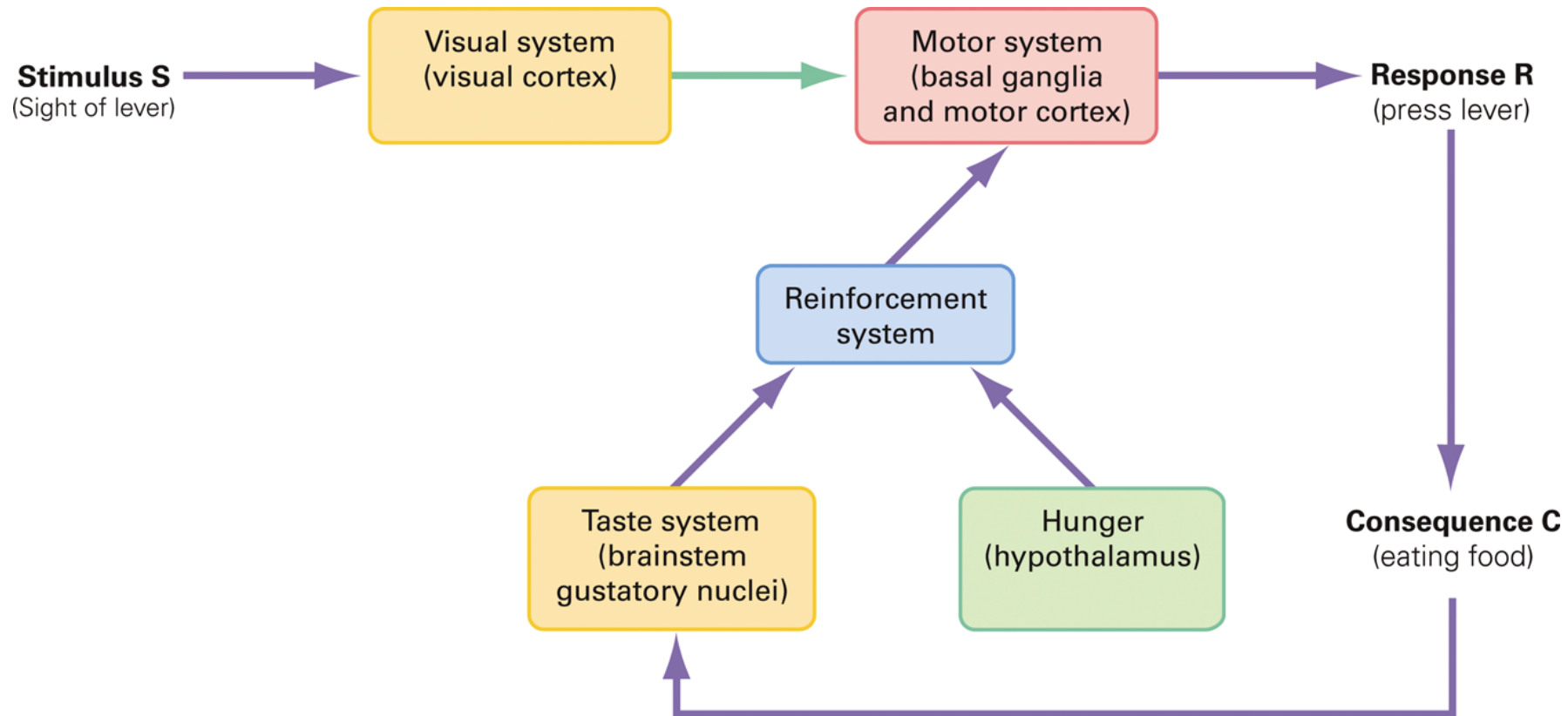
# Überblick

Intrakranielle Selbstreizung und Evidenz für ein Belohnungssystem

Mesolimbisches Dopaminsystem

Dopaminaktivität und Belohnungs-Vorhersage-Fehler

# Vereinfachtes Modell der Gehirnsysteme des instrumentellen Konditionierens



# Hirnregionen, die am instrumentellen Konditionieren und Verstärkungslernen beteiligt sind

## Dorsales Striatum

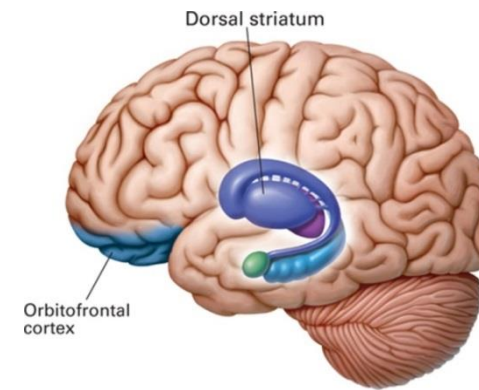
- Nucleus caudatus u. Putamen
- Lernen von S-R-Assoziationen

## Ventrales Striatum

- Nucleus accumbens
- Belohnungsvorhersagefehler

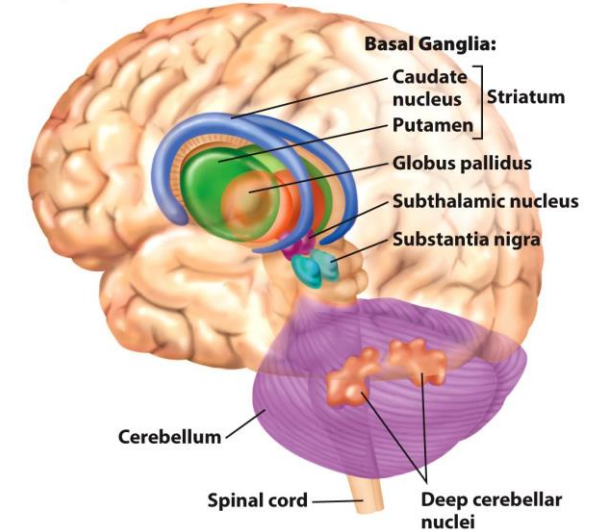
## Orbitofrontaler Cortex

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

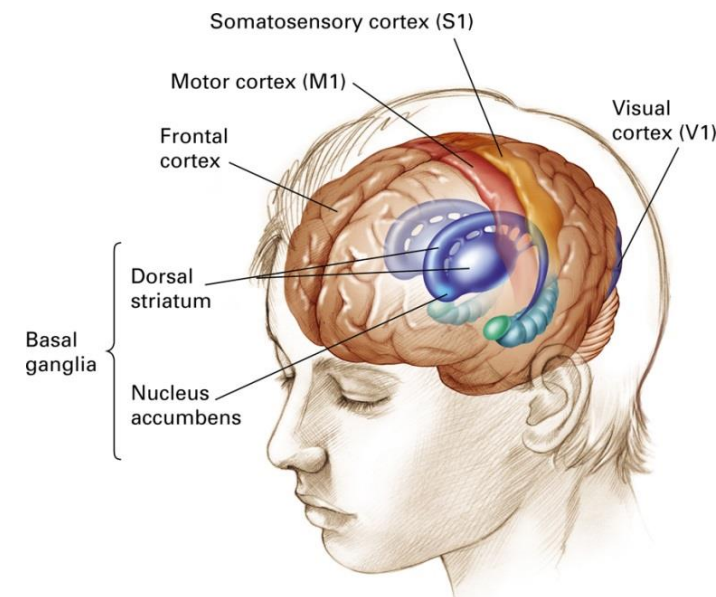


Author: Gluck  
Learning and Memory 2e  
Figure 5.9  
Artist: Buck

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



© 2013 W. W. Norton



# Dorsales Striatum: Erwerb von Assoziationen zwischen diskriminativen Hinweisreizen und Reaktionen ( $S^D$ - R)

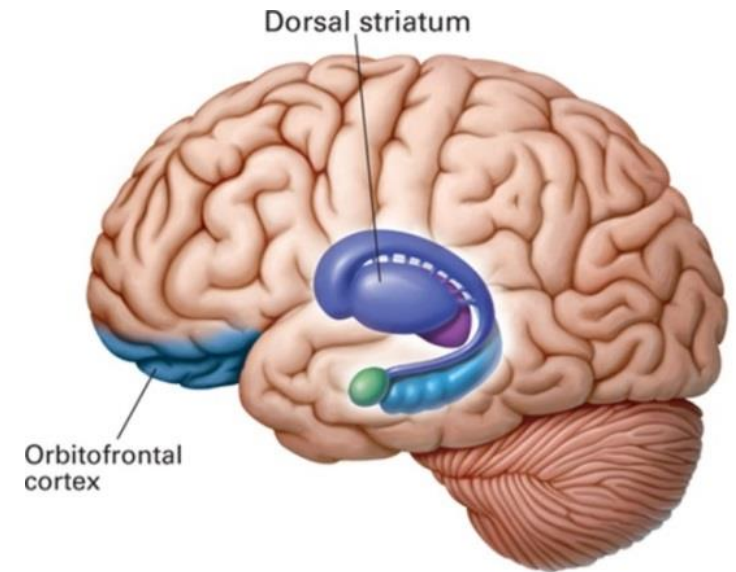
## Dorsales Striatum

- Teil der Basalganglien
- Nucleus caudatus und Putamen

## Läsionen des dorsalen Striatums bei Ratten beeinträchtigt operantes Konditionieren

- Einfache R-C-Beziehungen werden gelernt (z.B. Hebeldruck → Futter)
- Aber: Erwerb von Assoziationen zwischen diskriminativen Hinweisreizen und Reaktionen aufgrund von belohnenden oder bestrafenden Konsequenzen (z.B. Licht → Hebeldruck → Futter) ist beeinträchtigt

Nach längerem Training vermittelt dorsalis Striatum den Erwerb von Gewohnheiten ( $S^D$  – R – Assoziationen)



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

# Orbitofrontaler Cortex und Reaktions-Konsequenz-Assoziationen

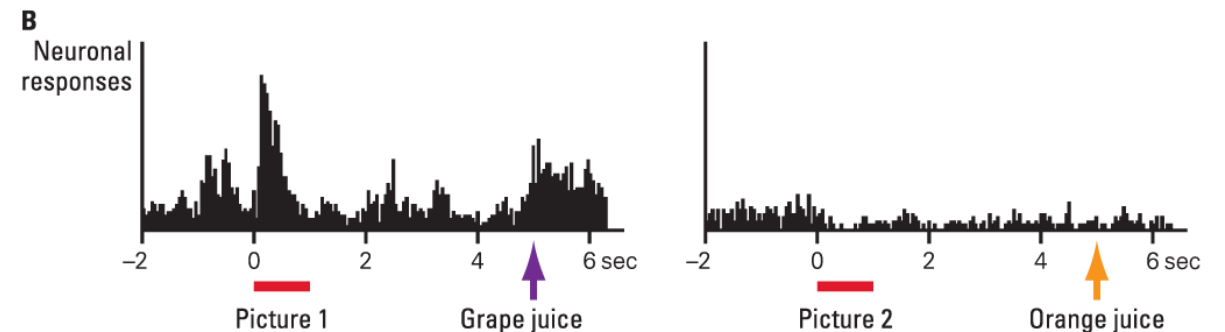
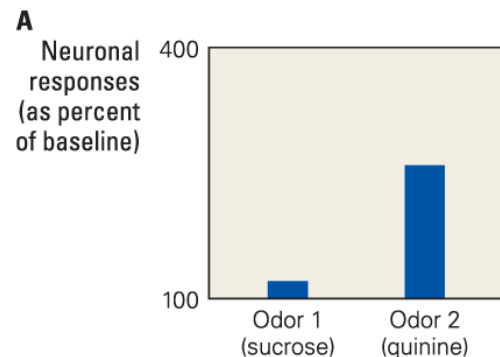
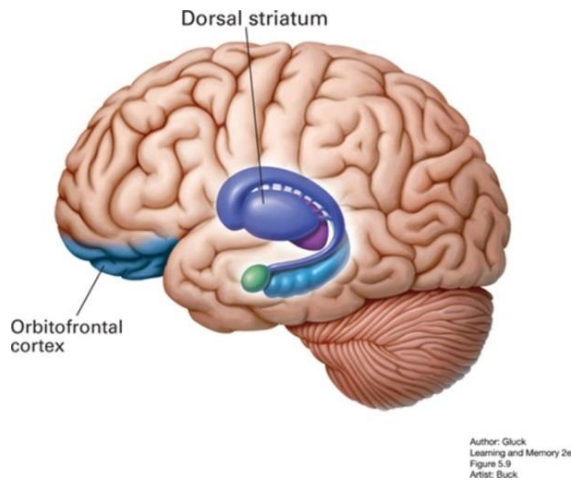
Einzelzelleableitungen zeigen, dass Neurone im OFC erwartete Verhaltenskonsequenzen kodieren

**Aktivität eines Neurons im OFC von Ratten während eines Delays zwischen Reaktion und erwarteter Belohnung oder Bestrafung**

Geruch 1 → Reaktion → Delay → Zucker  
Geruch 2 → Reaktion → Delay → Chinin

**Reaktion eines Neurons im OFC von Affen auf Bilder, die signalisieren, dass eine Reaktion zur Gabe von Trauben- oder Orangensaft führt**

Bild 1 → Reaktion → Delay → Traubensaft  
Bild 2 → Reaktion → Delay → Orangensaft



Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Worth Publishers



# Neuronale Grundlagen von Belohnung

## Intrakranielle Selbstreizung (Olds & Milner, 1954)

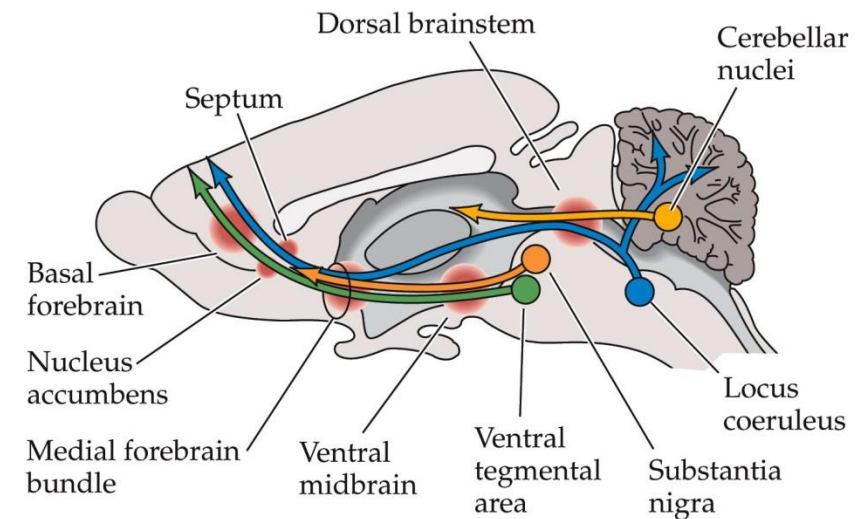
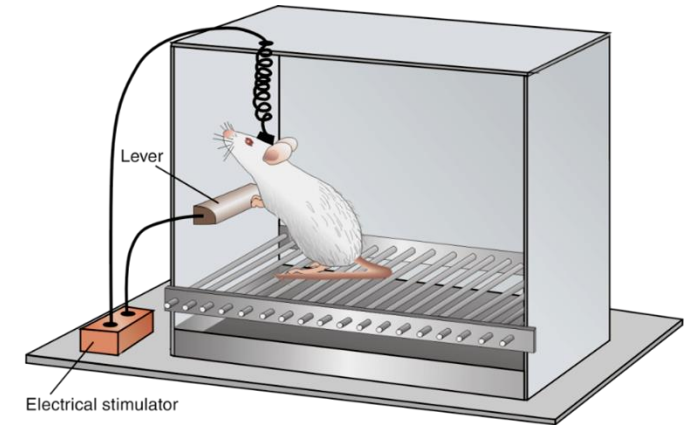
Ratten konnten sich durch Drücken eines Hebels im Bereich des medialen Vorderhirnbündels mit schwachen Stromstößen stimulieren

Die Tiere wiederholten Selbstreizung in hoher Frequenz (bis zu 700 mal pro Stunde) und über viele Stunden bis zur Erschöpfung

Tiere zogen Selbstreizung natürlichen Verstärkern (Futter) vor  
Autoren interpretierten dies als Beleg für ein Belohnungszentrum, das auch Effekte natürlicher Verstärker (z.B. Futter, Sex) vermittelt

Direktreizung löst anreizmotiviertes Verhalten aus (Fressen, Paarung), sofern adäquates Anreizobjekt vorhanden ist

Anregung eines Motivationszustands (z.B. Hunger) führt oft zu erhöhter Rate von Selbstreizungen



*Biological Psychology* 6e, Figure 15.10

© 2010 Sinauer Associates, Inc.

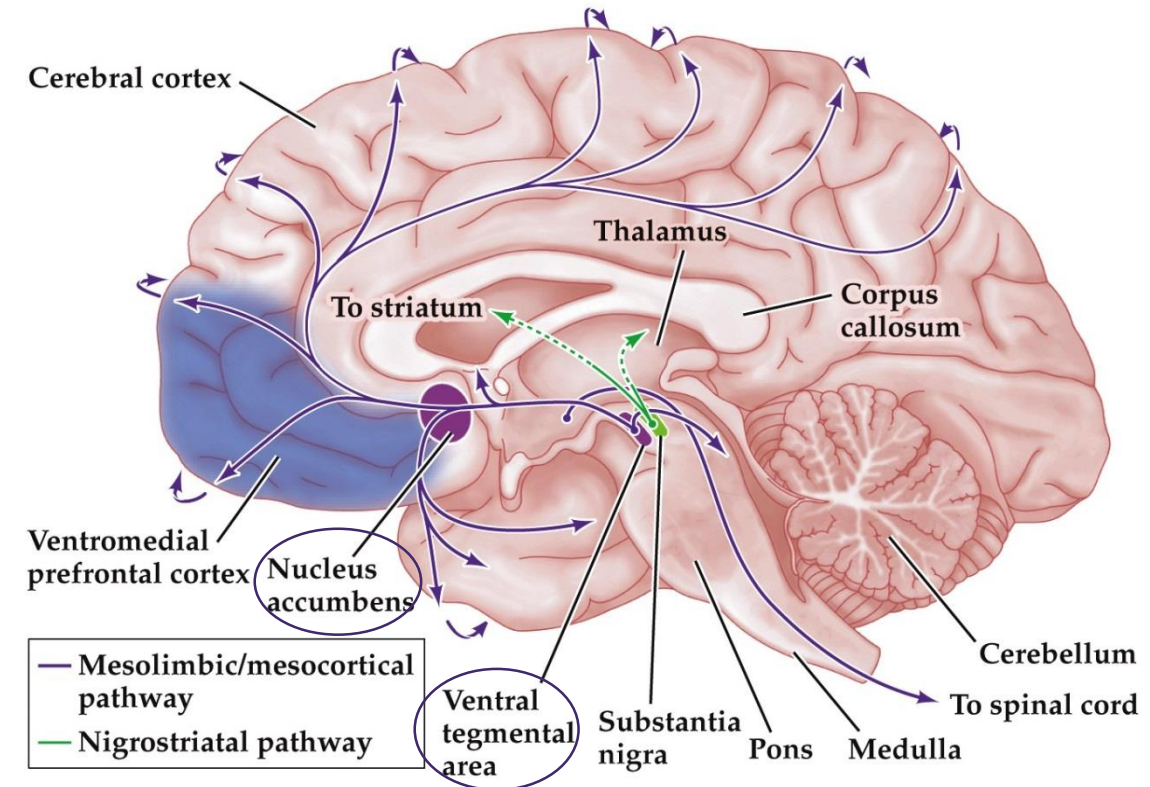
# Dopaminerge Bahnen

Dopaminerge Bahnen sind von zentraler Bedeutung für Belohnungseffekte und Anreizmotivation

## Drei dopaminerge Systeme

- **Nigrostriatales System:** Substantia nigra → dorsales Striatum (Parkinson-Krankheit)
- **Mesolimbisches System:** Ventrales Tegmentum (Mittelhirn) → Vorderhirn/limbisches System (Amygdala, Hippokampus, Septum, Nucleus accumbens)
- **Mesokortikales System:** Ventrales Tegmentum → präfrontaler Kortex, Hippokampus

Wichtig für Belohnung und positive Verstärkung ist dopaminerge Bahn vom **ventralen Tegmentum** zum **Nucleus accumbens**



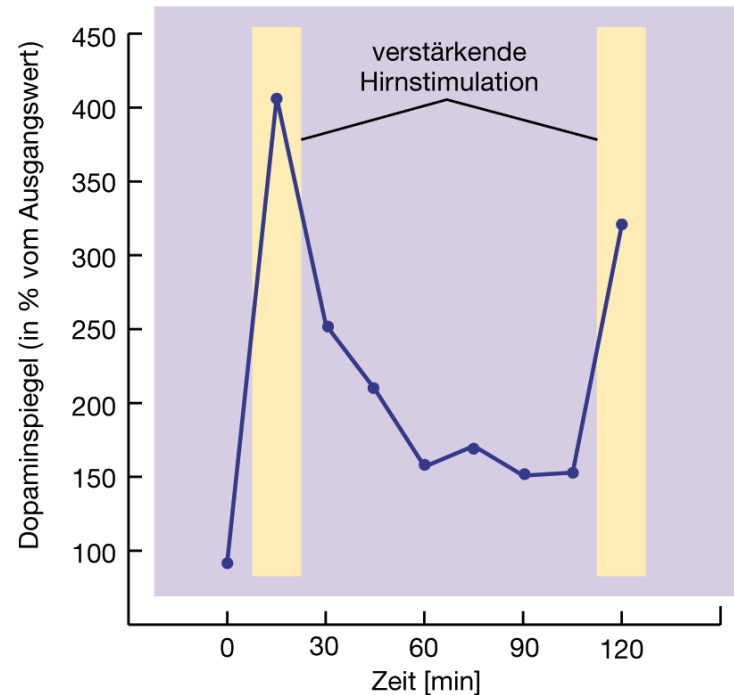
PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 14.3  
© 2013 Sinauer Associates, Inc.



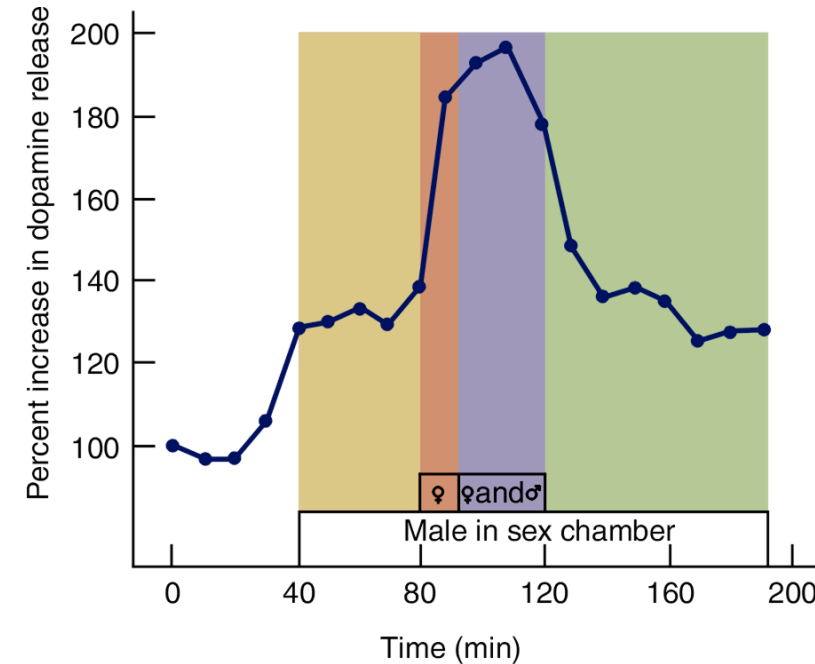
# Evidenz für Rolle des mesolimbischen Dopamin-Systems bei Belohnungswirkungen

- Selbstreizung ist besonders effektiv im mesolimbischen DA-System oder in Regionen, die in dieses System projizieren
- Selbstreizung geht mit erhöhter Freisetzung von Dopamin im Nucleus accumbens einher
- Dopamin-Agonisten verstärken intrakranielle Selbstreizungseffekte
- Injektion eines Dopaminrezeptorblockers in den N. accumbens reduziert die verstärkende Wirkung der Direktreizung des mesolimbischen Pfades
- Läsionen des meso-kortiko-limbischen Systems eliminieren intrakranielle Selbstreizungseffekte
- Mikroinjektionen von Kokain oder Amphetamin in den N. accumbens bewirken eine konditionierte Präferenz für den Ort, an dem die Droge appliziert wurde
- Läsionen des N. accumbens oder ventralen Tegmentums blockieren den Erwerb konditionierter Ortspräferenzen
- Suchterzeugende Drogen erhöhen Dopaminspiegel im N. acc. (durch erhöhte DA-Freisetzung oder Blockade der Wiederaufnahme in die präsynaptischen Endungen)

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



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



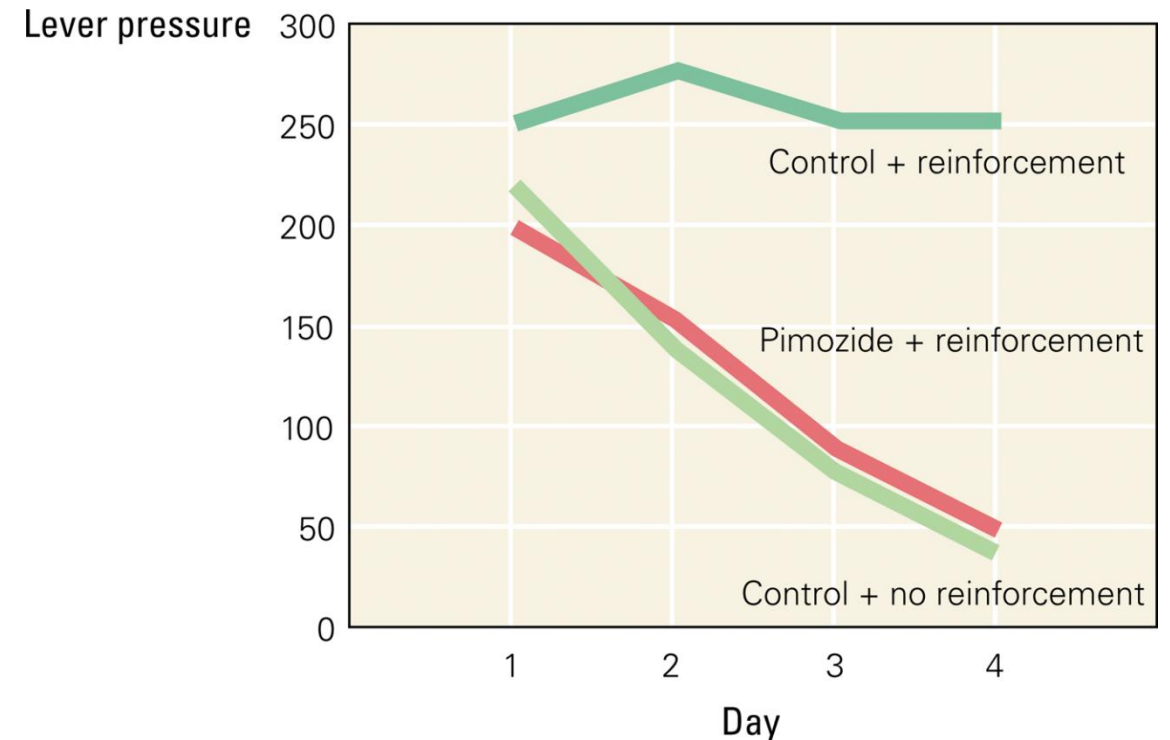
Erhöhter extrazellulärer Dopaminspiegel im N. acc. einer männlichen Ratte während einer sexuellen Begegnung mit einer weiblichen Ratte

# Tierexperimentelle Evidenz für die Bedeutung von Dopamin für Belohnungswirkungen

Ratten wurden konditioniert, Hebel zu drücken, um Futter zu erhalten

- Gruppe 1: Verstärkung
- Gruppe 2: Löschung
- Gruppe 3: Verstärkung + Dopamin-Rezeptor-Blocker

Dopamin-Rezeptor-Blocker hebt Wirkung der Verstärkung auf



# Drei Hypothesen zur Rolle von Dopamin beim Verstärkungslernen

## Hedonie-Hypothese

- Dopamin vermittele die positiven hedonistischen Gefühle, die durch eine Belohnung ausgelöst werden

## Anreiz-Hervorhebungs-Hypothese (incentive salience hypothesis)

- Dopamin vermittele die erhöhte Salienz von Anreizen und das Verlangen nach der Belohnung (nicht aber die positiven Gefühle)

## Belohnungserwartungs-Hypothese (reward prediction hypothesis)

- Phasische Dopaminausschüttung kodiere den Belohnungs-Vorhersagefehler

# Dopamin: Mögen (liking) oder Wollen (wanting)?

## Ursprüngliche Hedonie-Hypothese:

- Mesolimbisches DA-System vermittelt positive/lustvolle (hedonische) Gefühle, die mit Belohnungen einhergehen (z.B. Wise, 1982)

## Aber:

- nach pharmakologischer Zerstörung von Neuronen im mesolimbischen Dopaminsystem zeigten Ratten weiterhin im Verhalten Anzeichen, dass sie belohnende Nahrung mögen („liking“)

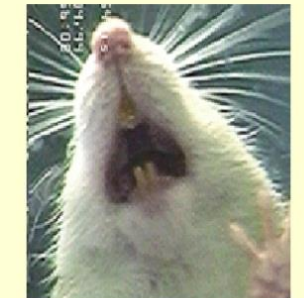
## Anreiz-Sensitivierungs-Hypothese:

- Dopamin vermittelt nicht die durch eine Belohnung ausgelösten positiven Gefühle („liking“), sondern ist notwendig für die Motivation, instrumentelles Verhalten auszuführen, um Verstärker zu erlangen („wanting“)

‘Liking’ expression – sweet



‘Disliking’ expression – bitter



# Dopamin: Mögen (liking) oder Wollen (wanting)?

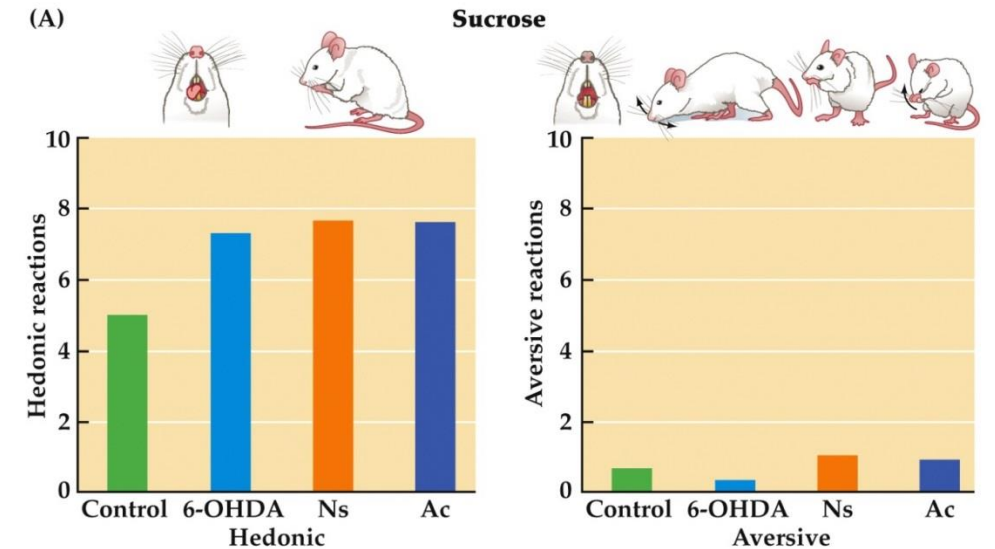
Neurotoxin 6-hydroxydopamine (6-OHDA) führt bei Ratten zu massiver Zerstörung dopaminerger Neurone

Die Tiere zeigten keine Aktivitäten mehr, um an frei verfügbares Futter zu gelangen

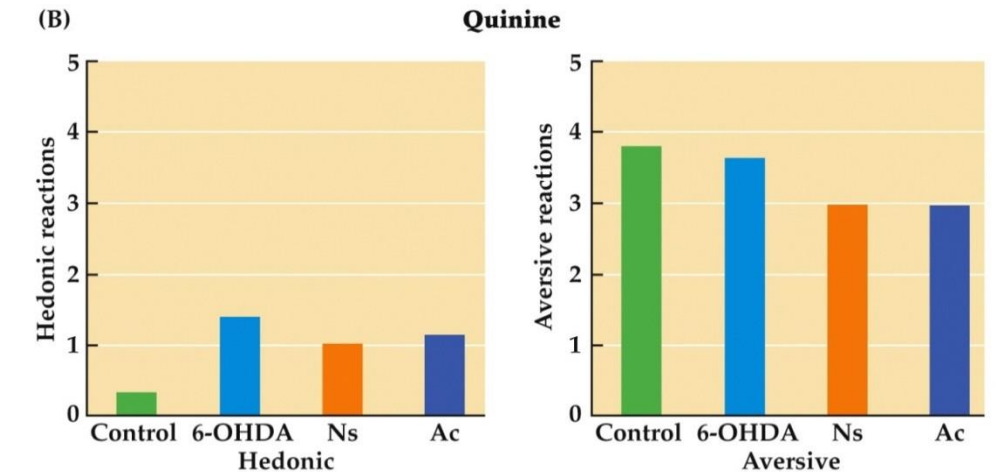
Normale hedonische Reaktionen auf Zuckerlösung und aversive Reaktionen auf bittere Substanz

(Berridge & Robinson, 1998)

Ns: Striatum  
Ac: Nucleus accumbens



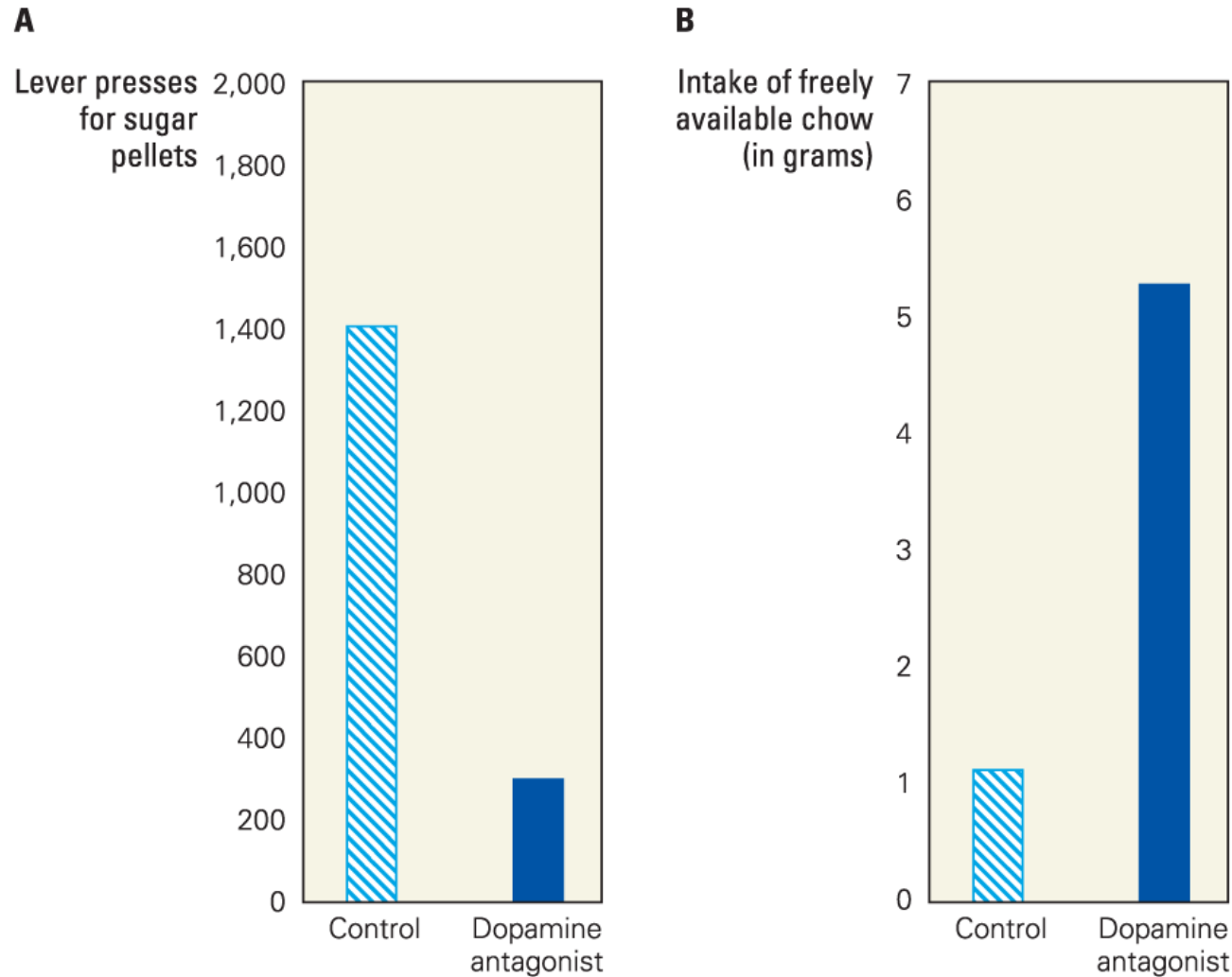
PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 14.4 (Part 1)  
© 2013 Sinauer Associates, Inc.



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



# Dopaminmangel reduziert Motivation für instrumentelles Verhalten



- Ist Rattenfutter frei verfügbar, aber Zucker nur durch Hebeldrücken erhältlich, „arbeiten“ gesunde Ratten für den Zucker
- Ratten mit Dopaminmangel im Nucleus accumbens „arbeiten“ sehr viel weniger für den Zucker und fressen stattdessen das frei zugängliche Rattenfutter

Gluck et al., *Learning and Memory*, 4e, © 2020 Worth Publishers

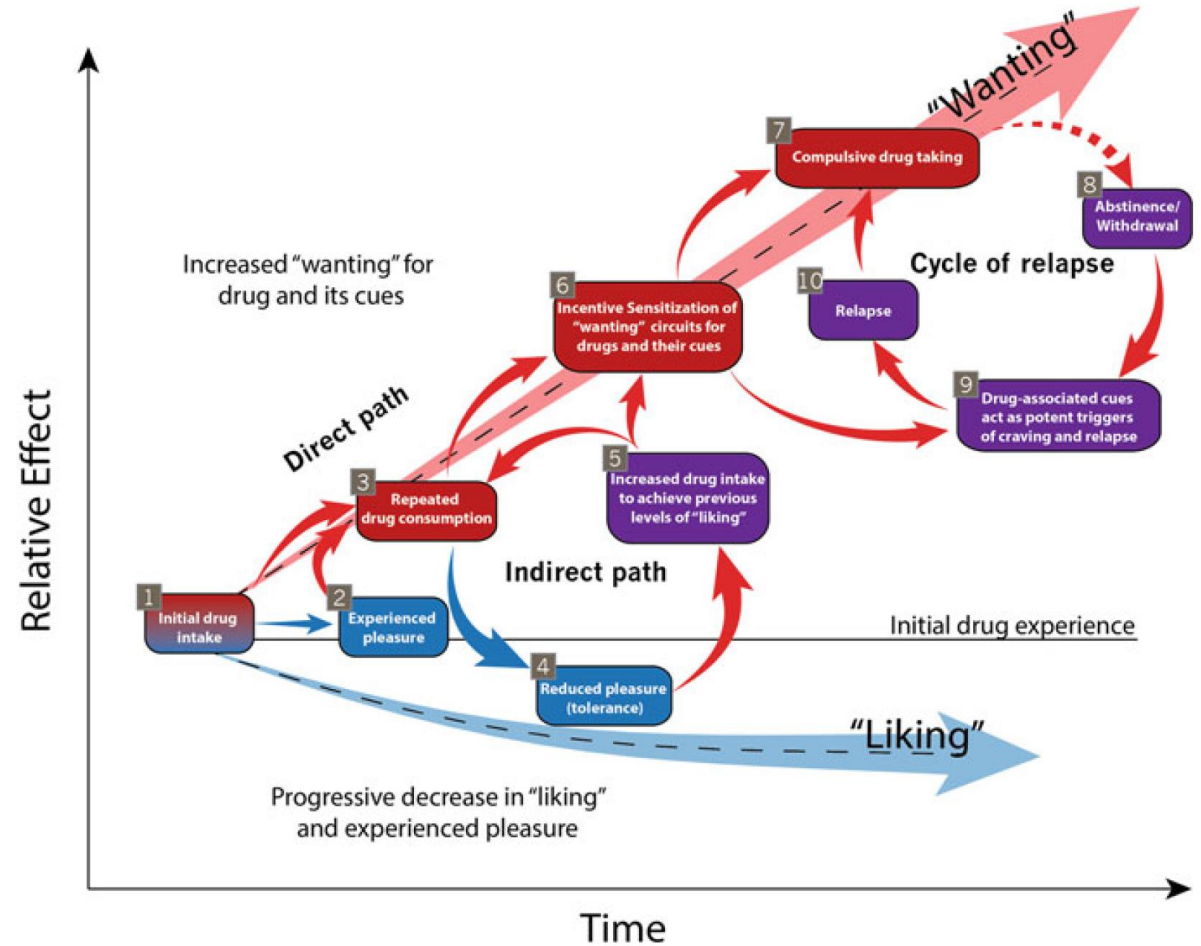
# Dissoziation von „Mögen“ (liking) und „Verlangen“ (wanting) bei der Drogensucht

Annahme, dass Dopamin nicht die durch die Substanz ausgelösten euphorischen Gefühle, sondern das Verlangen nach der Substanz vermittelt

Substanzgebrauchsstörungen (Drogensucht) sind durch zunehmende Dissoziation zwischen „wanting“ und „liking“ charakterisiert

Mit wiederholtem Substanzkonsum steigt die Anreizwirkung und cue-induzierte Verlangen (craving), während die durch die Droge ausgelösten positiven Gefühle häufig abnehmen (Toleranzentwicklung)

Als Folge der Einnahme zunehmend höherer Dosen der Droge kommt es zu einer weiteren Anreiz-Sensibilisierung der mesolimbischen Dopamin-Kreisläufe und einer weiteren Zunahme des compulsiven Verlangens



# Drei Hypothesen zur Rolle von Dopamin beim Verstärkungslernen

## Hedonie-Hypothese

- Dopamin vermittele die positiven hedonistischen Gefühle, die durch eine Belohnung ausgelöst werden

## Anreiz-Hervorhebungs-Hypothese (incentive salience hypothesis)

- Dopamin vermittele die erhöhte Salienz von Anreizen und das Verlangen nach der Belohnung (nicht aber die positiven Gefühle)

## Belohnungserwartungs-Hypothese (reward prediction hypothesis)

- Phasische Dopaminausschüttung kodiere den Belohnungs-Vorhersagefehler

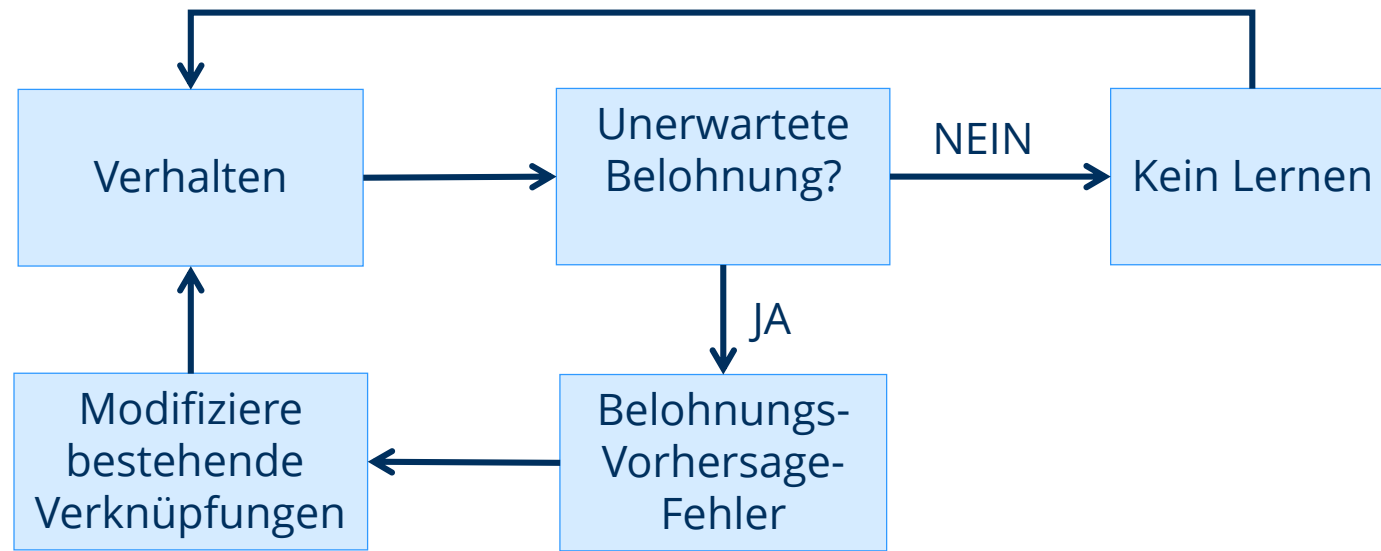
# Belohnungsvorhersage-Hypothese

Unerwartete Belohnungen oder das Ausbleiben einer erwarteten Belohnung = Vorhersagefehler (reward prediction error)

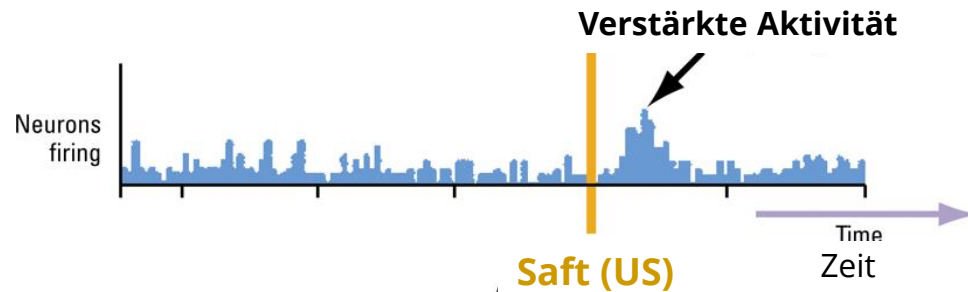
Der Belohnungsvorhersagefehler signalisiert, dass neuronale Verbindung modifiziert werden sollten (Lernen), um Belohnung in Zukunft besser vorhersagen zu können

Phasische Aktivität dopaminerger Neurone im mesolimbischen DA-System kodiert den Belohnungsvorhersagefehler

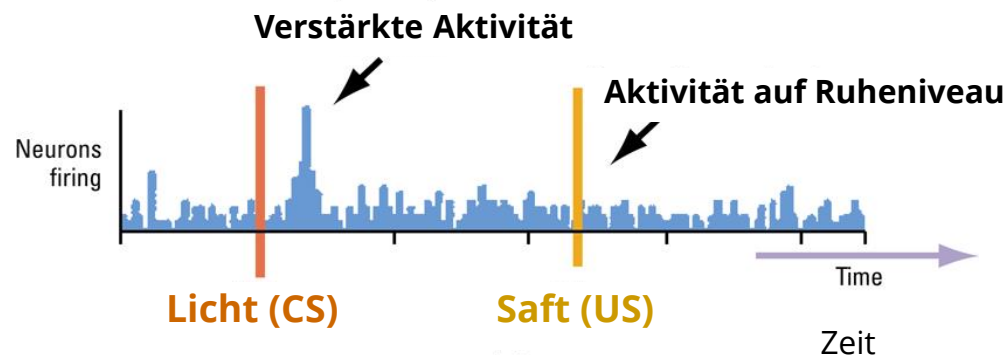
Evidenz: Ableitung der Aktivität einzelner dopaminerger Nervenzellen im ventralen Tegmentum von Affen (s. nächste Folie)



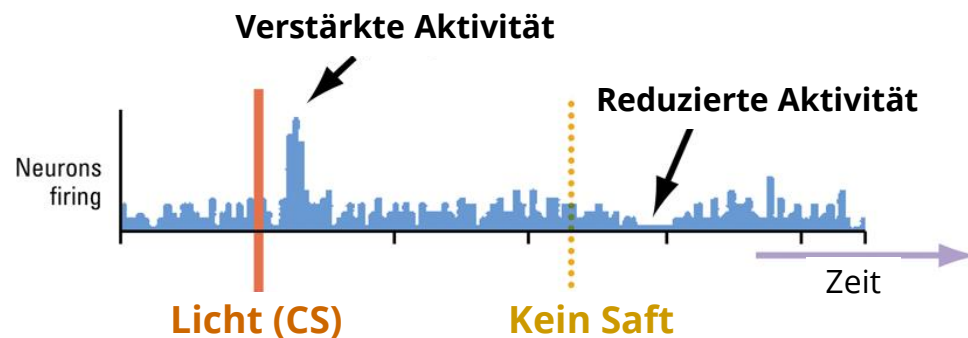
# Aktivität dopaminerger Neurone im ventralen Tegmentum von Primaten in verschiedenen Phasen der Konditionierung



Bei einer unerwarteten Belohnung (vor der Konditionierung) feuern dopaminerge Neurone (DN)



Nach dem Lernen der CS-US-Assoziation feuern die DA-Neurone in Reaktion auf den konditionierten Hinweisreiz, der die Belohnung ankündigt, aber *nicht mehr* auf die erwartete Belohnung selbst

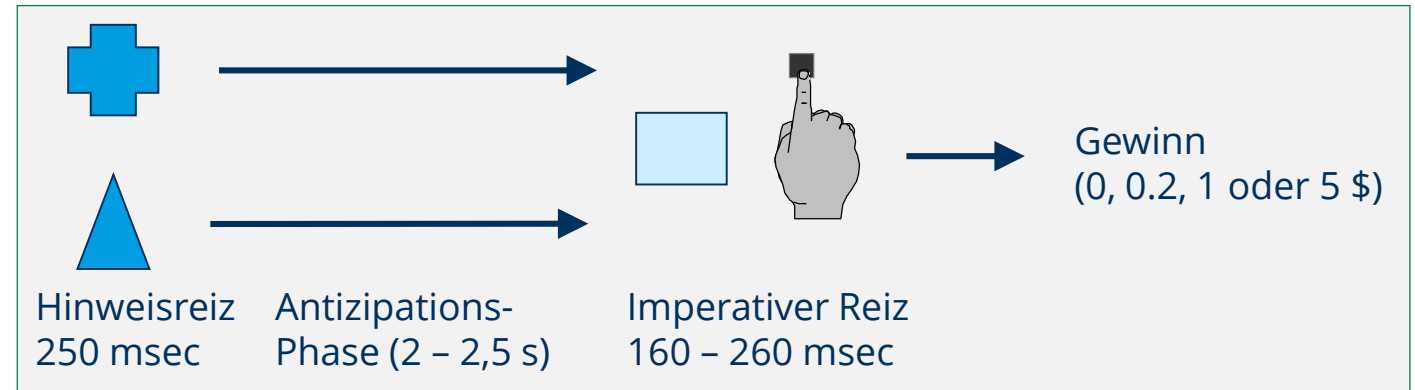


Bleibt eine vorhergesagte Belohnung aus, kommt es zum Zeitpunkt, zu dem die Belohnung erwartet wird, zu einer verminderten Aktivierung der DN

→ **DA-Neurone kodieren einen Belohnungs-Vorhersage-Fehler** (vgl. Rescorla-Wagner-Modell)

# Antizipation einer Belohnung aktiviert den Nucleus accumbens

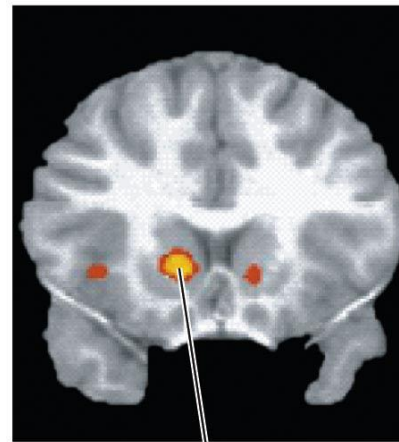
Ein Hinweisreiz signalisierte, dass Probanden Geld gewinnen konnten, wenn sie schnell genug auf einen nachfolgenden imperativen Reiz reagierten



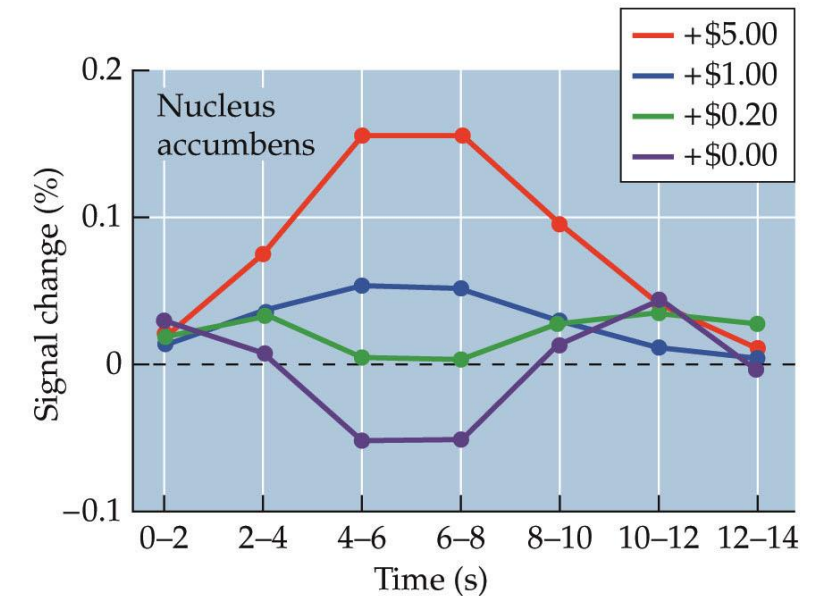
Aktivierung im N. accumbens während der Antizipationsphase

(B)

Anticipated gain (\$ vs. 0)



Nucleus accumbens

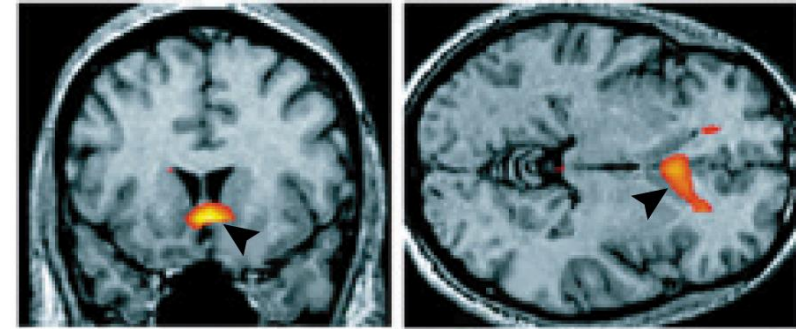




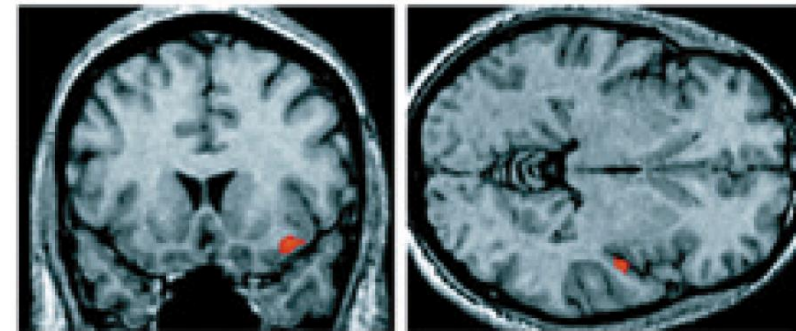
# Aktivität im Nucleus Accumbens bei Menschen in Reaktion auf erwartete und unerwartete Belohnungen

Unerwartete Belohnungen lösten stärkere fMRT-Aktivierung im Nucleus accumbens aus als erwartete Belohnungen

Steht im Einklang mit dem Belohnungs-Vorsage-Fehler-Modell



unerwartete Belohnung



erwartete Belohnung

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