

Bau und Funktion der Basalganglien bei „niederen“ Vertebraten

Arndt von Twickel und Wolfgang Walkowiak

Höher entwickelte Organismen verfügen über die Fähigkeit, Reize aus der Umgebung aufzunehmen, zu verarbeiten, abzuspeichern und gegebenenfalls biologisch sinnvolle Reaktionen – seien es biochemische, vegetative oder motorische – zu generieren. Ein Satz an motorischen Programmen erlaubt z.B. uns Menschen, stillzustehen, zu atmen, zu schlucken, die Augen zu bewegen, vor Gefahren zu fliehen und uns fortzupflanzen (Grillner 2003). Permanent muss vom Gehirn die Entscheidung getroffen werden, welches von vielen konkurrierenden motorischen Programmen zu einer gegebenen Zeit aktiv ist und welche Programme unterdrückt werden (Prescott 2008). Die Evolution hat die Entwicklung von Tieren begünstigt, die Handlungen so auswählen, dass sie ihre Überlebens- und Fortpflanzungschancen maximieren. Welche Mechanismen der Handlungsauswahl sind hierbei entstanden? Obwohl schon Einzeller ohne Nervensystem situationsbezogen agieren (Kondev 2014), benötigen höhere Tiere, wie wir Menschen, komplexe Gehirne, um komplexes Verhalten zu steuern. Der Mensch ist zudem in der Lage, sein Handeln zu planen, entsprechend den Überlegungen zu agieren oder Aktionen zu unterdrücken. Hierbei sind insbesondere die sogenannten Handlungsplanungs-, Entscheidungs- und Belohnungssysteme hervorzuheben, da sie im Zusammenspiel erlauben, Handlungen nicht nur kontextbezogen, sondern auch erfahrungsbezogen auszuwählen. An dieser Informationsverarbeitung sind bei allen Wirbeltieren eine Reihe von verschiedenen Strukturen des Nervensystems, vom Hirnstamm bis zum dorsalen Vorderhirn (zerebraler Kortex bei Säugetieren bzw. Pallium bei niederen Wirbeltieren), beteiligt. Die Basalganglien, eine Gruppe von subkortikalen Kerngebieten, nehmen hierbei eine zentrale Rolle ein (Mink 1996; Redgrave et al. 1999). Ihre Struktur und ihre Funktion sind während der Wirbeltierevolution erstaunlich gut konserviert worden. Im Folgenden werden diese vor allem am

Beispiel von „niederen“ Wirbeltieren (Neunaugen, Fischen und Fröschen) beschrieben, während auf wesentliche Unterschiede zu höheren Wirbeltieren hingewiesen wird. Neben der Rolle der Basalganglien als „Handlungsselektor“ wird ihre Rolle im „Handlungsevaluationssystem“ näher beschrieben und es wird aufgezeigt, welche motorischen und kognitiven Defizite bei einer Beschädigung der Basalganglien auftreten können.

1 Handlungsselektion und die Rolle der Basalganglien

Die motorische Kontrolle bei Wirbeltieren ist modular und hierarchisch organisiert (Abb. 1A): Eine Vielzahl von neuronalen Modulen ($M_1 \dots M_n$) im Rückenmark und im Hirnstamm sind für die Kontrolle von unterschiedlichen basalen Verhaltensweisen ($V_1 \dots V_n$), wie z.B. Lokomotion oder Rufverhalten, zuständig. Diese werden wiederum von „höheren“ neuronalen Modulen koordiniert. Eine grundlegende Funktion dieser übergeordneten neuronalen Module ist es, die für die Kontrolle der momentan erwünschten Verhaltensweise nötigen Module zu aktivieren und andere Module, deren Aktivierung zu unerwünschten oder überflüssigen Handlungen führen würden, zuverlässig zu unterdrücken. Theoretisch gibt es eine Vielzahl von Netzwerkstrukturen, die diese Handlungsselektionsfunktion erfüllen könnten (Prescott 2008): So könnte z.B. ein „allwissender“ zentraler Selektor mit allen n Motormodulen reziprok, d.h. gegenseitig, verbunden sein und dafür sorgen, dass ausschließlich das momentan angemessene Verhalten ausgeführt wird. Alternativ könnten alle Motormodule gleichzeitig auch als Selektormodule agieren, indem sie reziprok inhibitorisch, d.h. hemmend, miteinander gekoppelt sind. Dies würde dazu führen, dass ein etwas stärker aktiviertes Motormodul alle anderen stärker inhibiert und sich so selber desinhibiert. Mit einer steigenden Anzahl an Motormodulen sind beide Varianten mit erheblichen Kosten verbunden: Während die zentralisierte Variante ein spezialisiertes Selektionsmodul mit einer sehr hohen Rechenleistung (und somit einem hohen intrinsischen Verschaltungsaufwand) benötigt, erfordert die zweitgenannte Variante einen hohen Verschaltungsaufwand zwischen den Motor- bzw. Selektormodulen ($2 \cdot n \cdot [n-1]$ Verbindungen).

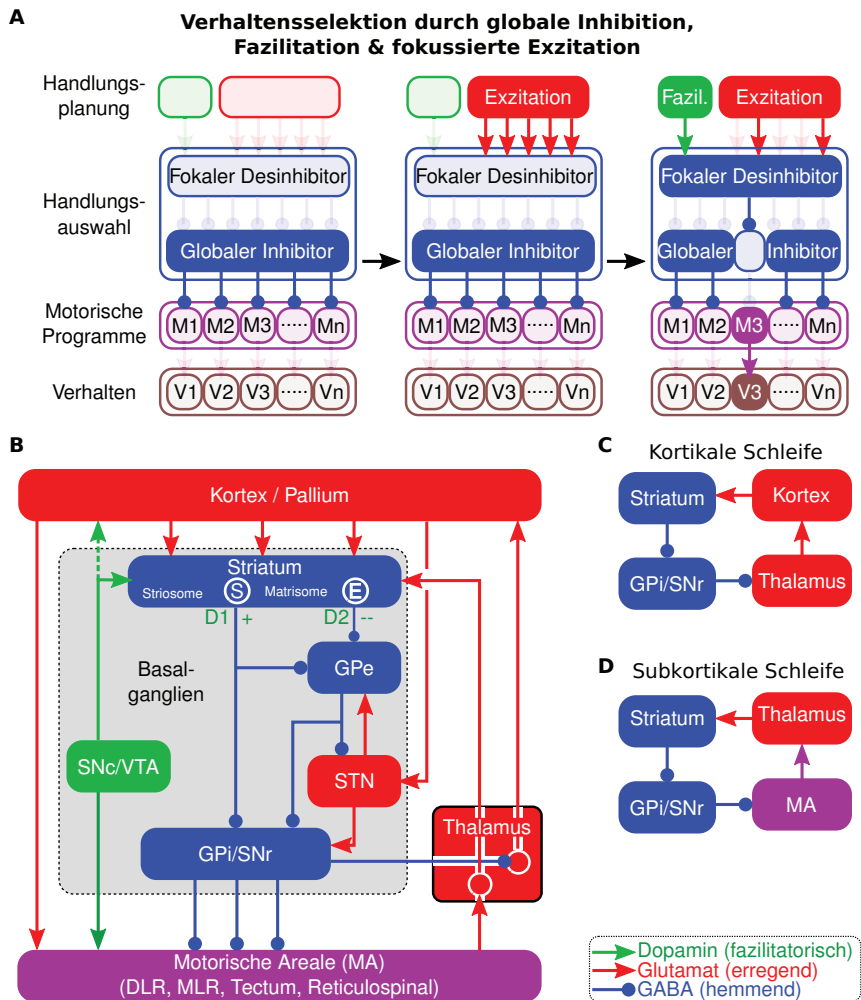


Abbildung 1: Durch globale Inhibition, Fazilitation und fokussierte Exzitation sind Basalganglien wesentlich an der Auswahl von Verhalten beteiligt. (A) Modulare motorische Programme kontrollieren und koordinieren die Verhaltensweisen eines Säugetiers. Ein globaler Inhibitor verhindert die Aktivierung aller motorischen Programme. Zur Initiierung eines motorischen Programms – und somit einer Verhaltensweise – muss ein fokaler Desinhibitor Teile des globalen Inhibitors inhibieren und

somit gezielt einzelne motorische Programme von deren Inhibition befreien. Zur Aktivierung des fokalen Desinhibitors muss dieser gleichzeitig fazilitatorische und exzitatorische Eingänge erhalten. (B) Die Grundstruktur und -konnektivität der neuronalen Netzwerke, die das anatomische Korrelat dieses Verhaltensauswahlmechanismus darstellen, ist bei allen Wirbeltieren konserviert: Die Ausgangsstruktur der Basalganglien (GPi/SNr) funktioniert als globaler Inhibitor von motorischen Programmen in Zwischen-, Mittel- und Hinterhirn. Die Eingangsstruktur der Basalganglien (Striatum) fungiert einerseits als fokaler Desinhibitor (s.o.), indem es die tonisch inhibitorisch aktive Ausgangsstruktur inhibieren kann. Hierzu müssen gleichzeitig fazilitatorische Eingänge des dopaminergen Mittelhirn-Systems (SNc/VTA) und exzitatorische Eingänge aus dem Kortex (Säugetiere) bzw. Pallium (niedere Wirbeltiere) und/ oder dem Thalamus aktiv sein. Zusätzlich zu der unter A beschriebenen Funktionsweise, dem direkten Weg der Basalganglien, kann auch ein sogenannter indirekter Weg über GPe und STN die globale Inhibition verstärken. Zur endgültigen Verhaltensauswahl müssen diese Wege oft mehrfach in (C) kortikalen und (D) subkortikalen Schleifen durchlaufen werden.

Bei Wirbeltieren ist eine effizientere Netzwerkstruktur implementiert (Abb. 1A), die wie die reziprok inhibitorisch gekoppelte Variante (s.o.) auf parallele Verarbeitung ausgelegt ist, was heißt, dass viele Selektormodule parallel arbeiten. Eine besondere Bedeutung kommt hierbei dem globalen Inhibitor zu, dessen Module alle motorischen Module unter tonischer, d.h. ständig aktiver, Inhibition halten (Abb. 1A links und Mitte). Somit ist mit geringem Verschaltungsaufwand ($1n$) sichergestellt, dass zunächst alle Motormodule inaktiviert sind. Ein fokaler Desinhibitor sorgt nun mittels gezielter Inaktivierung von Teilen des globalen Inhibitors dafür, dass einzelne Motormodule desinhibiert werden (Abb. 1A rechts). Damit nicht durch zufällige Aktivierungen von Teilen des fokalen Desinhibitors ungewünschte Motormodule aktiviert werden, die dann womöglich zur Ausführung unerwünschter Verhaltensweisen und zum Abbruch gewünschter Verhaltensweisen führen würden, sind die Module des fokalen Desinhibitors im Grundzustand kaum oder nicht aktivierbar. Auf der neuronalen Ebene ist dies dadurch realisiert, dass das Membranpotential dermaßen negative Werte annimmt („Down State“), dass die Neurone schwer erregbar sind (z.B. Cowan und Wilson 1994). Für eine Aktivierung muss der fokale Desinhibitor somit zunächst ausreichend fazilitatorische, d.h. eine Aktivierung

befördernde, Eingänge erhalten, so dass ein Teil seiner Neurone in einen leichter erregbaren „Up State“ versetzt wird. Anschließend können durch eine äußere Exzitation diejenigen Desinhibitionsmodule aktiviert werden, die sich in einem „Up State“ befinden. Die mittels fazilitatorischer bzw. inhibitorischer Eingänge umschaltbaren Up- und Down-Zustände üben so einerseits eine stabilisierende Funktion auf die Handlungsselektion aus, andererseits erlauben sie, diese durch den weiter unten detailliert beschriebenen Evaluationsschaltkreis flexibler zu steuern.

Das neuronale Substrat dieses Handlungsselektors bei Wirbeltieren sind die Basalganglien (Mink 1996; Redgrave et al. 1999; Stephenson-Jones et al. 2011), deren Struktur und Funktion im Folgenden beschrieben wird (siehe auch Abb. 1B): Motorische Areale in Zwischen-, Mittel- und Nachhirn werden tonisch von den Ausgangsstrukturen der Basalganglien, dem Globus pallidus internus (GPI) und der Substantia nigra pars reticulata (SNr), inhibiert, welche die Funktion des globalen Inhibitors übernehmen. Ihre Module können ihrerseits vom Striatum, der Eingangsstruktur der Basalganglien, inhibiert werden und somit Handlungen durch Aufhebung ihrer Inhibition auslösen. Zusätzlich zur Inhibition des globalen Inhibitors durch den sogenannten „direkten“ Weg der Basalganglien kann dessen inhibitorische Wirkung auf motorische Areale durch den „indirekten“ Weg über den Globus pallidus externus (GPe) und den Subthalamischen Nucleus (STN) vom Striatum noch verstärkt werden (zur Handlungsunterdrückung auch Robert Schmidt, in diesem Band S. 29ff.). Die Neurone des direkten und indirekten Wegs im Striatum können u.a. anhand ihrer Rezeptoren unterschieden werden (direkter Weg: Substance P (S) und Dopamin D1; indirekter Weg: Enkephalin (E) und Dopamin D2). Das Striatum erhält sowohl fazilitatorische als auch inhibitorische Eingänge von dopaminergen Mittelhirnneuronen aus dem ventralen tegmental Gebiet (VTA) und der Substantia nigra pars compacta (SNc). Der fazilitatorische Effekt wird durch D1-Rezeptoren, der inhibitorische durch D2-Rezeptoren vermittelt. Bei einer erhöhten Aktivität der VTA/SNc Neurone nimmt somit die Wahrscheinlichkeit zu, dass exzitatorische, d.h. erregende, Eingänge ins Striatum zunächst zu einer fokalen Desinhibition von motorischen Arealen und dann zu entsprechenden Handlungen führen. Die exzitatorischen Eingänge erhält das Striatum zu großen Teilen aus dem dorsalen Vorderhirn, d.h. dem Kortex bzw. dem Pallium, und aus dem Thalamus, daneben aber auch aus sensorischen und limbischen Sys-

temen. Diese exzitatorischen Eingänge sind jeweils Teil einer Klasse von positiven Rückkopplungsschleifen durch die Basalganglien (McHaffie et al. 2005; Abb. 1C und D): 1. Kortikale Schleifen führen vom Kortex in die Basalganglien und durch den Thalamus zurück zum Kortex. 2. Subkortikale Schleifen führen vom Thalamus in die Basalganglien und durch motorische Areale zurück zum Thalamus. Soweit bekannt, sind die Schleifen durch die jeweils einer Funktion (z.B. der Kontrolle von Augenbewegungen) zuzuordnenden Gebiete von Kortex bzw. Thalamus weitgehend voneinander getrennt und arbeiten somit parallel. Eine Hypothese zur Funktionsweise besagt, dass die Schleifen unter Umständen mehrfach durchlaufen werden müssen und die Interaktion der Schleifen untereinander letztlich zu einer Handlungsentscheidung führt. Zu beachten ist, dass es „Abkürzungen“ im Schaltkreis gibt, so verschalten z.B. der Kortex bzw. das Pallium nicht nur auf die Eingangsstruktur der Basalganglien (Striatum sensu strictu), sondern auch direkt auf das STN über den „Hyperdirect Pathway“. Weiterhin verschalten der Kortex bzw. das Pallium auch direkt auf motorische Areale (z.B. Ocana et al. 2015 für Neunaugen; Rathelot und Strick 2009 für Primaten).

2 Untersuchungen an niederen Wirbeltieren sind hilfreich zum Verständnis der Evolution von Struktur und Funktion der Basalganglien

Die Struktur der Basalganglien wurde während der Evolution stark konserviert, so dass z.B. Neunaugen (Stephenson-Jones et al. 2011), deren Vorfahren sich vor ca. 560 Millionen Jahren von der zu den Amnioten, und damit auch uns Menschen, führenden Wirbeltierlinie abgezweigt haben, im Wesentlichen dieselbe Basalganglienstruktur besitzen wie wir Menschen. Gleiches gilt für Froschlurche (Maier et al. 2010), deren erste Vorfahren sich vor ca. 360 Millionen Jahren entwickelt haben. Neben der weitgehenden Konservierung gibt es allerdings auch bemerkenswerte Unterschiede: Direkte Verbindungen von SNC/VTA zum Pallium, also dem dorsalen Vorderhirn, konnten bisher weder in Neunaugen noch in Fröschen gezeigt werden. Bei Säugern hingegen spielt die Verbindung SNC/VTA zum präfrontalen Kortex eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit Handlungsplanungen (Puig et al. 2014). Weiterhin gibt es bei

Neunaugen bisher keine Unterteilung des Striatum in somatische, d.h. motorische, und limbische, d.h. motivationale, Untereinheiten, wie von Fröschen und Säugetieren bekannt (dorsales Striatum sensu strictu und ventraler Nucleus accumbens; Marín et al. 1997). Ein weiterer wesentlicher Unterschied zwischen niederen und höheren Vertebraten besteht in der Komplexität der neuronalen Schaltkreise, d.h. der Anzahl an beteiligten Neuronen und synaptischen Verbindungen einerseits und der Komplexität des Verhaltensrepertoires andererseits. Eine Hypothese, wie die starke Konservierung der Basalganglienstruktur mit der gestiegenen Komplexität in Einklang zu bringen ist, geht davon aus, dass die Basalganglien stark modular aufgebaut sind und die Anzahl an Modulen mit einer steigenden Anzahl an motorischen Modulen und motorischem Verhalten zunimmt. Die zusätzlichen Module übernehmen dann neue Aufgaben (Exaptation; Grillner et al. 2013): Dies ermöglicht höheren Vertebraten die Bewältigung komplexerer kognitiver Aufgaben mittels kortikaler Schleifen im Vergleich zu den überwiegend motorischen Funktionen, die bei niederen Vertebraten mit lediglich subkortikalen Schleifen zu finden sind.

Die Basalganglien aller Wirbeltiere begünstigen also die Auswahl und Ausführung einer einzelnen Handlungsoption bei gleichzeitiger Unterdrückung aller anderen Möglichkeiten. Sie verfügen damit über eine wichtige Veto-Funktion im Gefüge der neuronalen Schaltkreise. Kortikale, thalamische, sensorische, limbische und neuromodulatorische, insbesondere dopaminerge Eingänge sind Teil von Rückkopplungsschleifen durch die Basalganglien und daher Grundlage einer effizienten Handlungsauswahl. Obwohl bei Säugetieren ein großer Teil der striatalen Eingänge aus dem Kortex kommen (Doig et al. 2010), lässt sich in Tierexperimenten zeigen, dass komplexes Orientierungs- und Wahlverhalten auch dann noch ausgelöst werden kann, wenn der Kortex experimentell in einem frühen Entwicklungsstadium ausgeschaltet wird und somit das gesamte kortikale, über den Thalamus rückgekoppelte Schleifensystem fehlt (Bjurstén et al. 1976; Sørensen und Ellison 1970). Bei Tieren ohne Kortex ist dann der Thalamus die Hauptquelle erregender Eingänge. Subkortikale Schädigungen des Gehirns können im Gegensatz zu einem geschädigten Kortex in der Regel nicht kompensiert werden und führen daher zu offensichtlicheren Defiziten. Ein Defekt des dopaminergen Mittelhirnsystems bedingt z.B. Morbus Parkinson beim Menschen. Bei niederen Vertebraten sind analoge Effekte zu beobachten: Die Applikation des Neurotoxins MPTP (1-Methyl-4-phenyl-

1,2,3,6-tetrahydropyridine) führt beim Neunauge zur Reduktion des striatalen Dopamins auf bis zu 15% des Kontrollwertes vor der Applikation und beeinträchtigt wesentlich die motorische Leistung, d.h. in diesem Fall das Schwimmen (Thompson et al. 2008). Der gleiche Effekt ist beim Goldfisch induzierbar (Pollard et al. 1992). Bei Amphibien sind nach einer Schädigung des dopaminergen Systems zusätzlich zu motorischen Effekten auch kognitive Effekte zu beobachten: Froschlurche benutzen vielfach akustische Signale, um z.B. – je nach Spezies – Weibchen zur Paarung anzulocken, Reviere abzugrenzen oder Abwehr zu signalisieren (Wells und Schwartz 2006). Laichbereite Weibchen des Grauen Laubfrosches (*Hyla versicolor*) nähern sich dem Laichgewässer (Phonotaxis) und wählen aus dem Chor der rufenden Männchen einen Partner zur Paarung aus. Diese Wahl basiert auf der Erkennung der artspezifischen und individuellen Rufparameter, durch welche das Männchen seine Fitness signalisiert (Welch et al. 1998). In Einfach- und Mehrfach-Wahlexperimenten im Labor lassen sich die Phonotaxis und das Wahlverhalten der Weibchen sehr gut untersuchen. Das Weibchen wird dabei in die Mitte einer Arena gesetzt. Aus den Lautsprechern ertönen abwechselnd Schallsignale, deren Parameter variieren. In der Regel wählen die Weibchen dasjenige Signal, welches dem arteigenen Paarungsruf am meisten gleicht, und nähern sich der entsprechenden Schallquelle (Abb. 2A). Erfasst werden u.a. die Anzahl der positiven Entscheidungen, die Zeit vom Beginn der Beschallung bis zum Erreichen des Lautsprechers, die Dauer des Laufes. Die Injektion von 6-Hydroxydopamin in das Gehirn schädigt das dopaminerge System dosisabhängig. Die ausgelösten Läsionen führen sowohl zu motorischen als auch zu kognitiven Defiziten. Dies äußert sich einerseits in verlängerten Reaktionszeiten und verlangsamten Annäherungen an die Schallquelle sowie andererseits in stärkeren Ablenkungen durch irrelevante Reize (Endepols et al. 2004). Wie stark diese Effekte sind, hängt von der Konzentration des applizierten 6-Hydroxydopamins ab (Abb. 2B und C). Ähnliche Befunde liefern Injektionen vom unspezifischen Dopamin-Agonisten Apomorphin in Erdkröten (Ewert et al. 1999): Vor der Injektion reagieren die Tiere auf Bewegung der Beutetiere sehr selektiv und wenden sich diesen zu. Nach der Injektion zeigen die Kröten eine unselektive, enthemmte Reaktion auf entsprechende Reize, ihre Motilität nimmt hingegen ab (siehe in diesem Zusammenhang auch Paton und Grobstein 1998a, b). Dopaminmangel bzw. Modulation des dopaminergen Systems in den Basalganglien von niederen Wirbel-

tieren führt also zu Bradykinese (verlangsamte Willkürmotorik) bis hin zur Akinese (Unbeweglichkeit) und zu einer stärkeren Ablenkung durch bedeutungslose Signale, vergleichbar mit kognitiven Effekten bei der Parkinson'schen Krankheit beim Menschen.

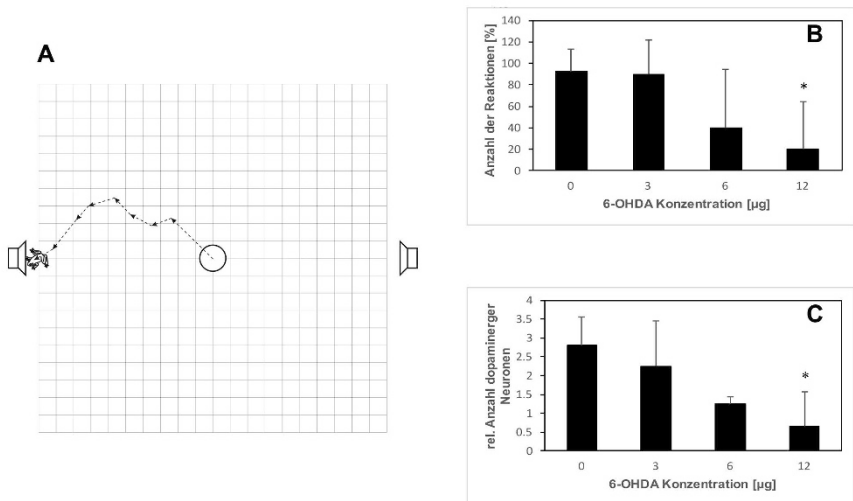


Abbildung 2: Eine induzierte Reduktion der Zahl dopaminerger Mittelhirnneurone beim Frosch führt zu motorischen und kognitiven Defiziten. (A) An zwei Seiten der Phonotaxis-Arena ist jeweils ein Lautsprecher angebracht. Aus diesen wird alternierend jeweils eine Paarungsruf-Attrappe und ein weniger attraktives Signal dargeboten. Die paarungsbereiten Weibchen entscheiden sich für eine Schallquelle und nähern sich ihr bis auf wenige Zentimeter an. (B) Abnehmende Anzahl der Reaktionen auf das Schallsignal nach Injektionen von verschieden hoch konzentrierten 6-OH-Dopamin-Lösungen in das Gehirn der Versuchstiere. (C) Reduktion der dopaminerger Neurone im posterioren Tuberculum (dem SNC-Korrelat) 5 Tage nach Injektionen von verschieden hoch konzentrierten 6-OH-Dopamin-Lösungen in das Gehirn der Versuchstiere.

Netzwerke, welche die Vokalisation bei Anuren kontrollieren, insbesondere solche mit Funktion im Rahmen der audiomotorischen Integration, erhalten wichtige Eingänge von den Basalganglien (Walkowiak 2006). Die Antworten

prämotorischer tegmentaler Neurone auf eine Stimulation der auditorischen Eingänge werden nach Striatum-Stimulation reduziert. Antworten von Neuronen des Torus semicircularis – einer Hörstation im Mittelhirn – auf auditorische Stimulation werden durch Stimulation des Striatum verstärkt (Endepols und Walkowiak 2001).

Dopaminerge Mittelhirnneurone verschalten auch unmittelbar auf motorische Zentren im Hirnstamm, die für Lokomotion und Vokalisation zuständig sind, und üben dort eine direkte Kontrolle aus (Ryczko et al. 2013). Weiterhin stellen die dopaminergen VTA/SNc-Neurone das Bindeglied zwischen den zwei Hauptschaltkreisen der Basalganglien, den Bewegungskontroll- und den Bewertungsnetzwerken, her (Grillner und Robertson 2015).

3 Handlungsevaluation und Belohnungsvorhersage: Die Habenula als Bindeglied zwischen limbischem System, den Basalganglien und dem dopaminergen System

Neben der Selektion von Handlungen ist eine zweite wesentliche Aufgabe der Basalganglien das motorische und nicht-motorische Verstärkungslernen (Graybiel und Grafton 2015; Gerfen und Surmeier 2011; Schultz 2016): Um die bestmögliche Handlung auszuwählen, nutzen die Basalganglien „Belohnungssignale“, um zukünftige Handlungsentscheidungen durch das Ergebnis von vergangenen Handlungen zu beeinflussen. Positive Belohnungssignale erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass eine Handlung in der Zukunft wiederholt ausgeführt wird, negative Belohnungssignale verringern sie. Belohnungssignale im Wirbeltiergehirn werden im Wesentlichen durch das dopaminerge System im Mittelhirn vermittelt: Dopamin wird verstärkt ausgeschüttet a) nach einem neuen, unbekannten Ereignis oder sehr starken sensorischen Stimuli, b) nach einem Stimulus, der durch vorheriges Assoziationslernen eine Belohnung vorhersagt, und c) nach einer direkten Belohnung wie z.B. Essen oder Trinken. Die erhöhte Dopaminausschüttung nach Ereignissen, die zu neuartigen Stimuli führen, zusammen mit der Konvergenz von sensorischen, kontextuellen und motorischen Signalen im Striatum, erlaubt es den Basalganglien, die zugrunde liegenden Handlungen zu assoziieren und gegebenenfalls wiederholt auszuführen (Redgrave und Gurney 2006). Die VTA/SNc-Signale kodieren nicht nur die Beloh-

nung an sich, sondern ein Belohnungsvorhersagefehlersignal (BVFS): Die erhöhte Ausschüttung nach unbekannten Stimuli wird sehr schnell reduziert (Habituation), wenn nachfolgend keine Belohnung erfolgt. Auch wenn wiederholt eine Belohnung auf denselben Stimulus erfolgt, wird die erhöhte Dopaminausschüttung reduziert. Wenn nach einer vorhergesagten Belohnung die Belohnung ausbleibt, wird das Dopaminsignal sogar unter die Basiswerte reduziert (negatives BVFS). BVFS repräsentieren also die Differenz von erwarteter und tatsächlich eingetretener Belohnung. Sie ermöglichen es den Basalganglien, so zu agieren, dass der ökonomische Wert und Nutzen der Belohnungen maximiert wird (Schultz 2016).

Lange Zeit war unklar, wie die dopaminergen modulatorischen Einflüsse selbst gesteuert werden, d.h., wie überhaupt das BVFS generiert wird. Sowohl in niederen Vertebraten (Pérez-Fernández et al. 2014) als auch in Säugern (Watabe-Uchida et al. 2012) erhalten dopaminerge Mittelhirnneurone in SNc und VTA eine Vielzahl von afferenten Eingängen aus limbischen, motorischen und somatosensorischen Gebieten. Das dopaminerge Mittelhirnsystem beim Menschen wird mit vielen psychiatrischen Krankheiten in Verbindung gebracht, aber z.T. liegen die Ursachen dieser Krankheiten nicht im dopaminergen System an sich, sondern in afferenten Gebieten, welche die Aktivität der dopaminergen Neurone modulieren. Untersuchungen zeigen, dass z.B. bei pathologischen Stressantworten, die das dopaminerge System involvieren, die Ursachen in Hippocampus und Amygdala zu suchen sind (Belujon und Grace 2015). In den letzten Jahren hat zudem die Habenula, ein Kerngebiet im dorsalen Zwischenhirn, dem Epithalamus, in Bezug auf die Modulation von dopaminergen VTA/SNc-Neuronen und die von ihnen kodierte BVFS stark an Interesse gewonnen (Hikosaka et al. 2008; Lammel et al. 2012; Stopper und Floresco 2014; Tian und Uchida 2015).

Die Habenula der Säuger und Vögel wird in eine mediale und eine laterale Habenula (MHb und LHb) unterteilt. Sie ist bei allen Wirbeltieren in Bezug auf Konnektivität, Transmitter und Funktion weitgehend konserviert (Stephenson-Jones et al. 2012; Abb. 3) und daher werden die Bezeichnungen der Habenulakerngebiete von Säugern und Vögeln im Folgenden auch für die homologen Gebiete niederer Wirbeltiere benutzt. Interessanterweise sind, im Gegensatz zu fast allen anderen Hirnstrukturen, die immer bilateralsymmetrisch im Epithalamus vorliegen, bei niederen Vertebraten Teile der Habenula (z.B. beim

Zebrafisch) oder die gesamte Habenula (z.B. beim Neunauge) asymmetrisch aufgebaut.

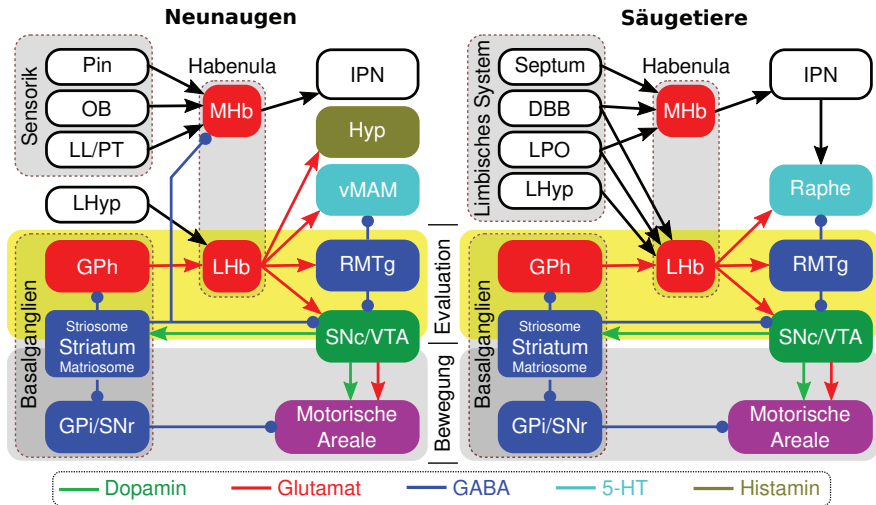


Abbildung 3: Die laterale Habenula verbindet die Evaluations- und Bewegungskontrollschaltkreise der Basalganglien mit dem sensorischen (Neunauge) bzw. limbischen (höhere Vertebraten) System sowie mit verschiedenen neuromodulatorischen Systemen. Außer dem Bewegungskontroll- und -selektionssystem besitzen die Basalganglien ein Evaluationssystem, welches durch die Abschätzung von möglichen Handlungen eine Grundlage für deren Auswahl bildet. Die Bewertung der Handlungen wird über eine Unterstruktur des Striatum (Striosome), den GPe, die laterale Habenula, das RMTg und das dopaminerge System (SNc/VTA) vorgenommen. Diese erhalten jeweils Eingänge aus sensorischen und limbischen Systemen. Weiterhin hat die Habenula Einfluss auf die motorische Kontrolle über Verschaltungen auf das serotonerge und histaminerge System. Die generelle Struktur des Evaluationssystems und die Konnektivität der Habenula ist weitestgehend bei allen Wirbeltieren konserviert. Die Habenula der Neunaugen erhält im Gegensatz zu der Habenula der Säugetiere keine Eingänge aus dem limbischen System, dafür direkte sensorische Eingänge.

Wie die MHb verschaltet die LHb auf das serotonerge System, die Raphé-Kerne, Erstere indirekt über den Nucleus interpeduncularis (IPN), Letztere direkt und

indirekt über das rostrale mediale Tegmentum (RMTg). Im Gegensatz zur MHB verschaltet die LHB, zumindest bei Neunaugen, zusätzlich auch auf das histaminerge System und, soweit bekannt, bei allen Wirbeltieren direkt und indirekt über das RMTg auf dopaminerge Mittelhirnneurone in VTA/SNc. Somit ist die LHB in eine Rückkopplungsschleife mit dem dopaminergen System und den Basalganglien eingebunden, die Teil des Evaluationssystems des Gehirns ist (Grillner und Robertson 2015; Abb. 3): Während ein Kompartiment des Striatum (Matriosom) in die motorischen Ausgangsgebiete der Basalganglien (GPI/SNr) projiziert (s.o.), verschaltet ein weiterer Teil (Striosom) auf den Globus pallidus habenulae (GPh). Der GPh projiziert glutamaterg (erregend) auf die LHB, welche wiederum direkt erregend oder indirekt hemmend über das RMTg auf die dopaminergen Mittelhirnneurone verschaltet. Diese projizieren ihrerseits u.a. zurück auf das Striatum und schließen somit die Evaluations-Rückkopplungsschleife. Neben dieser sehr starken evolutionären Konservierung des Habenula-Schaltkreises finden sich auch Unterschiede: Z.B. erhält die Habenula von Neunaugen im Gegensatz zu der von Zebrafischen (Beretta et al. 2012) und Säugetieren statt limbischer sensorische Eingänge (Stephenson-Jones et al. 2012; Abb. 3), was als der ursprüngliche Zustand interpretiert wird.

Während der MHB in Versuchen mit Zebrafischen eine wichtige Rolle bei Fluchtverhalten und der Lösung von sozialen Konflikten zugeordnet wird (Chou et al. 2016), wurde in Versuchen mit Primaten und Nagern die Bedeutung der LHB für die Generierung von negativen BVFS und die subjektive Gewichtung von Belohnungen demonstriert: Matsumoto und Hikosaka (2009) konnten mittels elektrophysiologischer Ableitungen bei Primaten zeigen, dass in der LHB BVFS mit umgekehrtem Vorzeichen wie in VTA/SNc kodiert werden, was zu dem Schluss führte, dass die BVFS bereits in der LHB generiert und lediglich mit Vorzeichenwechsel an VTA/SNc weitergeleitet werden. Diesen BVFS wurde eine wesentliche Rolle bei aversivem (Lern-)Verhalten zugeordnet. Gestützt wird diese Hypothese u.a. von einer Studie am Menschen mittels funktionellem Neuroimaging (Lawson et al. 2014). Diese Hypothese wurde nach Experimenten an Ratten und Mäusen jedoch modifiziert, da bestimmtes aversives Verhalten auch bei einer deaktivierten LHB auszulösen ist. Statt als „Aversionszentrum“ wird die LHB nun einerseits als Zentrum für die Generierung negativer BVFS nach dem Ausbleiben von Belohnungen (Tian und Uchida 2015) und andererseits für die subjektive Gewichtung für Belohnungen selbst (Stopper und

Floresco 2014) gesehen. Die Generierung der negativen BVFS mit umgekehrtem Vorzeichen im Vergleich zu VTA/SNc passt sehr gut mit der indirekten Verschaltung über das inhibitorische RMTg zusammen (Abb. 3). Im Gegensatz dazu könnten die direkten LHb-VTA/SNc-Verbindungen Grundlage für die subjektive Gewichtung von Belohnungssignalen sein. Bei Säugern wird die Mehrzahl der direkten und indirekten glutamatergen LHb-VTA/SNc-Verbindungen einem separaten Schaltkreis durch den präfrontalen Kortex zur Kontrolle von aversivem Verhalten zugeschrieben (Lammel et al. 2012), wobei die direkte Aktivierung dopaminerger Mittelhirnneurone durch die LHb im Kontext aversiver Verhalten umstritten ist (Supplementary Information 2; Schultz 2016). Bei niederen Vertebraten, bei denen bisher keine homologe Struktur zum präfrontalen Kortex der Säuger identifiziert werden konnte, steht die Zuordnung der direkten LHb-VTA/SNc-Verbindungen zu einem Schaltkreis und einer Funktion aus. Die Aufklärung der funktionellen Bedeutung dieser Verbindungen bei niederen Vertebraten ist nicht nur aus evolutionsbiologischer Sicht von Interesse, sondern verspricht wertvolle Hinweise für die Netzwerkorganisation des Belohnungssystems zu liefern, auch bei Säugetieren.

4 Zusammenfassung

Insgesamt stellt die Untersuchung der Struktur und Funktion der Basalganglienschaltkreise bei niederen Vertebraten einen wichtigen Baustein zum Verständnis von Mechanismen der Handlungsselektion und -planung dar: Einerseits ermöglicht die vergleichende Untersuchung der Gehirne von niederen Wirbeltieren, zusätzlich zu den in der medizinischen Grundlagenforschung hauptsächlich untersuchten Säugetieren, die Aufklärung der Evolution des Wirbeltiergehirns. Dies liefert wertvolle Hinweise für die Bedeutung und Funktionsweise bestimmter Hirnstrukturen: So etwa zeigt die starke Konservierung der motorischen und evaluativen Schaltkreise der Basalganglien bei allen Wirbeltieren deren Bedeutung für Handlungsselektion und -planung. Die Untersuchung niederer Wirbeltiere bietet zudem den experimentellen Vorteil einfacherer Gehirne in Hinblick auf die Größe und Anzahl der Neurone. Zusammen mit der sehr gut verstandenen Kontrolle basaler Verhaltensweisen wie akustischer Kommunikation und Lokomotion verspricht dies einen Zugang zur Funk-

tionsweise der neuronalen Schaltkreise, vom lokalen Mikro-Schaltkreis bis zum Verhalten, zu erlangen.

Abkürzungen

DBB	Diagonales Band von Broca
Hyp	Hypothalamus
IPN	Interpeduncularer Nukleus
LHyp	Lateraler Hypothalamus
LL	Seitenlinien-Rezeptoren
LPO	Laterales präoptisches Gebiet
OB	Optischer Bulbus
Pin	Pinealorgan
PT	Prätectum
vMAM	ventrales mammilares Gebiet

für weitere Abkürzungen siehe Text.

Literatur

- Belujon P, Grace A (2015) Regulation of dopamine system responsivity and its adaptive and pathological response to stress. *Proc Biol Sci B* 282:20142516
- Beretta CA, Dross N, Guiterrez-Triana JA, Ryu S, Carl M (2012) Habenula Circuit Development: Past, Present, and Future. *Front Neurosci* 6:51. doi:10.3389/fnins.2012.00051
- Bjursten LM, Norrsell K, Norrsell U (1976) Behavioural repertory of cats without cerebral cortex from infancy. *Experimental Brain Research* 25:115–130
- Chou M, Amo R, Kinoshita M, Cherng B, Shimazaki H, Agetsuma M, Shiraki T, Aoki T, Takahoko M, Yamazaki M, Higashijima S, Okamoto H (2016) Social conflict resolution regulated by two dorsal habenular subregions in zebrafish. *Science* 352:87–90
- Cowan RL, Wilson CJ (1994) Spontaneous firing patterns and axonal projections of single corticostriatal neurons in the rat medial agranular cortex. *J Neurophysiol* 71:17–32
- Doig N, Moss J, Bolam J (2010) Cortical and thalamic innervation of direct and indirect pathway medium-sized spiny neurons in mouse striatum. *J Neurosci* 30:14610–14618

- Endepols H, Schul J, Gerhardt HC, Walkowiak W (2004) 6-hydroxydopamine lesions in anuran amphibians: A new model system for Parkinson's disease? *J Neurobiol* 60:395–410
- Endepols H, Walkowiak W (2001) Integration of ascending and descending inputs in the auditory midbrain of anurans. *J Comp Physiol A* 186:1119–1133
- Ewert J, Buxbaum-Conradi H, Glagow M, Rottgen A, Schurg-Pfeiffer E, Schwippert W (1999) Forebrain and midbrain structures involved in prey-catching behaviour of toads: stimulus-response mediating circuits and their modulating loops. *Eur J Morphol* 37:172–176
- Gerfen C, Surmeier D (2011) Modulation of striatal projection systems by dopamine. *Annu Rev Neurosci* 34:441–466
- Graybiel A, Grafton S (2015) The striatum: where skills and habits meet. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 7:a021691
- Grillner S (2003) The motor infrastructure: From ion channels to neuronal networks. *Nat Rev Neurosci* 4:573–586
- Grillner S, Robertson B (2015) The basal ganglia downstream control of brainstem motor centres – an evolutionarily conserved strategy. *Curr Opin Neurobiol* 33:47–52
- Grillner S, Robertson B, Stephenson-Jones M (2013) The evolutionary origin of the vertebrate basal ganglia and its role in action-selection. *J Physiol* 591:5425–5431
- Hikosaka O, Sesack S, Lecourtier L, Shepard P (2008) Habenula: crossroad between the basal ganglia and the limbic system. *J Neurosci* 28:11825–11829
- Kondev J (2014) Bacterial decision making. *Physics Today* 67(2):31–36
- Lammel S, Lim BK, Ran C, Huang KW, Betley MJ, Tye KM, Deisseroth K, Malenka RC (2012) Input-specific control of reward and aversion in the ventral tegmental area. *Nature* 491:212–217
- Lawson R, Seymour B, Loh E, Lutti A, Dolan R, Dayan P, Weiskopf N, Roiser J (2014) The habenula encodes negative motivational value associated with primary punishment in humans. *PNAS* 111:11858–11863
- Maier S, Walkowiak W, Luksch H, Endepols H (2010) An indirect basal ganglia pathway in anuran amphibians? *Journal of Chemical Neuroanatomy* 40:21–35
- Marín O, Smeets WJ, González A (1997) Basal ganglia organization in amphibians: development of striatal and nucleus accumbens connections with emphasis on the catecholaminergic inputs. *J Comp Neurol* 383:349–369
- Matsumoto M, Hikosaka O (2009) Representation of negative motivational value in the primate lateral habenula. *Nat Neurosci* 12:77–84
- McHaffie J, Stanford T, Stein B, Coizet V, Redgrave P (2005) Subcortical loops through the basal ganglia. *TINS* 28:401–407
- Mink JW (1996) The Basal Ganglia: Focused Selection and Inhibition of Competing Motor Programs. *Prog Neurobiol* 50:381–425
- Ocana FM, Suryanarayana SM, Saitoh K, Kardamakis AA, Capantini L, Robertson B, Grillner S (2015) The lamprey pallium provides a blueprint of the mammalian motor projections from cortex. *Curr Biol* 25:413–423

- Paton P, Grobstein P (1998a) The effects of telencephalic lesions on visually mediated prey orienting behavior in the leopard frog (*Rana pipiens*). I. The effects of complete removal of one telencephalic lobe, with a comparison to the effects of unilateral tectal lobe lesions. *Brain Behav Evol* 51:123–143
- Paton P, Grobstein P (1998b) The effects of telencephalic lesions on visually mediated prey orienting behavior in the leopard frog (*Rana pipiens*). II. The effects of limited lesions to the telencephalon. *Brain Behav Evol* 51:144–161
- Pérez-Fernández J, Stephenson-Jones M, Suryanarayana S, Robertson B, Grillner S (2014). Evolutionarily conserved organization of the dopaminergic system in lamprey: SNC/VTA afferent and efferent connectivity and D2 receptor expression. *J Comp Neurol* 522:3775–94
- Pollard H, Dhariwal K, Adeyemo O, Markey C, Caohuy H, Levine M, Markey S, Youdim M (1992) A parkinsonian syndrome induced in the goldfish by the neurotoxin MPTP. *FASEB journal* 6:3108–3116
- Prescott TJ (2008) Action Selection. *Scholarpedia* 3:2705
- Puig MV, Rose J, Schmidt R, Freund N (2014) Dopamine modulation of learning and memory in the prefrontal cortex: insights from studies in primates, rodents, and birds. *Front Neural Circ* 8:93
- Rathelot J, Strick P (2009) Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 106:918–923
- Redgrave P, Gurney K (2006) The short-latency dopamine signal: a role in discovering novel actions? *Nat Rev Neurosci* 7:967–975
- Redgrave P, Prescott T, Gurney K (1999) The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neurosci* 89:1009–1023
- Ryczko D, Grätsch S, Auclair F, Dubé C, Bergeron S, Alpert M, Cone J, Roitman M, Alford S, Dubuc R (2013) Forebrain dopamine neurons project down to a brainstem region controlling locomotion. *PNAS* 110:E3235–42
- Schultz W (2016) Dopamine reward prediction-error signalling: a two-component response. *Nat Rev Neurosci* 17:183–194
- Sorensen CA, Ellison GD (1970) Striatal organization of feeding behavior in the decorticate rat. *Exp Neurol* 29:162–174
- Stephenson-Jones M, Floros O, Robertson B, Grillner S (2012) Evolutionary conservation of the habenular nuclei and their circuitry controlling the dopamine and 5-hydroxytryptophan (5-HT) systems. *PNAS* 109:E164–E173
- Stephenson-Jones M, Kardamakis AA, Robertson B, Grillner S (2013) Independent circuits in the basal ganglia for the evaluation and selection of actions. *PNAS* 110:E3670–E3679
- Stephenson-Jones M, Samuelsson E, Ericsson J, Robertson B, Grillner S (2011) Evolutionary conservation of the basal ganglia as a common vertebrate mechanism for action selection. *Current Biol* 21:1081–1091
- Stopper C, Floresco S (2014) What's better for me? Fundamental role for lateral habenula in promoting subjective decision biases. *Nat Neurosci* 1:33–35

- Thompson R, Ménard A, Pombal M, Grillner S (2008) Forebrain dopamine depletion impairs motor behavior in lamprey. *Eur J Neurosci* 27:1452–1460
- Tian J, Uchida N (2015) Habenula lesions reveal that multiple mechanisms underlie dopamine prediction errors. *Neuron* 87:1304–1316
- Walkowiak W (2007) Call production and neural basis of vocalization. In: Narins P, Feng A, Fay R, Popper A (Hrsg) *Hearing and sound communication in Amphibians*. Springer, New York, S 87–112
- Watabe-Uchida M, Zhu L, Ogawa S, Vamanrao A, Uchida N (2012) Whole-brain mapping of direct inputs to midbrain dopamine neurons. *Neuron* 74:858–873
- Welch A, Semlitsch R, Gerhardt HC (1998) Call duration as an indicator of genetic quality in male gray tree frogs. *Science* 280:1928–1930
- Wells K, Schwartz J (2006) The Behavioral Ecology of Anuran Communication. In: Narins P, Feng A, Fay R, Popper A (Hrsg) *Hearing and sound communication in Amphibians*. Springer, New York, S 44–86

Planen und Handeln

Neurowissenschaftliche, psychologische, medizinische
und gesellschaftsrelevante Aspekte

Walkowiak, W.; Erber-Schropp, J.M. (Hrsg.)

2017, VIII, 200 S. 15 Abb., 9 Abb. in Farbe., Softcover

ISBN: 978-3-658-16890-2