



This is a repository copy of *Die Rolle der Basalganglien beim Unterdrücken von Handlungsimpulsen*.

White Rose Research Online URL for this paper:
<https://eprints.whiterose.ac.uk/111106/>

Version: Accepted Version

Article:

Schmidt, R. orcid.org/0000-0002-2474-3744 (2017) Die Rolle der Basalganglien beim Unterdrücken von Handlungsimpulsen. *Planen und Handeln*. pp. 29-44. ISSN 0172-6412

https://doi.org/10.1007/978-3-658-16891-9_3

Reuse

Items deposited in White Rose Research Online are protected by copyright, with all rights reserved unless indicated otherwise. They may be downloaded and/or printed for private study, or other acts as permitted by national copyright laws. The publisher or other rights holders may allow further reproduction and re-use of the full text version. This is indicated by the licence information on the White Rose Research Online record for the item.

Takedown

If you consider content in White Rose Research Online to be in breach of UK law, please notify us by emailing eprints@whiterose.ac.uk including the URL of the record and the reason for the withdrawal request.



eprints@whiterose.ac.uk
<https://eprints.whiterose.ac.uk/>

Die Rolle der Basalganglien beim Unterdrücken von Handlungsimpulsen

Robert Schmidt

Handlungsunterdrückung als grundlegende Eigenschaft von Verhaltenssteuerung

Ein vierjähriges Kind sitzt vor einem verlockenden Marshmallow und muss sich entscheiden: Entweder verschlingt es ihn sofort oder es wartet damit noch einige Minuten und erhält dann zwei Marshmallows. Das ist die Situation im berühmten Marshmallow-Test, der zuerst von Walter Mischel in den 60er und 70er Jahren durchgeführt wurde (Mischel et al. 1972; Mischel 2015). Wie wird sich das Kind verhalten? Wie steuern überhaupt Menschen ihr Verhalten, wie funktioniert die Unterdrückung von ursprünglichen Handlungsimpulsen? Dies ist ein spannendes, aber auch komplexes und schwieriges Themenfeld, das Wissenschaftler unterschiedlicher Fachrichtungen, von Biologen, Physikern, Psychologen, Ökonomen, Philosophen bis hin zu Robotikern, beschäftigt. Wie das Marshmallow-Beispiel zeigt, reicht es für eine erfolgreiche Handlungssteuerung nicht aus, sinnvolle Handlungen auszuwählen und durchzuführen, sondern man braucht auch die sogenannte „inhibitorische Kontrolle“. Darunter versteht man allgemein die Fähigkeit, psychische Prozesse zu hemmen, also Gedanken, Gefühle, Pläne oder auch konkrete Handlungen. Hier behandeln wir hauptsächlich das Hemmen von konkreten Handlungen, aber ähnliche Prinzipien könnten auch bei anderen psychischen Prozessen Anwendung finden. Allein das Hemmen von Handlungen kann aber bereits verschiedene Formen annehmen. So kann eine laufende Handlung beendet werden, zum Beispiel kann man aufhören zu gehen, wenn man am Zielort angekommen ist. Eine laufende Handlung kann auch durch eine andere ersetzt werden, zum Beispiel kann man beim Gehen plötzlich die Richtung wechseln oder aufs Fahrrad steigen. Handlungen können aber auch gehemmt werden, bevor sie überhaupt begonnen haben, zum Beispiel wenn man eine zornige Antwort unterdrückt oder ungesundem Essen widersteht. In diesem Fall wird also genau genommen bereits der Impuls zur Handlung unterdrückt. Anhand dieser Beispiele kann man erkennen, dass inhibitorische Kontrolle eine sehr grundlegende Fähigkeit ist, ohne die normales, angebrachtes Verhalten nicht möglich ist. Dies wird insbesondere deutlich, wenn neurologische Störungen die inhibitorische Kontrolle beeinträchtigen.

Eine nicht richtig funktionierende inhibitorische Kontrolle kann zu „Impulsivität“ führen. Impulsives Verhalten steht unter anderem in Zusammenhang mit Aufmerksamkeitsstörungen (wie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung, ADHS), Tic-Störungen (wie dem Tourette-Syndrom), oder auch Drogenabhängigkeit (Bari und Robbins 2013). Neben solchen Fällen, in denen die inhibitorische Kontrolle zu „schwach“ ist, gibt es auch Krankheiten, bei denen eine zu starke inhibitorische Kontrolle einen schädlichen Effekt auf das Verhalten hat. Ein Beispiel ist die Parkinson-Krankheit, bei der die Patienten Probleme haben, Bewegungen zu initiieren und auszuführen.

Insgesamt ist für eine effektive Handlungssteuerung also eine ausgeglichene inhibitorische Kontrolle wichtig. Auf der einen Seite sollen unangebrachte, vorschnelle Handlungen verhindert werden. Auf der anderen Seite können schnelle Reaktionen in bestimmten Situationen aber auch überlebenswichtig sein. Deshalb muss das Gehirn ständig das richtige Maß an inhibitorischer Kontrolle finden.

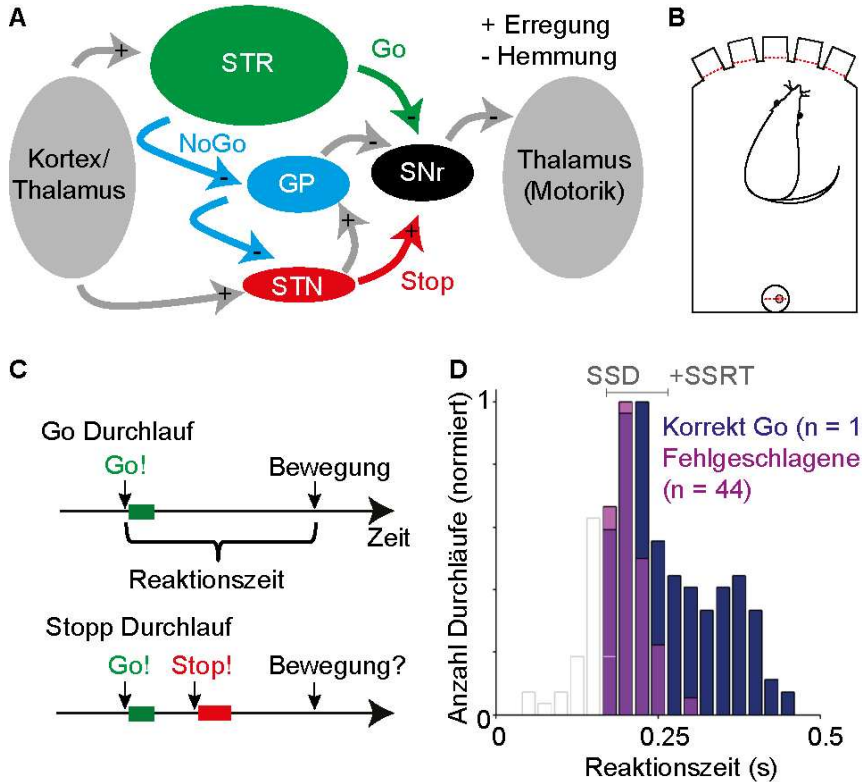


Abbildung 1: (A) Vereinfachte Darstellung funktionaler Pfade (Go, No-go und Stop) in den Basalganglien. Abkürzungen: Striatum STR; Globus Pallidus GP; subthalamischer Nucleus STN; Substantia nigra, Pars Reticulata SNr. Nicht alle existierenden anatomischen Verbindungen sind hier dargestellt. (B) Illustration der Kammer, in der der Stop-Versuch stattfindet. Oben: Öffnungen für die Schnauze der Ratte. Unten: Futterspender. (C) Schema des zeitlichen Ablaufs in Go- und Stop-Durchläufen. (D) Verteilung der Reaktionszeiten in einer Sitzung. Die graue Linie markiert den Zeitpunkt des Stop-Signals („SSD“, 170 Millisekunden, linkes Ende) und die Stop-Reaktionszeit („SSRT“, 95 Millisekunden, Länge der Linie). Abbildungen basieren auf Schmidt et al. (2013) und Mallet et al. (2016; Neuauflage von Teil B und D mit Erlaubnis von Elsevier).

Inhibitorische Kontrolle in den Basalganglien

Die Basalganglien leisten einen wichtigen Beitrag zur Handlungssteuerung in Wirbeltieren (Grillner und Robertson 2015). Sie bestehen aus mehreren Hirnregionen, die in Säugetieren unterhalb des Kortex verborgen sind. Die verschiedenen Teile der Basalganglien sind stark untereinander verbunden, und es scheint bestimmte Regelkreise zu geben, die für bestimmte Funktionen wichtig sind. Ein Regelkreis wird mit dem Vorbereiten, Initiieren und Ausführen von Aktionen in Verbindung gebracht und daher auch vereinfacht „Go-Pfad“ genannt. Der Go-Pfad beginnt im Striatum, wo Projektionsneurone ihre Aktivität (Aktionspotentiale pro Sekunde) erhöhen, wenn das Tier bestimmte Aktionen oder Bewegungen ausführt. Da diese Projektionsneurone hemmend auf ihre Zielneurone in der Substantia nigra (Pars Reticulata; kurz SNr) wirken, verringern diese Neurone dann ihre Aktivität (z.B. von einer Ruheaktivität von 60 Hz auf 0 Hz während einer Bewegung). Da diese Zellen wiederum hemmend auf motorische Regionen beispielsweise im Thalamus wirken, verursacht diese Verringerung der Aktivität in der SNr, dass die Zielneurone von einer starken Hemmung im Ruhezustand befreit werden. Das heißt, im Thalamus, und dadurch auch im motorischen Kortex, werden die Zellen aktiver und können so motorische Signale an das Rückenmark senden, die eine Bewegung auslösen.

Neben diesem Go-Pfad gibt es auch „No-go-“ und „Stop-Pfade“ in den Basalganglien, die Bewegungen entgegenwirken (Abbildung 1A). Dies geschieht effektiv durch eine Erregung der Zellen in der SNr, also durch genau die gegenteilige Wirkung des Go-Pfades. Werden Nervenzellen in der SNr aktiver, führt dies

zu einer stärkeren Hemmung von motorischen Regionen im Thalamus und im Kortex, wodurch es schwieriger wird, Bewegungssignale an das Rückenmark zu senden. Worin sich genau der No-go- und der Stop-Pfad in ihrer Funktion unterscheiden, ist noch nicht geklärt, aber der Stop-Pfad eignet sich vermutlich besonders für die schnelle Weiterleitung von Signalen.

Stop-Reaktionszeiten: Wie kann man etwas messen, das gar nicht passiert?

Obwohl die Idee der Go-, No-go- und Stop-Pfade schon relativ alt ist (Albin et al. 1989; Alexander und Crutcher 1990), weiß man immer noch nicht genau, wie Neurone in diesen Regionen an der Unterdrückung von Handlungsimpulsen genau beteiligt sind. Um dies herauszufinden, haben wir elektrophysiologische Messungen an Ratten durchgeführt, die währenddessen einen sogenannten Stop-Versuch gemacht haben. Beim Stop-Versuch befindet sich die Ratte in einer kleinen Kammer mit fünf Öffnungen auf einer Seite (Abbildung 1B). Die Öffnungen sind so groß, dass die Ratte ihre Schnauze hineinstecken kann, und dies unterbricht einen Infrarotstrahl, wodurch jeder Ein- und Austritt zeitlich präzise gemessen werden kann. Auf der anderen Seite der Kammer befindet sich eine weitere Öffnung, aus der ein Zuckerkügelchen als Belohnung kommt, wenn die Ratte einen Versuchsdurchlauf richtig gemacht hat.

Jeder Versuchsdurchlauf beginnt auf die gleiche Art und Weise. Zuerst leuchtet eine der drei mittleren Öffnungen auf und signalisiert der Ratte, dass sie ihre Schnauze in die entsprechende Öffnung legen soll. Dies wurde bereits vorher wochenlang mit der Ratte trainiert. Wenn sie in der Öffnung ist, vergeht ungefähr eine Sekunde (die Zeit variiert etwas, damit die Ratte nicht genau weiß, wann es losgeht), dann wird ein auditorisches Signal („Go-Signal“) über einen Lautsprecher gegeben. Der Ton kann zwei unterschiedliche Frequenzen haben und signalisiert damit, ob die Ratte schnell in die nächste Öffnung auf der linken oder der rechten Seite wechseln soll. Dazu hat sie nicht viel Zeit, sie muss typischerweise innerhalb von einer Sekunde die mittlere Öffnung verlassen haben, sonst wird der Durchlauf als Fehler gewertet, und sie bekommt keine Belohnung. Verlässt sie die Öffnung aber rechtzeitig und wechselt in die richtige Öffnung links oder rechts, bekommt sie sofort ihre Belohnung. In diesen „Go-Durchläufen“ gibt es zwar keine Handlungsunterdrückung, sie liefern aber wichtige Vergleichsdaten insbesondere über die Reaktionszeiten der Ratte. Die Reaktionszeit in jedem Durchlauf wird gemessen als die Zeit zwischen der Präsentation des auditorischen Go-Signals und dem Verlassen der mittleren Öffnung. Die Reaktionszeiten der Ratten sind innerhalb des möglichen Intervalls, typischerweise zwischen 0 und 1 Sekunden, relativ breit verteilt (Abbildung 1D). In diesem Fall kommen Reaktionszeiten zwischen 200 und 500 Millisekunden am häufigsten vor.

Manchmal (in etwa 30% der Versuchsdurchläufe) folgt kurz nach dem Go-Signal ein weiterer Ton (weißes Rauschen, das „Stop-Signal“; Abbildung 1C). In diesen „Stop-Durchläufen“ soll die Ratte in der mittleren Öffnung bleiben und nicht in die Öffnung links oder rechts wechseln. Bleibt sie lange genug in der Öffnung (für etwa 1 Sekunde, also länger als die erlaubte Reaktionszeit in einem „Go-Durchlauf“), wird dies als korrekter Stop-Durchlauf gewertet, und sie bekommt die Belohnung. Die Ratte weiß, wann sie die Öffnung verlassen darf, weil sie hört, wenn die Zuckerkugel in die Öffnung auf der anderen Seite fällt. Verlässt sie die Öffnung aber zu früh, wird dies als fehlgeschlagener „Stop-Durchlauf“ gewertet, und sie bekommt diesmal keine Belohnung.

Dies ist kein leichter Versuch, denn die Ratte muss sehr schnell auf verschiedene Signale reagieren. Dadurch können unterschiedliche Arten von Fehlern passieren. Zum Beispiel kann die Ratte die falsche Öffnung wählen oder die Öffnung verlassen, bevor überhaupt das Go-Signal präsentiert wurde. Für die Erforschung der Unterdrückung von Handlungsimpulsen sind jedoch fehlgeschlagene Stop-Durchläufe von besonderer Relevanz, also die Durchläufe, in denen nach dem Go-Signal das Stop-Signal präsentiert wurde, die Ratte aber trotzdem die Öffnung sofort verlassen hat. Wie oft das passiert, hängt von mehreren Faktoren ab. Erstens von der Zeitdifferenz zwischen Go- und Stop-Signal: Kommt das Stop-Signal sofort nach dem Go-Signal, ist es relativ leicht noch zu stoppen. Kommt das Stop-Signal dagegen eher spät (z.B. 300 Millisekunden nach dem Go-Signal), wird es schon schwieriger, die Handlung noch abubrechen.

Zweitens ist die Verteilung der Reaktionszeit ein wichtiger Faktor für die Häufigkeit von fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen. In den fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen kann man die Reaktionszeit genau wie in einem Go-Durchlauf messen. Dabei hat man festgestellt, dass in fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen die Reaktionszeit schneller ist (Abbildung 1D). Dies legt nahe, dass in den Durchläufen, in denen die Ratte eine lange Reaktionszeit gehabt hätte, die Handlung noch hätte gestoppt werden können. Anders gesagt, Stoppen schlägt fehl, wenn die Handlung kurz bevorsteht.

Der dritte wichtige Faktor ist die Stop-Reaktionszeit, also die Zeit zwischen dem Stop-Signal und der erfolgreichen Unterdrückung der Handlung. Es liegt nahe, dass man den Zeitpunkt eines Ereignisses, das gar nicht passiert, nicht messen kann. Daher kennen wir die Stop-Reaktionszeit leider nicht. Sie kann aber anhand der Verhaltensdaten geschätzt werden. In dem genannten Beispiel, in dem die Ratte immer eine Reaktionszeit von genau 200 Millisekunden hat, wäre es leicht, die Stop-Reaktionszeit herauszufinden: Wir variieren einfach den Zeitpunkt des Stop-Signals von 0 bis 200 Millisekunden nach dem Go-Signal und schauen, bis wann die Ratte es noch schafft zu stoppen. Angenommen, sie schafft es noch bei 120, aber nicht mehr bei 121 Millisekunden nach dem Go-Signal, dann wissen wir, dass sie nur stoppen kann, wenn das Stop-Signal mindestens 80 Millisekunden vor der geplanten Bewegung präsentiert wird. Die Stop-Reaktionszeit wäre in diesem Fall also 80 Millisekunden. Da die Go-Reaktionszeiten aber nicht immer 200 Millisekunden betragen, sondern relativ breit verteilt sind (Abbildung 1D), kann man die Stop-Reaktionszeit nur unter der Annahme schätzen, dass sich die Verteilung der Go-Reaktionszeiten nicht durch das Stop-Signal ändert. Dann nämlich kann man die Verteilung der Go-Reaktionszeiten nutzen, um die Stop-Reaktionszeiten zu schätzen, indem man die Erfolgsrate in den Stop-Durchläufen zu Hilfe nimmt. Wenn es die Ratte in 50% der Stop-Durchläufe schafft, den Handlungsimpuls zu unterdrücken, dann nimmt man an, dass sie es in den 50% der Durchläufe mit langsameren Go-Reaktionszeiten geschafft hätte. Diese Annahme wird unter anderem durch den empirischen Befund unterstützt, dass in fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen die Reaktionszeiten sehr kurz sind (Abbildung 1D). Man bestimmt also den Wert, der die Verteilung der Reaktionszeiten in zwei gleich große Hälften teilt (der Median der Verteilung). Die Zeitdifferenz zwischen diesem Wert und dem Stop-Signal ergibt dann die Stop-Reaktionszeit. Wenn die Ratte nicht genau 50%, sondern eine andere Erfolgsrate in den Stop-Durchläufen erzielt hat, nimmt man nicht den Median, sondern das entsprechende Perzentil der Reaktionszeitverteilung als Vergleichswert. Dies ist das Grundprinzip, mit dem häufig Stop-Reaktionszeiten geschätzt werden. Verfeinerungen dieser Methode und andere Ansätze werden hier aber nicht diskutiert.

Warum sind diese Details zur Stop-Reaktionszeit wichtig? In Studien, in denen neuronale Aktivität während eines Stop-Versuchs gemessen wurde, ist die Stop-Reaktionszeit ein entscheidendes Kriterium.

Insbesondere wurde argumentiert, dass nur neuronale Aktivität, die vor der Stop-Reaktionszeit eine Veränderung aufweist, auch kausal an der Unterdrückung des Handlungsimpulses beteiligt gewesen sein kann (Schall und Godlove 2012). Es gibt aber weitere Gründe, warum Neurone auf das Stop-Signal reagieren können, ohne an einer Unterdrückung des Handlungsimpulses direkt beteiligt zu sein. Zum Beispiel kann das Stop-Signal die Wahrscheinlichkeit verändern, dass die Ratte in den nächsten Sekunden eine Belohnung erhält. Das liegt daran, dass die Stop-Durchläufe in der Regel schwieriger sind als die Go-Durchläufe. Neuronale Schaltkreise, die abschätzen, wie groß die momentane Belohnungswahrscheinlichkeit ist, werden also auch von dem Stop-Signal beeinflusst. Dies ist nur ein Beispiel, aber es veranschaulicht, dass es andere Verarbeitungssysteme gibt, die es gilt, von der Unterdrückung von Handlungsimpulsen abzugrenzen.

Welche Neurone sind am Stoppen beteiligt?

Wie stellt man nun fest, ob eine Nervenzelle am Stoppen beteiligt ist? Da Nervenzellen spontan aktiv sind und ihre Aktivität auch oft verändern, braucht man zwei vergleichbare Situationen, um zu prüfen, ob die Nervenzelle ihre Aktivität gezielt verändert. In unserem Fall wollen wir wissen, ob das Stop-Signal einen Einfluss auf die Aktivität der Nervenzelle hat. Um zu sehen, was beim erfolgreichen Stoppen passiert, könnte man die Aktivität in erfolgreichen und in fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen miteinander vergleichen. Das ist aber problematisch, weil, wie oben beschrieben, in diesen Durchläufen die Ratte unterschiedlich gut auf die Handlung vorbereitet ist. Erfolgreiches Stoppen bedeutet, dass die Handlung noch nicht direkt bevorstand, während fehlgeschlagenes Stoppen bedeutet, dass die Handlung direkt bevorstand. Daher würde ein direkter Vergleich zwischen diesen beiden Durchläufen auch Unterschiede sichtbar machen, die eher unterschiedlichen Go-Reaktionszeiten zugrunde liegen, und eben nicht Unterschiede in der neuronalen Verarbeitung des Stop-Signals. Deswegen wird zum Vergleich Aktivität aus Go-Durchläufen mit bekannten Reaktionszeiten herangezogen. Erfolgreiche Stop-Durchläufe werden mit Go-Durchläufen mit langsamen Reaktionszeiten verglichen; fehlgeschlagene Stop-Durchläufe mit Go-Durchläufen mit schnellen Reaktionszeiten. Wenn es also einen signifikanten Unterschied in der Aktivität einer Nervenzelle zwischen diesen Durchläufen gibt und dieser Unterschied vor der Stop-Reaktionszeit auftritt, dann trägt die Nervenzelle („Stop-Neuron“) möglicherweise kausal zur Unterdrückung des Handlungsimpulses bei.

Dieser Logik folgend wurden mehrere bahnbrechende Studien an Affen durchgeführt und mehrere Hirnareale mit Stop-Neuronen identifiziert (Schall und Godlove 2012). Aber es gab auch Fälle, insbesondere im „Supplementary Eye Field“, in denen einige Zellen zwar auf das Stop-Signal reagierten, die Stop-Reaktionszeit dann allerdings schon überschritten war. Daher wurde diesen Nervenzellen eine andere Funktion, wie das Überwachen von Verhalten, zugeschrieben. Trotzdem war der Befund etwas überraschend, da beispielsweise elektrische Stimulation des Supplementary Eye Field einen positiven Einfluss auf die Erfolgsrate beim Stoppen hat (Stuphorn und Schall 2006). Diesen Widerspruch werden wir später versuchen aufzuklären.

Stop-Neurone in den Basalganglien

Nun zurück zu unseren Ratten im Stop-Signal-Versuch, bei denen wir Aktivität von Neuronen in verschiedenen Teilen der Basalganglien gemessen haben. Beginnen wir mit dem subthalamischen

Nukleus (STN) – einer sehr kleinen Region, die unter anderem bei der Parkinson-Krankheit eine wichtige Rolle spielt. Hier haben wir Neurone gefunden, die auf das Stop-Signal mit einer Erhöhung der „Feuerrate“ (Anzahl der Aktionspotentiale pro Sekunde) reagieren (Abbildung 2A; Schmidt et al. 2013). Die Erhöhung der Feuerrate fand sehr schnell, mit einer Latenz ab ca. 15 Millisekunden, nach dem Stop-Signal statt. Die kurze Latenz ist wichtig, um den Ursprung des neuronalen Signals abschätzen zu können. Nach 15 Millisekunden ist das Signal zwar womöglich schon im auditorischen Kortex der Ratte angekommen, kann dort aber wahrscheinlich noch nicht intensiv verarbeitet worden sein, weil dazu einfach die Zeit fehlt. Deshalb ist es plausibel, dass die neuronale Antwort auf das Stop-Signal im STN durch Eingänge aus subkortikalen Arealen stammt, die schneller als 15 Millisekunden sind. Die Stop-Antworten der Neurone im STN kamen sowohl in erfolgreichen als auch in fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen vor und waren jeweils etwa gleich stark. Dies festzuhalten ist wiederum wichtig, um die Bedeutung der Antworten für das Verhalten zu interpretieren. Hierbei scheinen die Stop-Antworten der Neurone also eher sensorischen Signalen zu entsprechen, was zu einer weiteren Eigenschaft der Zellen passt: Sie reagierten auch auf das auditorische Go-Signal. Vermutlich werden diese Neurone also aktiv, wenn hervorstechende sensorische Ereignisse, wie ein lauter Ton, passieren.

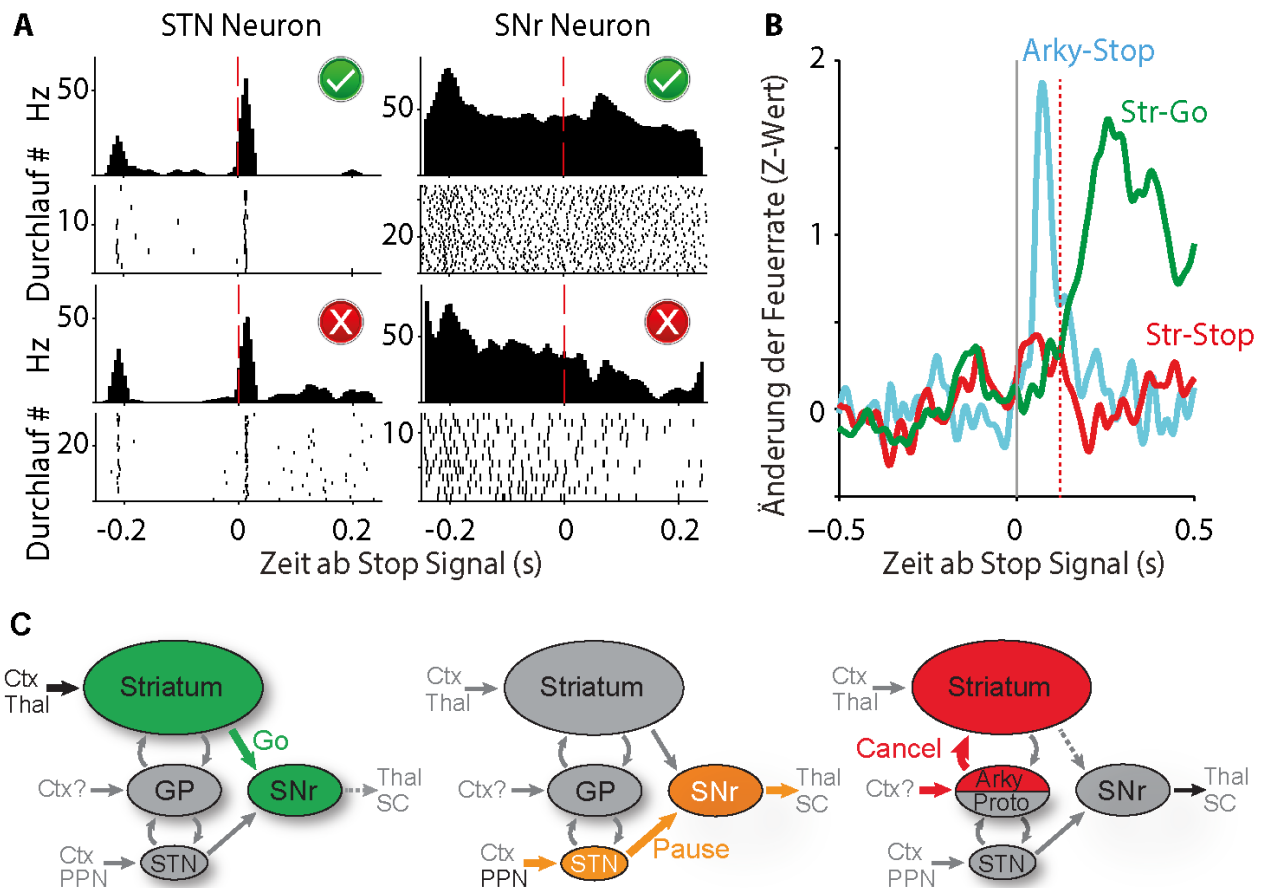


Abbildung 2: Neuronale Reaktionen auf das Stop-Signal in den Basalganglien. (A) Beispielneurone aus dem subthalamischen Nukleus (STN, links) und der Substantia nigra pars reticulata (SNr, rechts). Die oberen Diagramme zeigen Aktivität in erfolgreichen Stop-Durchläufen (grüne Symbole), die unteren in fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen (rote Symbole). Jedes Diagramm besteht aus einem „Rasterplot“ (unten), in dem jedes Aktionspotential der Zelle mit einem schwarzen Strich markiert ist und der, über alle Durchläufe gemittelten, Feuerrate (oben). (B) Mittlere Aktivität von neuronalen Populationen im Striatum (STR) und Globus pallidus (GP). In Go-Durchläufen erhöhen die Neurone im Striatum ihre Aktivität kurz vor der Bewegung (grüne Linie). In erfolgreichen Stop-Durchläufen dagegen zeigen diese Neurone nur eine leichte Erhöhung der Feuerrate, die dann

abrupt endet (gestrichelte vertikale Linie). Die arkypallidalen Neurone im GP erhöhen ihre Feuerrate kurz nach dem Stop-Signal (blaue Linie). Diese Erhöhung der Feuerrate geschieht, kurz bevor im Striatum die Verringerung der Aktivität stattfindet. Diese Verringerung kann also mit der Hemmung des Striatums durch die arkypallidalen Neurone erklärt werden. (C) Zusammenfassung der verschiedenen Wirkungsketten und der entsprechenden Regelkreise. (Links) Go-Pfad (grün) trägt zur Initiierung von Handlungen bei. (Mitte) Schnelle Weiterleitung des Stop-Signals über den subthalamischen Nukleus (STN) und die Substantia Nigra Pars Reticulata (SNr) verzögert eine Handlungsinitiierung im Thalamus („Pause“). (Rechts) Eine etwas langsamere Weiterleitung des Stop-Signals über Arky Neurone im GP hemmt die Entwicklung von Go-Aktivität im Striatum („Cancel“). Weitere Abkürzungen: CTx, Cortex; Thal, Thalamus; PPN, Pedunculopontine Nukleus; SC, Superior Colliculus; Proto, prototypische Neurone. Abbildung A basiert auf Schmidt et al. 2013; B und C auf Mallet et al. 2016 (Neuaufgabe mit Erlaubnis von Elsevier).

Neurone im STN projizieren in die SNr (Abbildung 1A). Diese Verbindungen nutzen den Neurotransmitter Glutamat und wirken erregend auf die Zielneurone. Was passiert also mit den Stop-Signalen, wenn sie vom STN an die SNr weitergeleitet werden? Unsere Messungen in der SNr haben Folgendes ergeben: Es gibt dort ebenfalls Nervenzellen, die auf das Stop-Signal antworten (Abbildung 2A), allerdings mit einer größeren Latenz (ab ca. 35 Millisekunden), was natürlich zu dem vermuteten Ursprung des Signals aus dem STN gut passt. Allerdings gab es einen wichtigen Unterschied: Die Nervenzellen reagierten nur in erfolgreichen Stop-Durchläufen auf das Stop-Signal. In fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen gab es keine Erhöhung der Aktivität – im Gegenteil, diese Zellen verringern dann sogar ihre Feuerrate (Abbildung 2A). Was bedeutet das? Und wie ist es möglich, dass sich das Signal plötzlich so verändert? Es bedeutet, dass das Signal in der SNr weniger ein sensorisches, sondern eher ein motorisches Signal ist. Diese Veränderung vom STN zur SNr ist möglich, da die SNr noch andere Eingänge bekommt, die die Stop-Antwort aus dem STN modulieren.

Die SNr erhält hemmende Eingänge auch aus dem Striatum, das motorische Signale über den oben beschriebenen Go-Pfad weiterleitet. In dem Stop-Versuch kollidieren also motorische Go-Signale aus dem Striatum mit sensorischen Stop-Signalen aus dem STN in der SNr. Da die beiden Signale unterschiedliche Vorzeichen haben, hemmend und erregend, haben sie beide eine gegenteilige Wirkung auf die SNr-Neurone. Unsere Messungen legen folgende Wirkungskette nahe: Hemmt das Striatum die SNr zuerst, dann hat der erregende Eingang aus dem STN keinen Effekt auf die Aktivität der SNr-Zelle. Stattdessen verringert sich die SNr-Aktivität, und die dahinter geschalteten Regionen werden aktiv und initiieren die Bewegung (Stoppen schlägt fehl). Kommt dagegen die Erregung aus dem STN zuerst, dann erhöht sich die Aktivität der SNr-Neurone, wodurch die dahinter geschalteten Regionen gehemmt werden und die Bewegung nicht initiiert wird (erfolgreiches Stoppen). Die Inhibition der dahinter geschalteten Regionen ist aber nur von kurzer Dauer, und das Striatum kann immer noch sein Go-Signal senden. Es werden also noch weitere Wirkungsmechanismen benötigt, um die vollständige Unterdrückung des Handlungsimpulses zu erreichen.

Einen Hinweis auf weitere Wirkungsmechanismen gab die Aktivität der Neurone im Striatum. In erfolgreichen Stop-Durchläufen senden diese Neurone gar kein vollständiges Go-Signal. Es gibt nur eine leichte Erhöhung der Feuerrate, die der Vorbereitung einer Bewegung ähnelt; nach dem Stop-Signal verschwindet diese Aktivität aber wieder (Abbildung 2B). Wir vermuten, dass dies durch eine starke Hemmung des Striatums erreicht wird. Woher könnte diese Hemmung stammen? Externe Eingänge (also aus dem Kortex und dem Thalamus) sind erregend und können daher nicht die Hemmung erklären. Weiterhin gibt es zwar bekannte hemmende Eingänge, die aber einen lokalen Ursprung aus Interneuronen haben. Bislang haben wir keine Hinweise gefunden, dass diese Zellen auf das Stop-Signal entsprechend reagieren. Es gibt aber noch eine weitere Möglichkeit: Inhibition aus dem Globus Pallidus (GP). Erst vor kurzem wurden dort Neurone entdeckt, die riesige axonale Bäume im Striatum haben und

dadurch ein weites hemmendes Netz ausbreiten (Mallet et al. 2012). Dies sind ideale Voraussetzungen für eine umfassende Unterdrückung von Go-Signalen.

Deshalb haben wir auch neuronale Aktivität im GP von Ratten im Stop-Versuch untersucht. Ein Problem dabei ist, dass es im GP verschiedene Arten von Nervenzellen gibt. Die „normalen“ Neurone (sogenannte prototypische Neurone) projizieren in den STN und in die SNr (Abbildung 1A). Die kürzlich entdeckten, sogenannten arkypallidalen Neurone projizieren hingegen nur ins Striatum (Mallet et al. 2012). Woher wissen wir aber, zu welchem Typ eine gemessene Zelle gehört? Dafür mussten wir zu einem kleinen Trick greifen. In separaten Versuchen haben wir in Kopf-fixierten Ratten die Aktivität einzelner GP-Neurone gemessen und danach molekular markiert (Mallet et al. 2016). Dies musste in separaten Versuchen vorgenommen werden, weil die Ratten sich während des Stop-Versuchs frei bewegen können müssen. Nachdem sich die Tiere an den Versuchsaufbau gewöhnt hatten, schliefen sie während der Messung öfter ein, sodass wir Daten sowohl an wachen als auch an schlafenden Tieren erheben konnten. Durch die molekulare Markierung konnten wir im Nachhinein feststellen, ob die Zelle bestimmte Proteine exprimiert, und dadurch den Zelltyp identifizieren (arkypallidale Zellen exprimieren Preproenkephalin und den Transkriptionsfaktor FoxP2, prototypische Zellen dagegen den Transkriptionsfaktor Nkx2-1; Abdi et al. 2015). Der entscheidende Punkt ist, dass wir dadurch elektrophysiologische Messungen von den identifizierten Zelltypen erhielten und diese dann miteinander vergleichen konnten. Wir brauchten eine elektrophysiologische Signatur, die die beiden Zelltypen voneinander unterscheidet, ohne dass wir auf die molekularen Marker angewiesen waren. Tatsächlich fanden wir heraus, dass sich die neuronale Aktivität der beiden Zelltypen bezüglich der Feuerrate (Aktionspotentiale pro Sekunde), der Regelmäßigkeit der Aktionspotentiale und der Veränderung der Feuerrate im Schlaf deutlich unterscheiden lässt. Prototypische Neurone haben in der Regel eine hohe Feuerrate mit eher gleichmäßigen Intervallen zwischen Aktionspotentialen und zeigen keine konsistente Veränderung ihrer Feuerrate im Schlaf. Arkypallidale Neurone haben dagegen eine niedrige Feuerrate mit eher unregelmäßigen Intervallen zwischen Aktionspotentialen und verringern ihre Aktivität während des Schlafs. Diese elektrophysiologische Signatur erlaubt es also, die beiden Zelltypen voneinander zu unterscheiden, ohne dass eine molekulare Markierung in Kopf-fixierten Tieren notwendig ist.

Wieder zurück zu unseren Ratten im Stop-Versuch. Jeden Tag, direkt nachdem die Ratte etwa zwei Stunden am Stop-Versuch teilgenommen hatte, wurde sie in einen dunklen, ruhigen Raum gebracht, wo sie sich ausruhen und etwas schlafen konnte. Später konnten wir dann die elektrophysiologische Signatur jeder gemessenen Zelle bestimmen und dadurch abschätzen, ob es sich eher um eine prototypische oder arkypallidale Zelle gehandelt hat (Mallet et al. 2016).

Neurone im GP reagierten auf das Stop-Signal so ähnlich wie die bereits beschriebenen Neurone im STN und der SNr. Allerdings gab es entscheidende Unterschiede. Erstens, die Latenz der Antworten im GP war länger, typischerweise zwischen etwa 50 bis 100 Millisekunden nach dem Stop-Signal. Zweitens, die Stop-Antworten geschahen nur in erfolgreichen, aber nicht in fehlgeschlagenen Stop-Durchläufen (d.h. wie in der SNr, aber nicht wie im STN). Drittens, die Zellen antworteten spezifisch auf das Stop-Signal, das heißt, sie antworteten nicht oder nur schwach auf andere auditorische Signale wie das Go-Signal. Weiterhin war die Amplitude der Stop-Antwort in den arkypallidalen Zellen deutlich stärker als in den prototypischen Zellen.

Beim Vergleich der Stop-Antworten in den arkypallidalen Zellen mit der zuvor gemessenen Go-Aktivität im Striatum stellte sich etwas Bemerkenswertes heraus. Die arkypallidalen Stop-Antworten geschahen, kurz bevor sich im Striatum die Go-Aktivität verringerte (Abbildung 2B). Dies passt exakt zu unserer Vermutung, dass die arkypallidalen Neurone ein Stop-Signal an das Striatum senden, um dort aufkommende Go-Aktivität zu unterdrücken (Mallet et al. 2016).

Es existieren also mehrere Regelkreise in den Basalganglien, die an der Unterdrückung von Handlungsimpulsen beteiligt sind (Abbildung 2C). Ein sehr schneller, aber unspezifischer Regelkreis (über den STN und der SNr) sendet ein verzögerndes „Pause“-Signal an dahinter geschaltete motorische Strukturen. Ein etwas langsamerer, aber spezifischerer Regelkreis (über arkypallidale GP-Neurone und das Striatum) verhindert dann motorische Aktivität im Striatum. Das Zusammenwirken dieser beiden Regelkreise hat den entscheidenden Vorteil, dass der schnelle Regelkreis anderen Strukturen genügend Zeit verschafft, eine präzisere Entscheidung darüber zu treffen, ob die Handlung ausgeführt werden soll oder nicht. Dadurch kann die Handlungsunterdrückung sowohl schnell als auch spezifisch sein, denn falls sich der schnelle Regelkreis geirrt hat, wird die Handlung eben etwas später ausgeführt. Dies wurde in der Tat auch in Stop-Versuchen mit Menschen gefunden (Sharp et al. 2010). In diesen Versuchen wurde in einigen Fällen das Stop-Signal durch das Go-Signal ersetzt, es gab also zweimal das gleiche Go-Signal in einem Durchlauf. Durch das zweite Go-Signal verlängerte sich in der Tat die Reaktionszeit um etwa 40 Millisekunden. Dies lässt sich durch unser Modell mit den zwei Regelkreisen einfach erklären: Das zweite Go-Signal aktivierte den schnellen Regelkreis, aber nicht den langsamen, wodurch sich die Handlung nur verzögerte. Es ist wahrscheinlich, dass weitere Regelkreise beteiligt sind, die insbesondere zu späteren Zeitpunkten greifen. Zum Beispiel sollten auch die kortikalen Signale, die Go-Aktivität im Striatum hervorrufen, verhindert werden. Aufgrund unserer Messungen vermuten wir, dass die beschriebenen Regelkreise in den Basalganglien insbesondere in der frühen Phase der Unterdrückung von Handlungsimpulsen entscheidend sind.

Wie anfangs beschrieben, wurde bei kortikalen Messungen die Stop-Reaktionszeit als Entscheidungskriterium dafür genommen, ob ein Neuron schnell genug auf das Stop-Signal reagiert, um an der Unterdrückung des Handlungsimpulses beteiligt zu sein. Die Stop-Antworten im STN und in der SNr waren so schnell, dass sie immer vor der Stop-Reaktionszeit geschahen, also früh genug, um motorische Areale noch entscheidend zu hemmen. Die Stop-Antworten im GP und die Unterdrückung der Go-Aktivität im Striatum geschahen indessen nicht immer vor der Stop-Reaktionszeit, sondern etwa zur gleichen Zeit. Dies war aber auch gar nicht notwendig, denn der schnelle Regelkreis hat ja bereits für eine vorübergehende Verhinderung der Handlung gesorgt! Mit der gleichen Logik kann man argumentieren, dass auch andere, beispielsweise kortikale Areale, die erst nach der Stop-Reaktionszeit reagieren, noch an der Vollendung des Stoppens beteiligt sind, was den anfangs erwähnten Widerspruch auflösen könnte. Es könnte ja sonst auch noch zu einem späteren Zeitpunkt Go-Aktivität im Striatum durch einen kortikalen Impuls ausgelöst werden. Daher empfehlen wir, die Stop-Reaktionszeit in diesem Zusammenhang nicht als entscheidendes Kriterium anzuwenden.

Zusammenfassung

Bereits bei vermeintlich simplen, grundlegenden Fähigkeiten wie der inhibitorischen Kontrolle erscheinen die neuronalen Mechanismen äußerst komplex. Neuronale Aktivität in den Basalganglien leistet einen wichtigen Beitrag bei der Unterdrückung von Handlungsimpulsen. Diese Unterdrückung

findet aber nicht durch einen einzigen neuronalen Prozess statt, sondern ist über mehrere Regelkreise verteilt. Die Regelkreise interagieren miteinander und haben unterschiedliche Schwerpunkte im Hinblick auf Geschwindigkeit und Genauigkeit, was uns erlaubt, auf der Verhaltensebene eine gute Balance zwischen schnellen und genauen Reaktionen zu finden.

Literatur

- Abdi A, Mallet N, Mohamed FY, Sharott A, Dodson PD, Nakamura KC, Suri S, Avery SV, Larvin JT, Garas FN, Garas SN, Vinciati F, Morin S, Bezard E, Baufreton J, Magill PJ (2015) Prototypic and Arky pallidal Neurons in the dopamine-intact external globus pallidus. *J Neurosci* 35:6667–88
- Albin RL, Young AB, Penney JB (1989) The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends Neurosci* 12:366–75
- Alexander GE, Crutcher MD (1990) Functional architecture of basal ganglia circuits: Neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci* 13:266–71
- Bari A, Robbins T (2013) Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Prog Neurobiol* 108:44–79
- Grillner S, Robertson B (2015) The basal ganglia downstream control of brainstem motor centres — an evolutionarily conserved strategy. *Curr Opin Neurobiol* 33:47–52
- Mallet N, Micklem BR, Henny P, Brown MT, Williams C, Bolam JP, Nakamura KC, Magill PJ (2012) Dichotomous organization of the external globus pallidus. *Neuron* 74:1075–86
- Mallet N, Schmidt R, Leventhal D, Chen F, Amer N, Boraud T, Berke J (2016) Arky pallidal cells send a stop signal to striatum. *Neuron* 89:308–316
- Mischel W, Ebbesen EB, Raskoff Zeiss A (1972) Cognitive and attentional mechanisms in delay of gratification. *J Pers Soc Psychol* 21:204–218
- Mischel W (2015) *Der Marshmallow-Test: Willensstärke, Belohnungsaufschub und die Entwicklung der Persönlichkeit*. Siedler-Verlag, München
- Schall JD, Godlove DC (2012) Current advances and pressing problems in studies of stopping. *Curr Opin Neurobiol* 22:1012–21
- Schmidt R, Leventhal D, Mallet N, Chen F, Berke J (2013) Cancelling actions involves a race between basal ganglia pathways. *Nat Neurosci* 16:1118–1124
- Sharp DJ, Bonnelle V, De Boissezon X, Beckmann CF, James SG, Patel MC, Mehta MA (2010) Distinct frontal systems for response inhibition, attentional capture, and error processing. *P Natl Acad Sci USA* 107:6106–11
- Stuphorn V, Schall JD (2006) Executive control of countermanding saccades by the supplementary eye field. *Nat Neurosci* 9:925–931