

Vorlesung Lernen und Gedächtnis
Modul A2 – WS 2020/21

Kognitive Neurowissenschaft des Gedächtnisses II

Prof. Dr. Thomas Goschke

Übersicht

Das Problem der Lokalisation des Gedächtnisses

Amnesien und das medial-temporal Gedächtnissystem

Funktionelle Bildgebungsstudien zur Rolle des Hippokampus beim episodischen Gedächtnis

Dissoziationen zwischen episodischem Erinnern und Vertrautheit

Konsolidierung und Interaktionen zwischen Hippokampus und Neokortex

Rekonsolidierung

Die Rolle des präfrontalen Kortex beim deklarativen Gedächtnis

Vertrautheit vs. episodisches Erinnern („know“ vs. „remember“)

Erinnern:

- Abruf einer integrierten Episode, in der Objekte oder Ereignisse in einem raumzeitlichen Kontext repräsentiert werden

Vertrautheit:

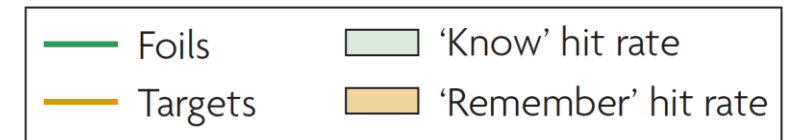
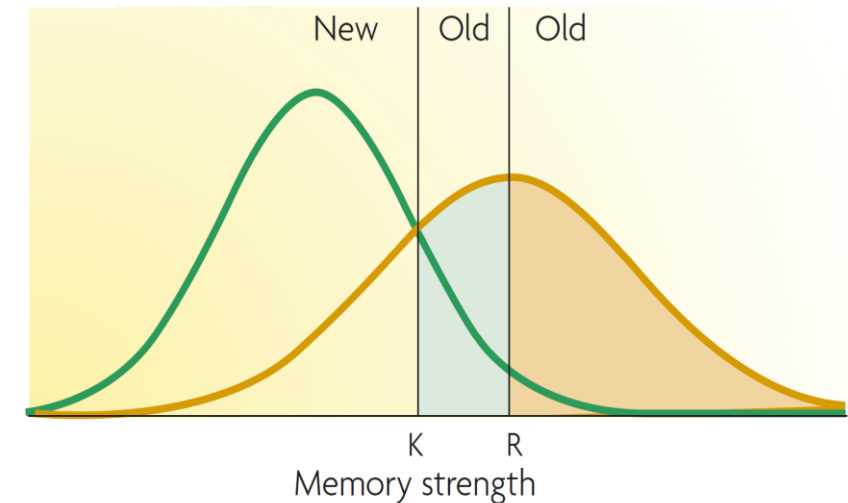
- Subjektives Gefühl, das mit unterschiedlicher Konfidenz assoziiert ist, aber keinen Abruf einer episodischen Erinnerung beinhaltet

Signalentdeckungstheoretische Analyse

- Items werden *erinnert*, wenn ihre Stärke über einem Entscheidungskriterium (R) liegt
- Erinnerungs-Trefferrate = Alt-Verteilung rechts vom R-Kriterium
- Items erscheinen *vertraut*, wenn ihre Stärke unter R, aber über einem (niedrigeren) Kriterium K liegt
- Vertrautheits-Trefferrate = Alt-Verteilung zwischen K und R
- Items, deren Stärke $< K$ ist, werden als neu beurteilt

TABLE 9.1 Four Recognition Memory Outcomes		
ITEM CLASSIFICATION	RESPONSE	
	“OLD”	“NEW”
Old	Hit	Miss
New	False alarm	Correct rejection

PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Table 9.1
© 2013 Sinauer Associates, Inc.



Ereigniskorrelierte Aktivierung im Hippocampus während des Abrufs von Informationen aus dem episodischen Gedächtnis

Ist der Hippocampus sowohl an episodischen Erinnerungen (“remember”) und Vertraurtheitsurteilen (“know”) beteiligt?

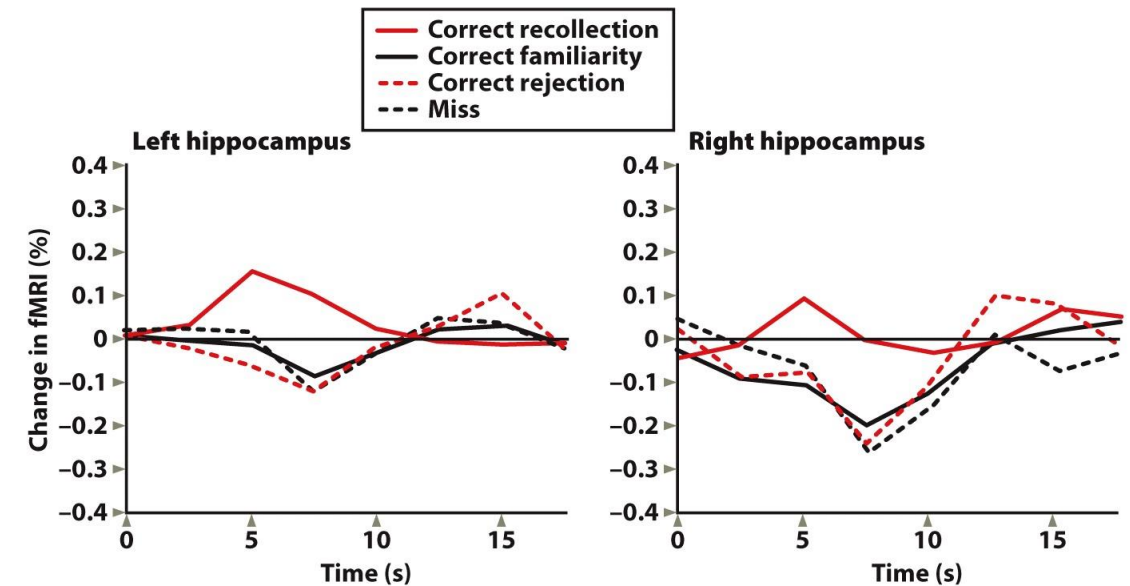
- Versuchsteilnehmer:innen prägten sich eine Wortliste ein
- In einem Rekognitionstest 20 Min. wurden alte und neue Worte dargeboten
- Die Teilnehmer:innen sollten entscheiden, ob sie die Worte zuvor gesehen hatten
- Ferner sollten sie angeben, ob sie Worte erinnerten (episodische Erinnerungen an die Worte hatten) oder ob ihnen die Worte lediglich vertraut erschienen

Retrieval in the hippocampus
Region of interest



Eldridge et al. (2000). Remembering episode: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature Neuroscience*, 3 (11):1149–52
© 2000, Rights Managed by Nature Publishing Group.

Gazzaniga et al. *Cognitive Neuroscience* (4th ed.). © 2014 W.W. Norton



Eldridge et al. (2000). Remembering episode: a selective role for the hippocampus during retrieval. *Nature Neuroscience*, 3 (11):1149–52
© 2000, Rights Managed by Nature Publishing Group.

- Erhöhte Aktivierung im Hippocampus bei korrekt erinnerten Worten (“correct recollection”)
- Keine Hippocampus-Aktivierung bei
 - alten Worten, die vertraut erschienen, aber nicht erinnert wurden (correct familiarity”)
 - neuen Worten, die korrekt als neu identifiziert wurden (“correct rejection”)
 - alten Worten, die nicht erinnert wurden (“miss”)

Welche Hirnregionen sind an der Enkodierung von Informationen beteiligt, die später erinnert wird vs. nur vertraut erscheint?

Enkodierung im MRT-Scanner

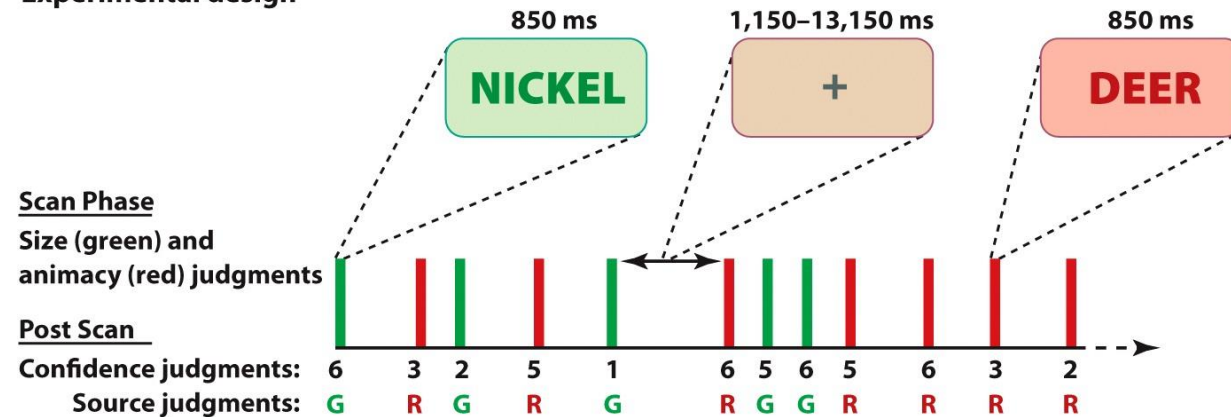
- Versuchsteilnehmer:innen kategorisierten 360 Worte als belebt/unbelebt oder als groß/klein
- Die Farbe der Worte signalisierte die jeweils relevante Kategorisierungsaufgabe

Zwei Tests nach der MRT-Session

- Rekognitionstest und Vertrautheit
 - Versuchsteilnehmer sollten angeben, ob sie Worte wiedererkannten und wie sicher sich dabei waren (Konfidenzratings von 1 = sicher neu bis 6 = sicher alt)
- Quellengedächtnistest
 - Versuchsteilnehmer sollten angeben, ob Worte beim Enkodieren in rot oder grün dargeboten worden waren (= episodische Erinnerung)

Testing for involvement of the hippocampus in information encoding

Experimental design



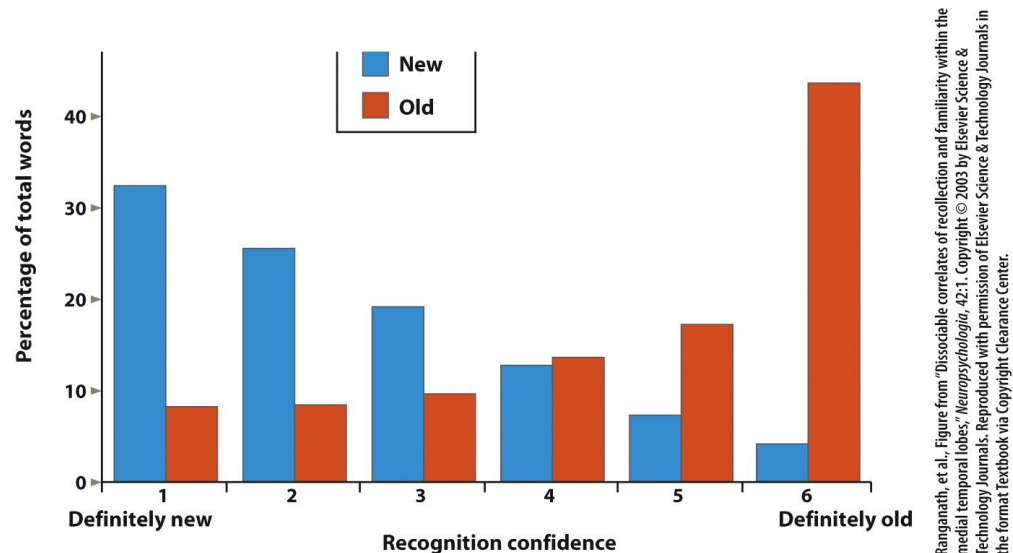
Ranganath, et al., Figure from "Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes," *Neuropsychologia*, 42:1. Copyright © 2003 by Elsevier Science & Technology Journals. Reproduced with permission of Elsevier Science & Technology Journals in the format Textbook via Copyright Clearance Center.

Gazzaniga et al. *Cognitive Neuroscience* (4th ed.). © 2014 W.W.Norton

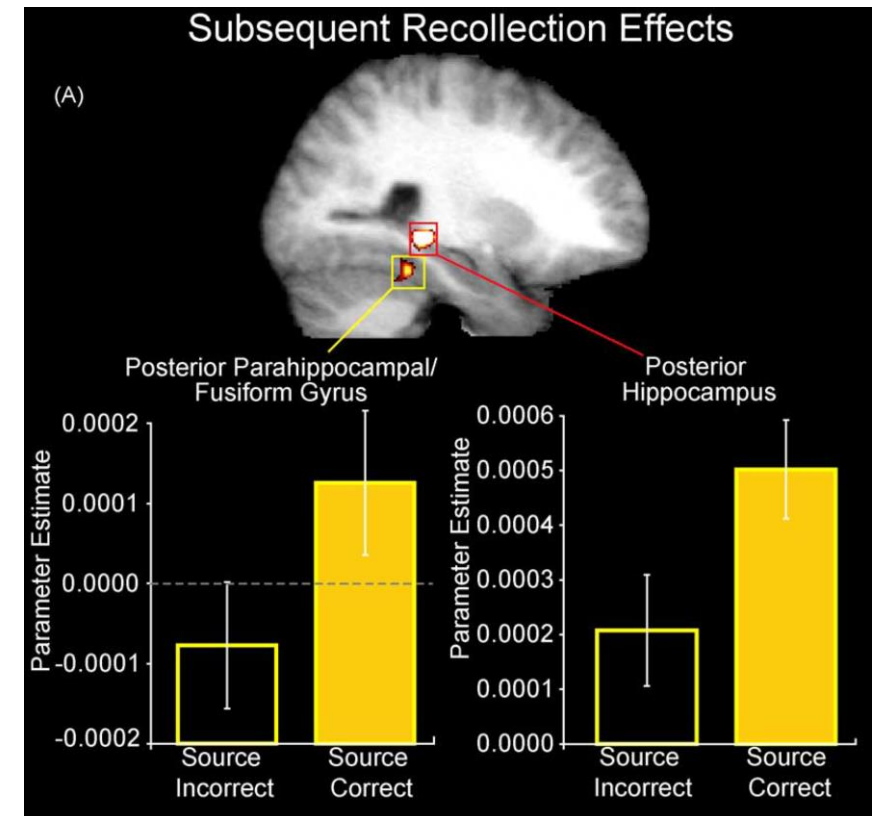
Evidenz für die Rolle des Hippokampus bei der Enkodierung neuer Information ins deklarative Gedächtnis: Subsequent-memory effect

Worte, die im Quellengedächtnistest korrekt wiedererkannt wurden, waren während der Enkodierung mit Aktivierung im posterioren Hippocampus und posterioren parahippocampalen Cortex assoziiert

Prozentsatz von Worten, die mit unterschiedlicher Konfidenz wiedererkannt wurden



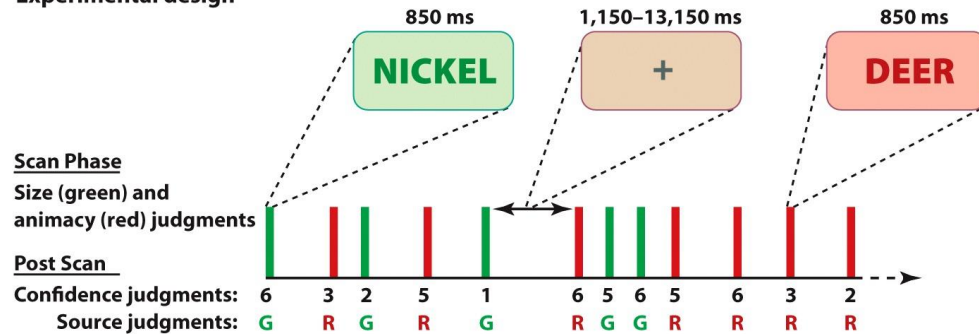
Gazzaniga et al. *Cognitive Neuroscience* (4th ed.). © 2014 W.W.Norton



Aktivierung im perirhinalen Cortex beim Enkodieren korrelierte mit späteren Vertrautheitsurteilen

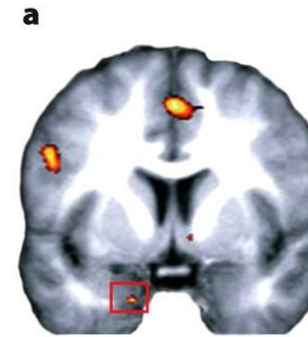
Testing for involvement of the hippocampus in information encoding

Experimental design

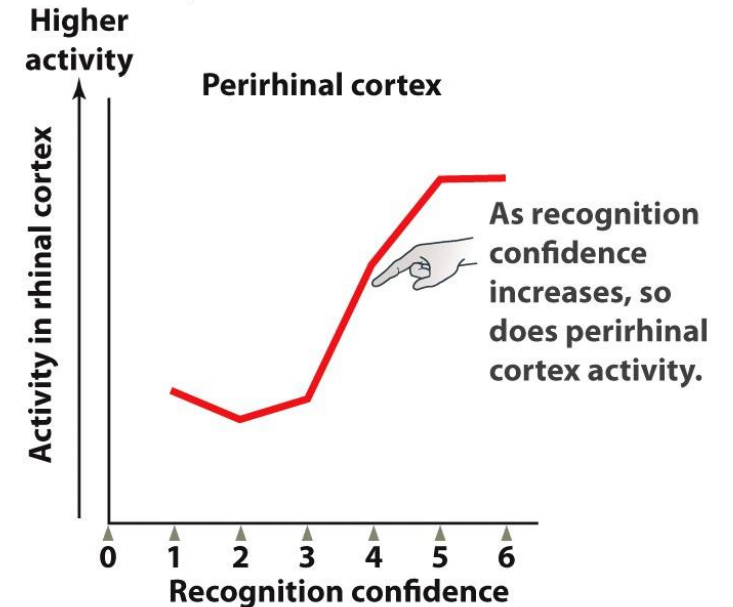


Ranganath, et al., Figure from "Dissociable correlates of recollection and familiarity within the medial temporal lobes," *Neuropsychologia*, 42:1. Copyright © 2003 by Elsevier Science & Technology Journals. Reproduced with permission of Elsevier Science & Technology Journals in the format Textbook via Copyright Clearance Center.

Familiarity-based recognition memory



Coronarschnitt auf der Ebene des anterioren medialen Temporallappens



Gazzaniga et al. *Cognitive Neuroscience* (4th ed.). © 2014 W.W.Norton

- Probanden sollten einschätzen, wie sicher sie sich waren, ein Item zuvor gesehen zu haben = Maß für Vertrautheit
- Aktivierung im perirhinalen Cortex während der Enkodierung korrelierte mit den späteren Konfidenzratings für Vertrautheitsurteile
- Aktivierung im Hippokampus war nicht mit den Konfidenzratings korreliert

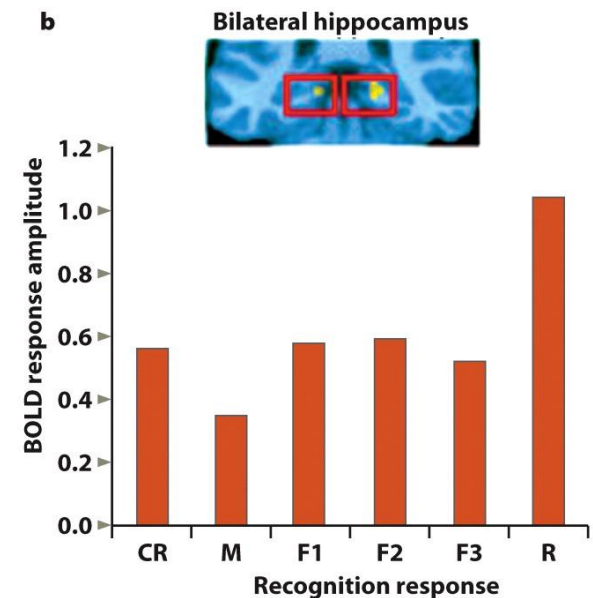
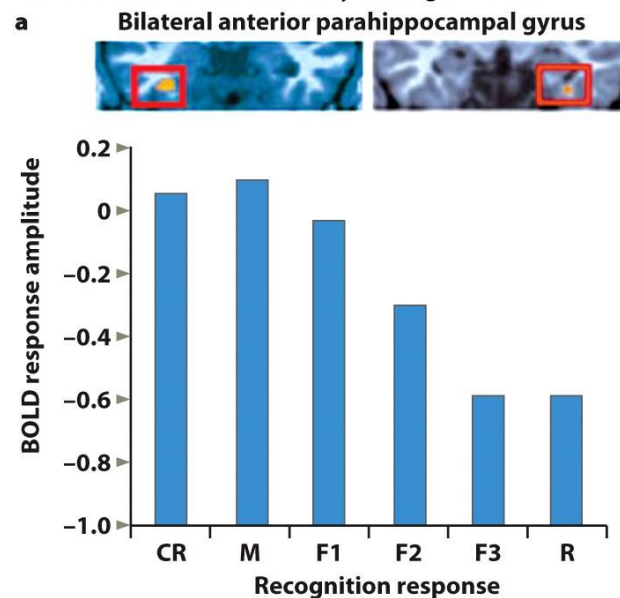
Dissoziation zwischen Hippocampus und parahippocampalem Cortex während des Abrufs: Erinnern vs. Vertrautheit

- Versuchsteilnehmer:innen sahen Bilder von Szenen
- 2 Tage später Rekognitionstest im MRT
- Versuchsteilnehmer:innen sollten die Items als neu, wenig vertraut, mäßig vertraut, sehr vertraut oder wiedererkannt einschätzen

Aktivierung im bilateralen anterioren parahippocampalen und perirhinalen Kortex nahm mit steigender Vertrautheit ab

Der Hippocampus wurde selektiv durch korrekt erinnerte Items aktiviert und war insensitive für Variationen der Vertrautheit

Recollection and familiarity during retrieval



Eichenbaum et al. (2007). The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory, *Annual Review of Neuroscience*, 30 © 2007 by Annual Reviews.

CR = correct rejection

M = miss

F1 – F3 = weak / moderate / strong familiarity

R = recollected

Schlussfolgerungen und mögliche Interpretation

Doppelte Dissoziation von Aktivierungen im medialen Temporallappen

- spricht dafür, dass episodische Erinnerungen („recollection“) und Vertrautheit („familiarity“) durch unterschiedliche Regionen im medialen Temporallappen vermittelt werden

Hippokampus

- Aktivierung beim Enkodieren korreliert mit späterem episodischem Wiedererkennen
- Beim Abruf wird Hippokampus selektiv durch korrekt wiedererkannte Items aktiviert
- Spricht für spezifische Funktion beim Enkodieren und Abrufen episodischer Erinnerungen
- Relationale Enkodierung: Bindung von Einzelaspekten zu einer integrierten Episode (Objekte, Ort, Zeit, Kontext)

Perirhinaler Kortex / anteriorer parahippokampaler Kortex

- Aktivierung im perirhinalen Kortex beim Enkodieren korreliert *positiv* mit späteren Vertrautheitsurteilen
- Aktivierung beim Abruf im perirhinalen Kortex korreliert *negativ* mit Vertrautheitsurteilen
- Spricht für Funktion beim Enkodieren von isolierten Reizen/Objekten unabhängig vom Kontext und dem Gefühl der Vertrautheit
 - Positive Korrelation zwischen Vertrautheit und Aktivierung beim Enkodieren könnte Bildung stärkerer Objektrepräsentation spiegeln
 - Negative Korrelation zwischen Vertrautheit und Aktivierung beim Abrufen könnte geringeren Verarbeitungsaufwand für hoch vertraute Item spiegeln

Binding of items and context model

Information über Objekteigenschaften

- Sensorische Kortexregionen (ventraler Pfad) → perirhinaler Kortex (PRC)
- Vertrautheit

Räumlicher Kontext

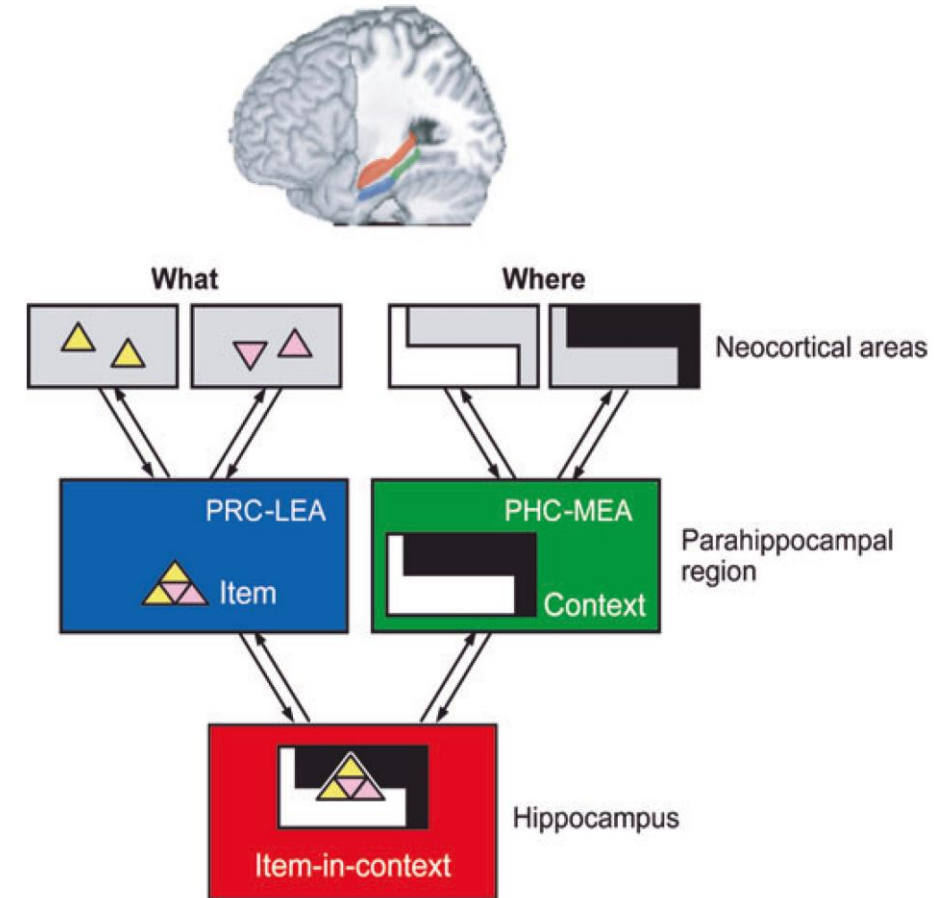
- Assoziationskortex (dorsaler Pfad) → parahippokampaler Kortex (PHC)

Bindung von Kontext und Objekt (relationale Information)

- Hippokampus
- Episodisches Erinnern

Weitere Evidenz

- PRC-Läsionen: stärkere Beeinträchtigung von Objektgedächtnis
- PHC-Läsionen: stärkere Beeinträchtigung von räumlichem Gedächtnis
- PHC beim Menschen: Relevant für relationale Enkodierung



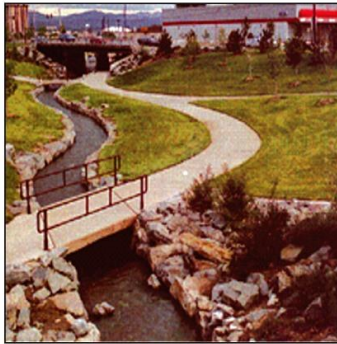
PRC: perirhinal cortex
LEA: lateral entorhinal area
PHC: parahippocampal cortex
MEA: medial entorhinal area

Evidenz für die Rolle des Hippocampus bei der relationalen Enkodierung

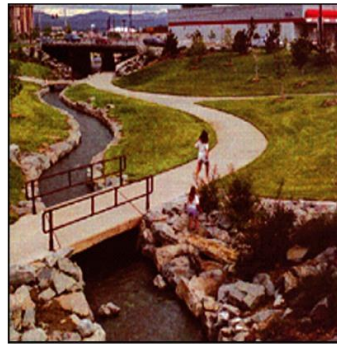
1. Darbietung

Scenes with changing relational information used to test for relational memory

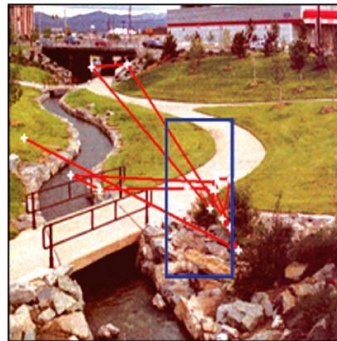
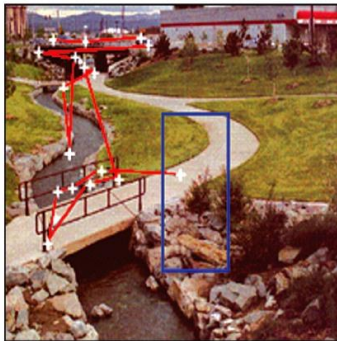
Repeated



Manipulated

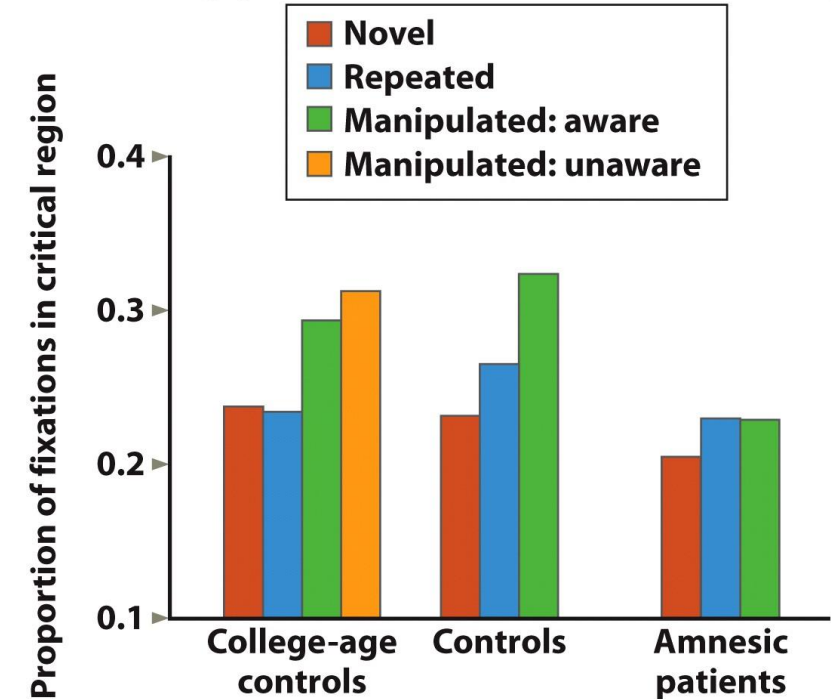


2. Darbietung



Hannula et al. (2010). Worth a glance: using eye movements to investigate the cognitive neuroscience of memory. *Frontiers in Human Neuroscience*. 4: 1–16. © 2010 Hannula, Althoff, Warren, Riggs, Cohen and Ryan.

Scenes with changing relational information used to test for relational memory



- Kontrollprobanden machen viele Fixationen in die veränderte Bildregion
- Amnestische Patienten mit Hippocampusläsionen zeigen diesen Effekt nicht
- Hippocampusläsionen beeinträchtigten Enkodierung relationaler Information (Orts-Personen-Assoziation)

Theorien zur Funktion des Hippocampus

Cognitive map theory (O'Keefe & Nadel)

- Hippocampus vermittelt Gedächtnis für räumliche Relationen zwischen Objekten
- Evidenz: „Place cells“, die nur aktiv sind, wenn Tier oder Mensch an einem bestimmten Ort ist

Relationale Kodierungstheorie (Eichenbaum & Cohen)

- Hippocampus vermittelt Gedächtnis für neue Assoziationen und relationale (Objekt-Kontext) Repräsentationen
- Evidenz: Hippocampus-Läsionen beeinträchtigten relationales Gedächtnis stärker als Vertrauensurteile und Gedächtnis für isolierte Items

Episodische Gedächtnistheorie (Tulving, Moscovitch u.a.)

- Hippocampus vermittelt episodisches Gedächtnis, nicht aber semantisches Gedächtnis
- Evidenz: Hippocampus-Läsionen beeinträchtigen EG oft stärker als SG
- Dagegen führen Läsionen im anterioren Temporalcortex zu Beeinträchtigungen des semantischen Gedächtnisses (z.B. semantische Demenz: beginnt mit Wortfindungsstörungen, endet mit Verlust von semantischem Wissen und Sprache)

Aktuelle Ansätze

- Rolle des Hippocampus beim Abruf und der Nutzung von Kontextrepräsentationen bei wertbasierten Entscheidungen
- Lernen einer „prädiktiven Karte“, die den aktuellen Zustand in Relation zu werthaltigen Zuständen repräsentieren, die ausgehend vom aktuellen Zustand erreicht werden können („successor representations“)

Theorien sind nicht unbedingt inkompatibel

- z.B. episodisches Gedächtnis erfordert in der Regel relationale Enkodierung

Übersicht

Das Problem der Lokalisation des Gedächtnisses

Amnesien und das medial-temporal Gedächtnissystem

Funktionelle Bildgebungsstudien zur Rolle des Hippokampus beim episodischen Gedächtnis

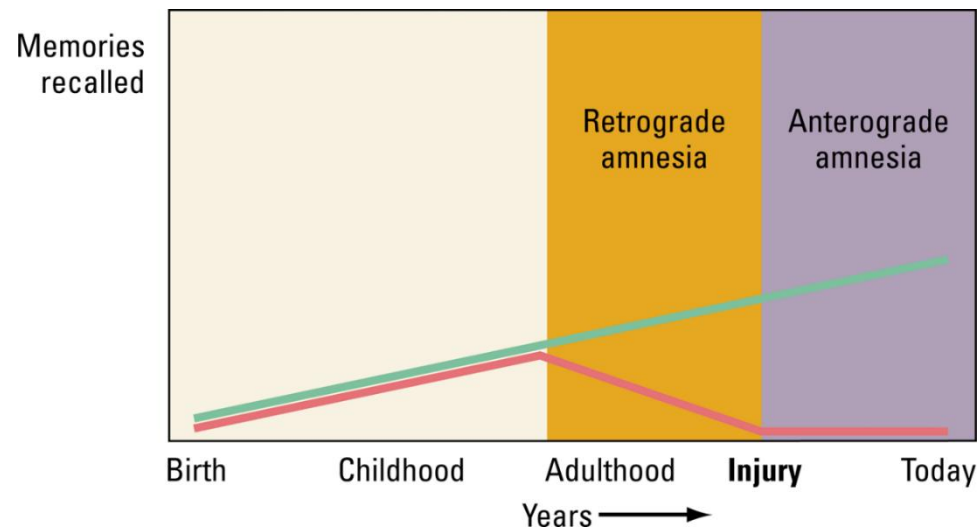
Dissoziationen zwischen episodischem Erinnern und Vertrautheit

Konsolidierung und Interaktionen zwischen Hippokampus und Neokortex

Rekonsolidierung

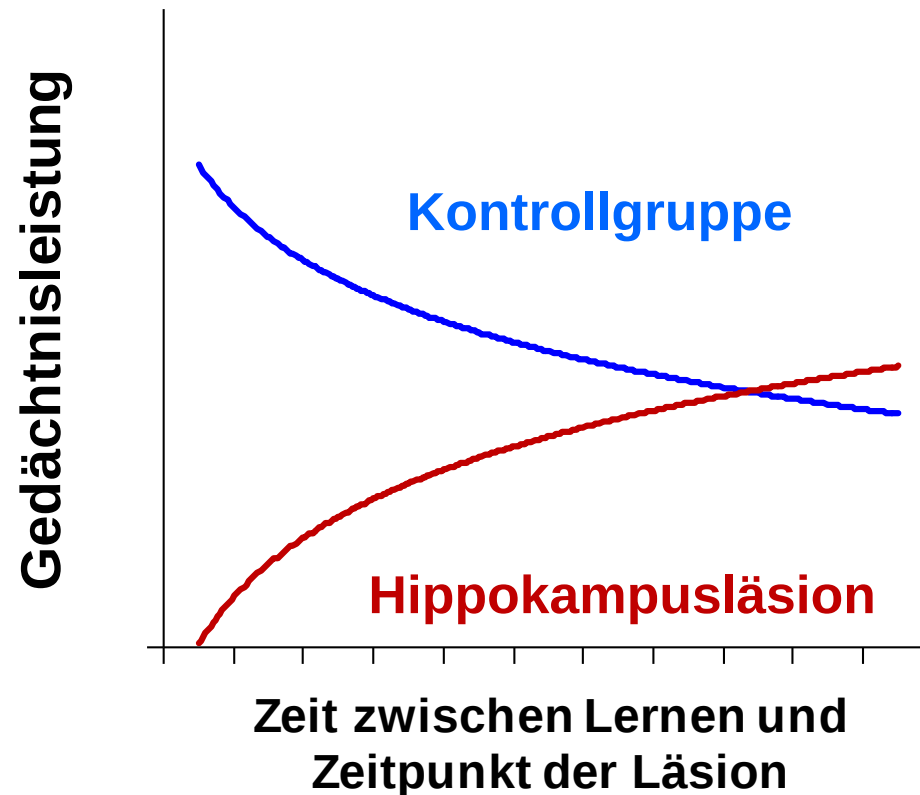
Die Rolle des präfrontalen Kortex beim deklarativen Gedächtnis

Anterograde und retrograde Amnesie



Zeitlicher Gradient bei der retrograden Amnesie

Ribot (1882): Retrograde Amnesie nach Kopfverletzungen betrifft ältere Erinnerungen weniger stark als jüngere Erinnerungen

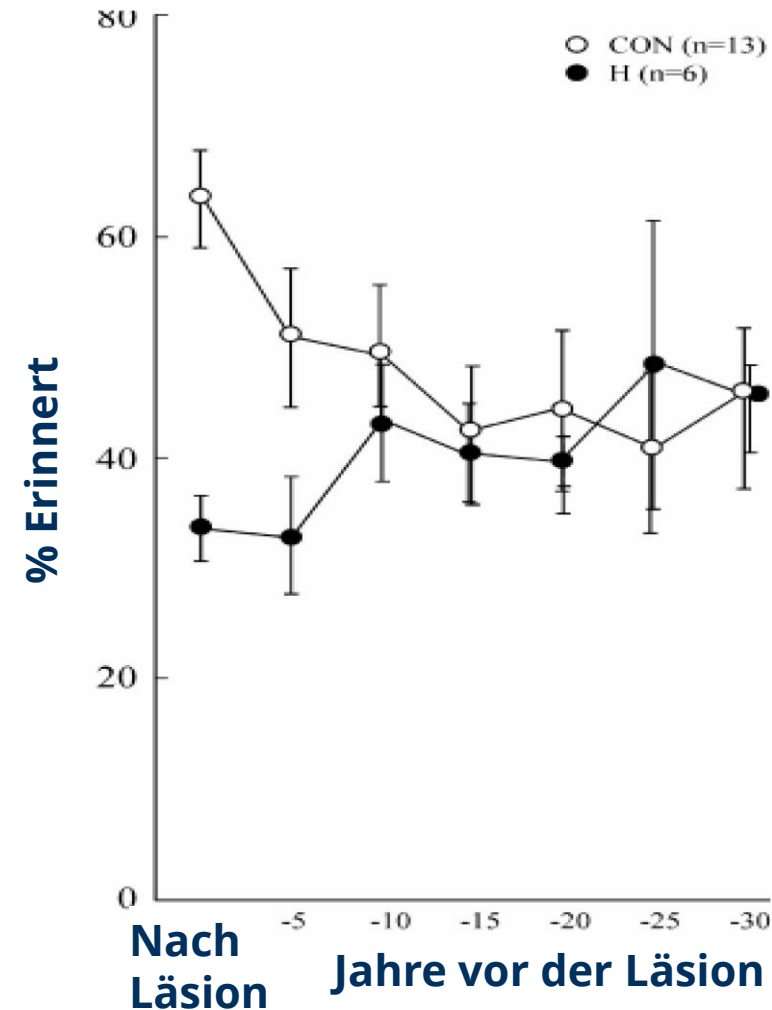


Normale
Vergessenskurve

Weiter zurückliegende
Ereignisse sind
weniger von der
Läsion betroffen!

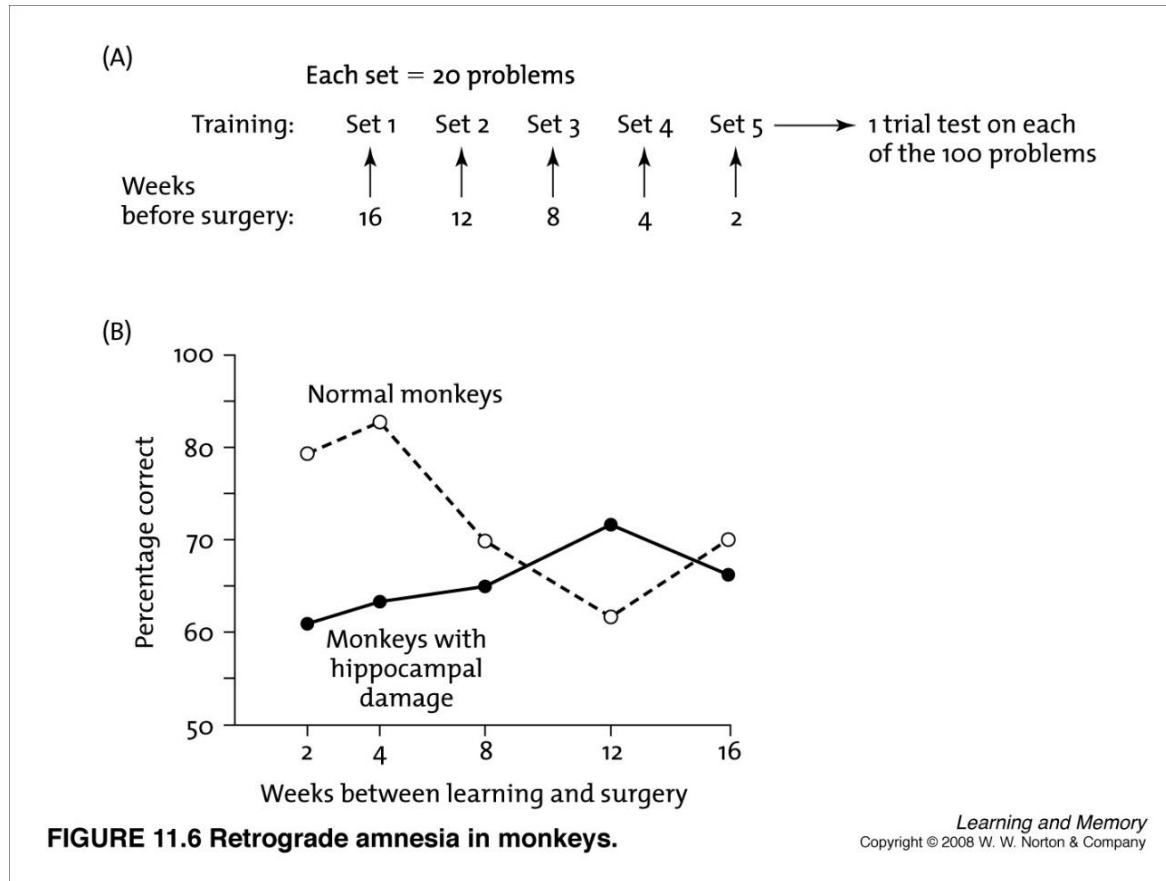
Gradient der retrograden Amnesie bei Patienten mit Hippokampusläsionen

Reproduktion von 279 neuen Ereignissen (1951-2005) in Kontrollprobanden und Patienten mit Hippokampusläsionen



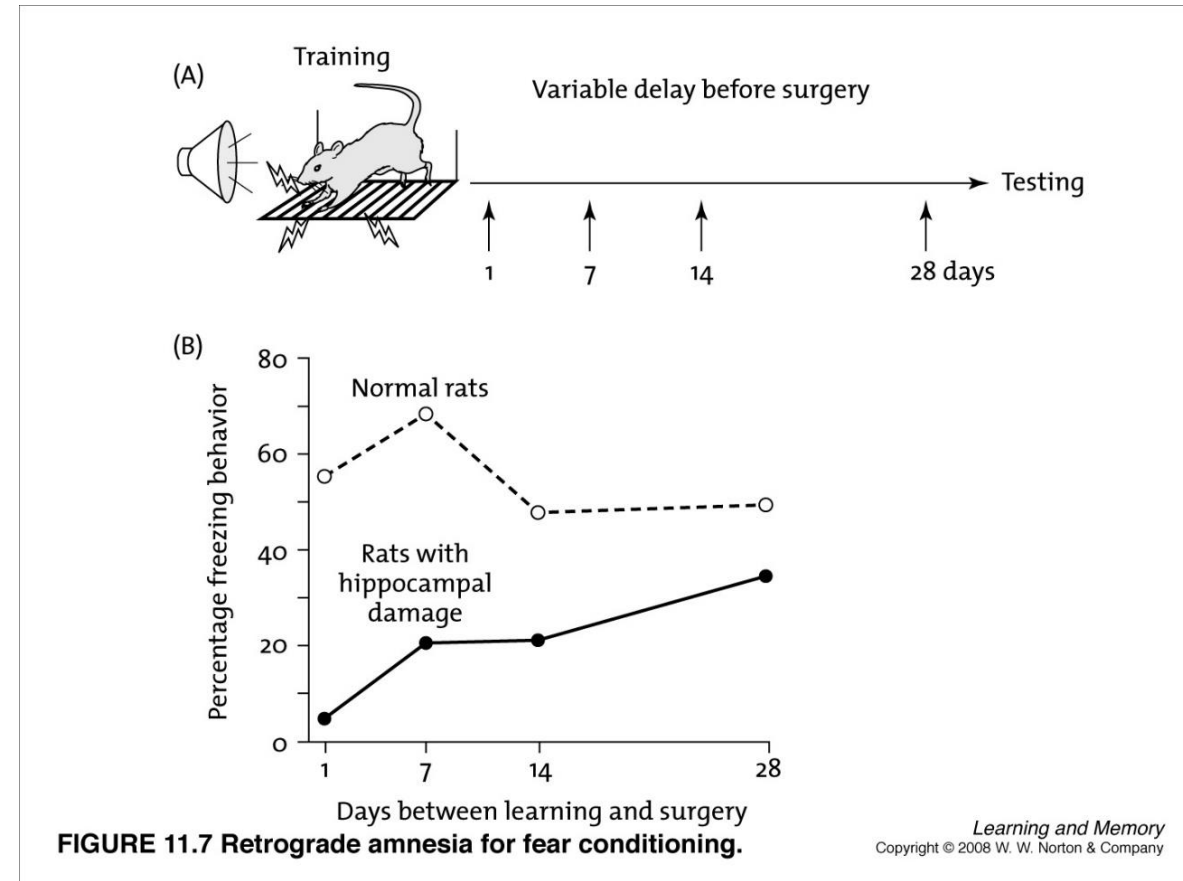
Gradient der retrograden Amnesie

Objektdiskriminationslernen bei Affen



Zola-Morgan & Squire, 1990

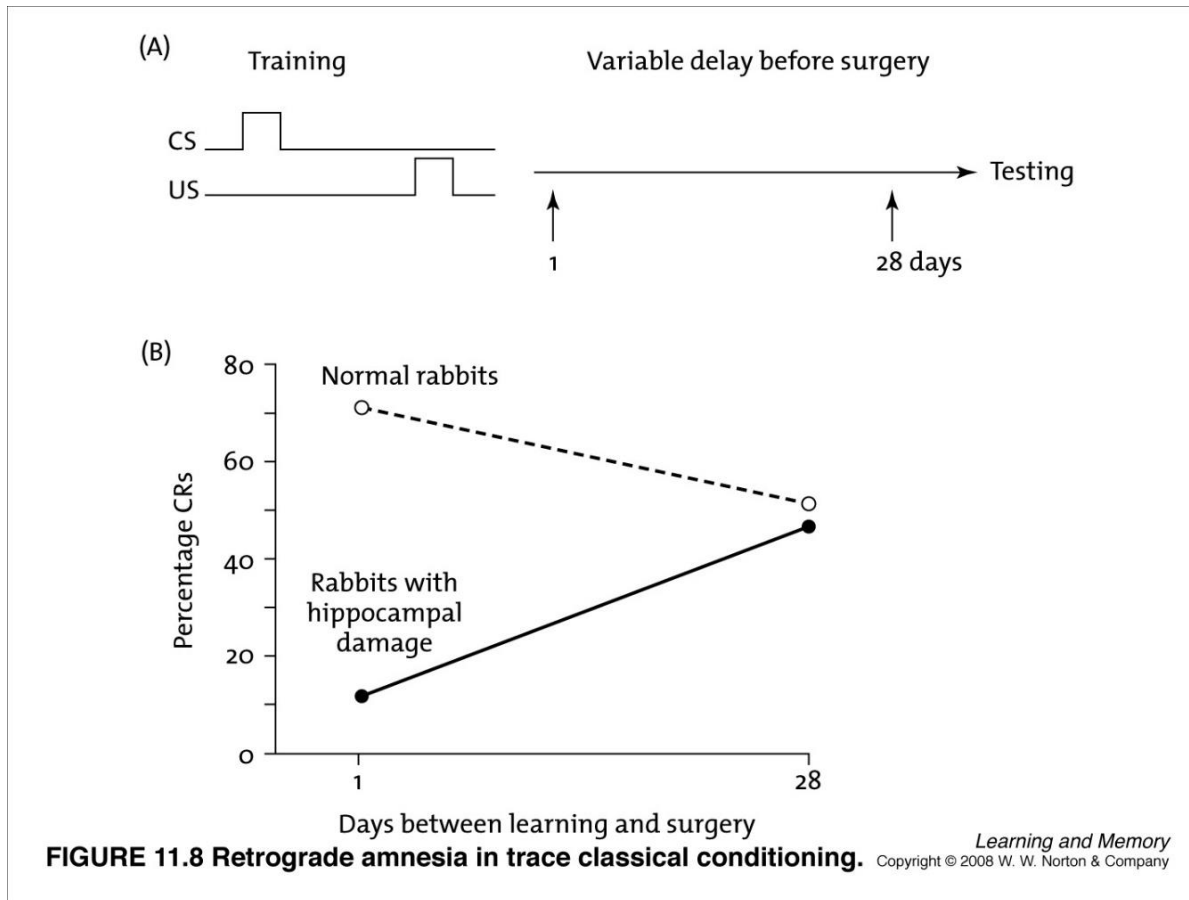
Kontextuelle Furchtkonditionierung bei Ratten



Kim & Fanselow, 1992

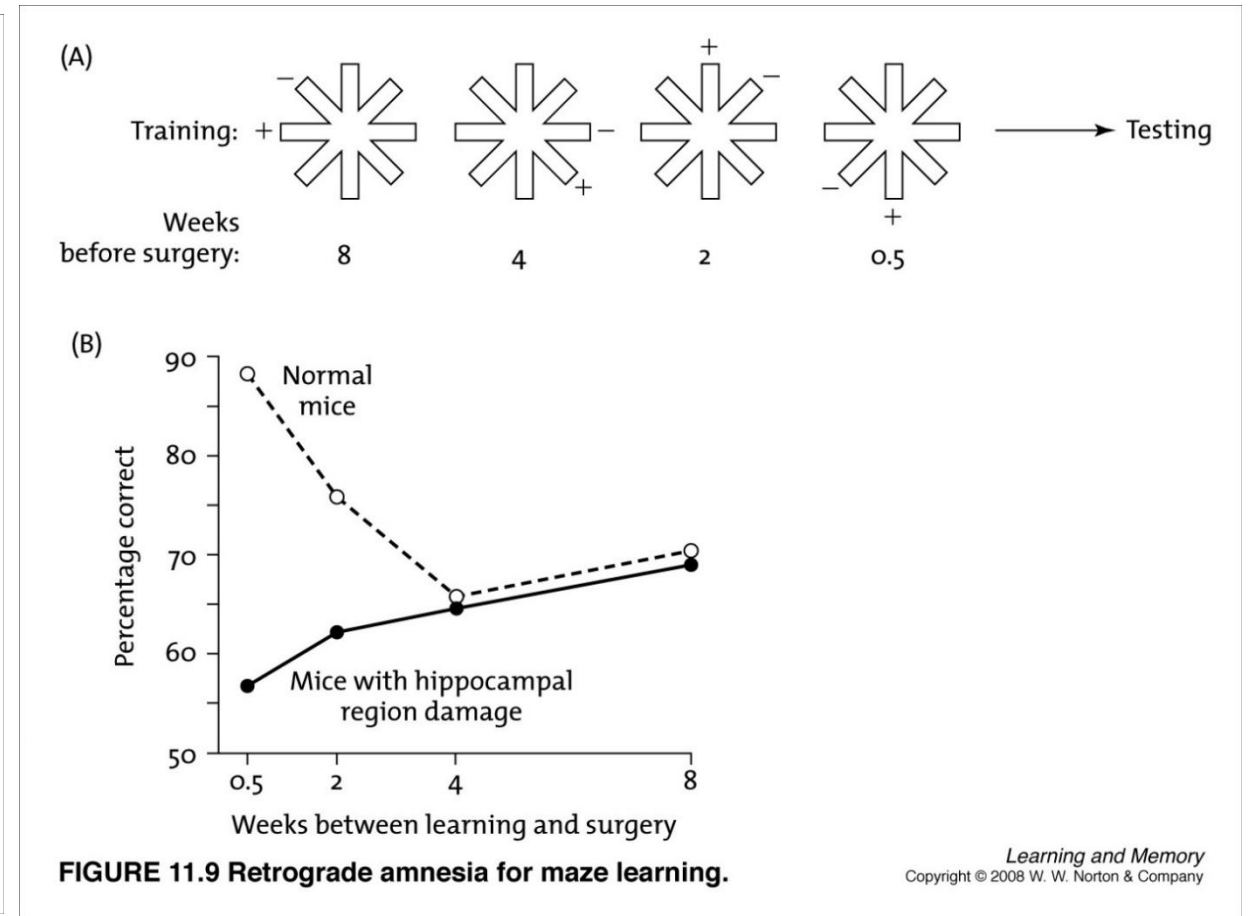
Gradient der retrograden Amnesie

Lidschlagkonditionierung bei Kaninchen



Kim et al. (1995)

Räumliches Diskriminationslernen (radial maze) bei Mäusen



Cho et al. (1993)

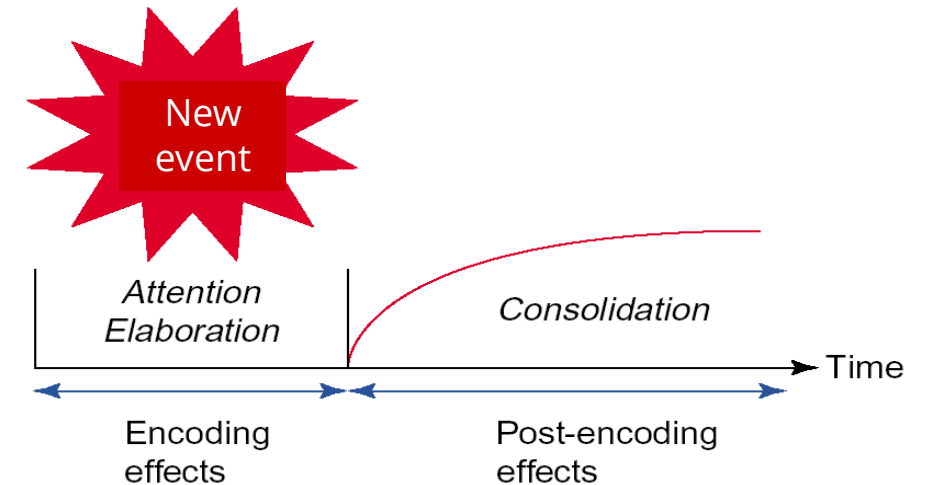
Konsolidierungshypothese

Abruf neuer Gedächtnisinhalte hängt nur **für gewisse Zeit** von medial-temporalen Strukturen ab

Medial-temporale Strukturen können daher **nicht der anatomische Ort** sein, an dem Gedächtnisspuren langfristig gespeichert werden

Konsolidierungshypothese

- Neue Gedächtnisspuren sind für eine gewisse Zeit labil und störanfällig
- Dauerhafte Speicherung im Langzeitgedächtnis beruht auf *strukturellen Änderungen* neuronaler Verknüpfungen, die Zeit benötigen („Konsolidierung“)



Konsolidierungshypothese

Evidenz für Konsolidierungsprozesse

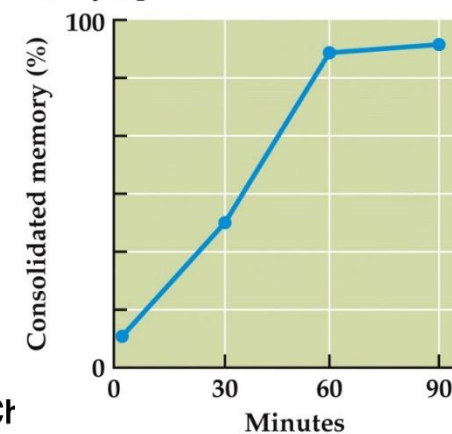
- Ereignisse nach der Enkodierung können die Stabilität neuer Gedächtnisspuren beeinflussen
- Elektroschocks; elektrische Reizung von Nervenzellen; Hemmung der Proteinsynthese; Blockierung von Neurotransmittern; Ausschüttung von Hormonen oder Peptiden; Stress und Emotionen;
- Effekte werden kleiner, je größer der zeitliche Abstand zur Lernepisode ist

Zwei Arten von Konsolidierungsprozessen (Dudai, 2011)

- Bildung neuer Gedächtnisspuren als Folge synaptischer Veränderungen (Min. – Stunden)
- Stabilisierung und Reorganisation von Gedächtnisspuren (Wochen – Jahre)

	Fixation	Reorganization
<i>Level of processing</i>	Cellular, molecular	Brain systems
<i>Minimal affective disruption</i>	Electrical, chemical	Brain tissue damage
<i>Duration of vulnerability to disruption</i>	Minutes, hours	Days, months, years

(A) Synaptic



(B) System

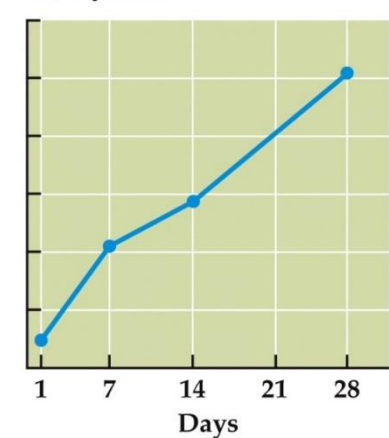
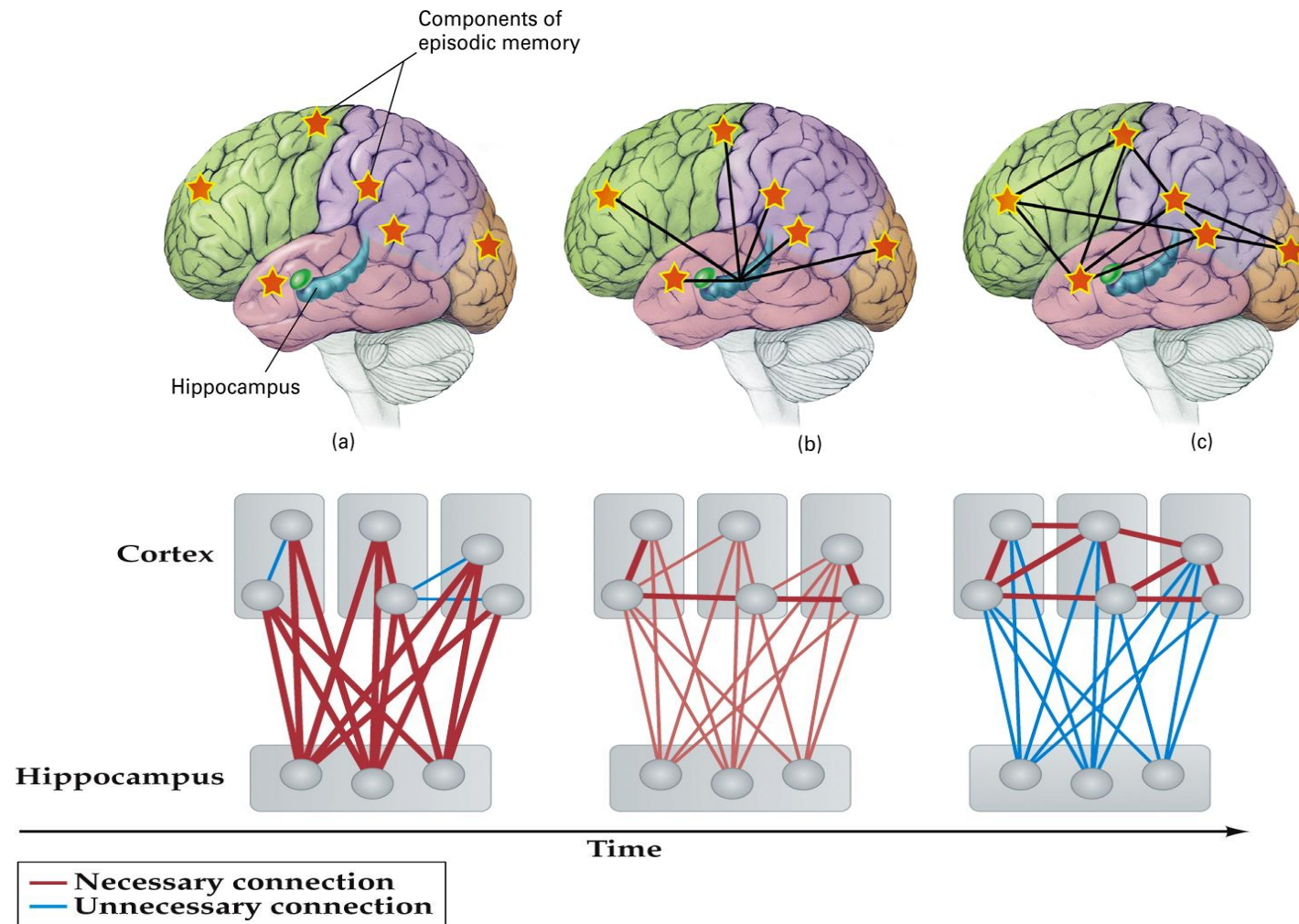


TABLE 11.1 Cf

PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.20
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

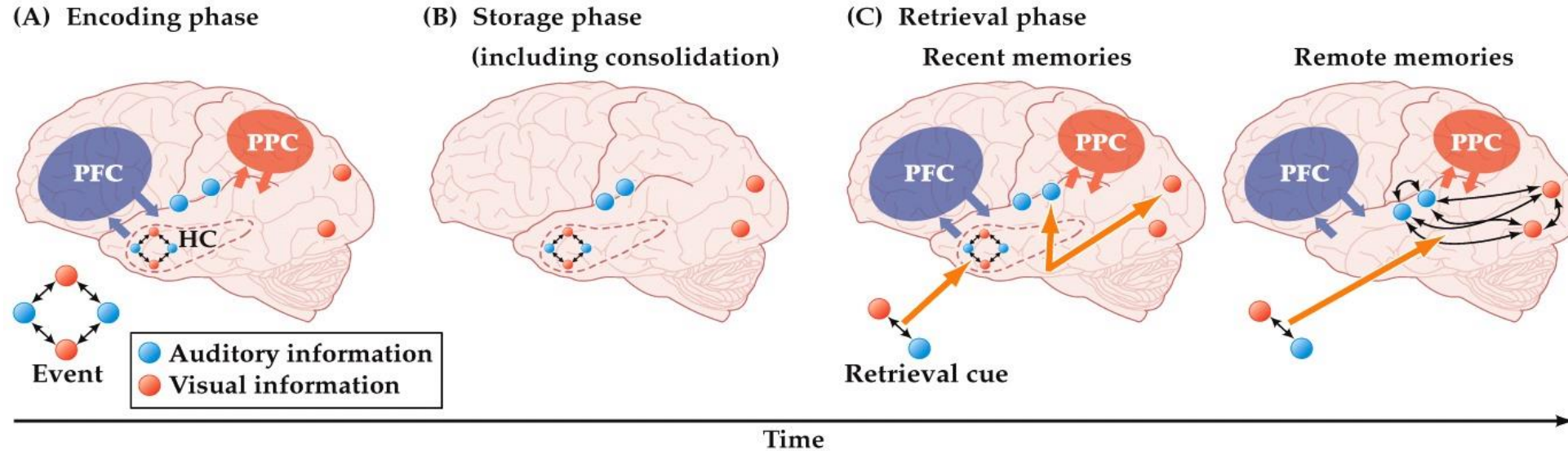
Learning and Memory
W. W. Norton & Company

Standardmodell der Interaktion von Hippokampus und Neokortex während der Konsolidierung



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.21
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Standardmodell der Interaktion von Hippokampus und Neokortex während der Konsolidierung



- Einzelaspekte eines Ereignisses werden in verteilten Kortexregionen gespeichert, die an der Verarbeitung des Ereignisses beteiligt sind
- Im Hippokampus werden „komprimierte“ Repräsentationen gespeichert, die wie Zeiger oder Indizes auf die kortikalen Repräsentationen verweisen

- Während der Konsolidierung werden die Gedächtnisspuren stabilisiert
- Im Lauf der Zeit bilden sich direkte Assoziationen zwischen den Einzelaspekten des Ereignisses in neokortikalen Regionen

- Abrufhinweise aktivieren hippokampale „Indizes“, was zur Reaktivierung der kortikalen Gedächtnisspuren und zum Abruf des Ereignisses führt
- Abrufhinweise können externe Reize sein oder intern generiert werden (unter Beteiligung des PFC)

- Wenn sich direkte Assoziationen zwischen Aspekten des Ereignisses in neokortikalen Regionen gebildet haben, kann ein Einzelaspekt zur Reaktivierung der gesamten Gedächtnisspur führen
- *inhaltsadressierter Abruf*

Vermutete Funktion des hippocampalen Systems bei der Enkodierung und Konsolidierung

Einzelaspekte eines Ereignisses (Ort, Form, Farbe, Bedeutung etc.) werden in verteilten Regionen des Neokortex repräsentiert

Hippokampales System (HS) vermittelt schnelle Bindung von Einzelaspekten zu einer integrierten Repräsentation der Erfahrungsepisode

HS ist für gewisse Zeit notwendig, um beim Abruf die Einzelaspekte der Episode zu reaktivieren

Durch wiederholte Reaktivierung bilden sich langsam *direkte Assoziationen* zwischen den im Neokortex gespeicherten Teilaspekten

Sind diese Assoziationen hinreichend stark, führt die Aktivierung eines Teilaspekts zum Abruf der gesamten Episode (*inhaltsadressierter Abruf*) → Gedächtnisabruf wird unabhängig vom HS

- Erklärt Gradienten bei der retrograden Amnesie
 - Erklärt, wie neue Information in neuronale Netze integriert werden kann, ohne dass es zu „katastrophaler Interferenz“ mit bereits gespeicherten Inhalten kommt
- These komplementärer Gedächtnissysteme im Neokortex und Hippokampus (McClelland et al., 1995, 2015)

Erklärung der Folgen von Hirnschädigungen durch das Standardmodell

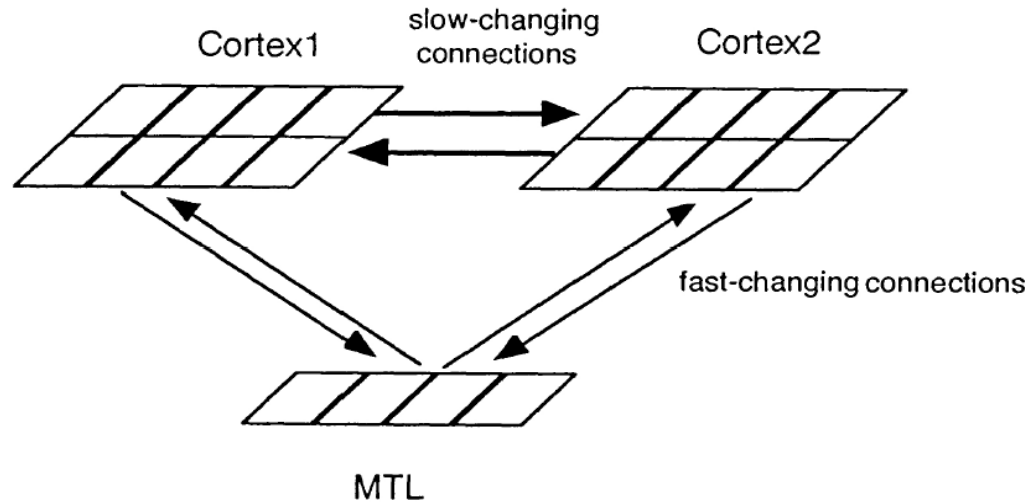
Kleine kortikale Läsionen

- nur schwache Effekte auf deklaratives Gedächtnis, da Gedächtnisspuren distribuiert in mehreren Regionen gespeichert sind
- selektive Gedächtnisausfälle, je nachdem welche Region geschädigt ist (z.B. Ausfall kategorienspezifischen Wissens über belebte Dinge)

Hippokampusläsionen

- anterograde Amnesie, da keine neuen „Indexspuren“ angelegt werden können
- retrograde Amnesie für rezente Erinnerungen, da Zerstörung der „Indexspuren“ Zugriff auf die kortikalen Gedächtnisspuren blockiert
- weiter zurückliegende (gut konsolidierte) Erinnerungen sind weniger stark betroffen, da diese unabhängig vom Hippokampus durch Abrufhinweise reaktiviert werden können

Computersimulation der Interaktion von Hippokampus und Neokortex

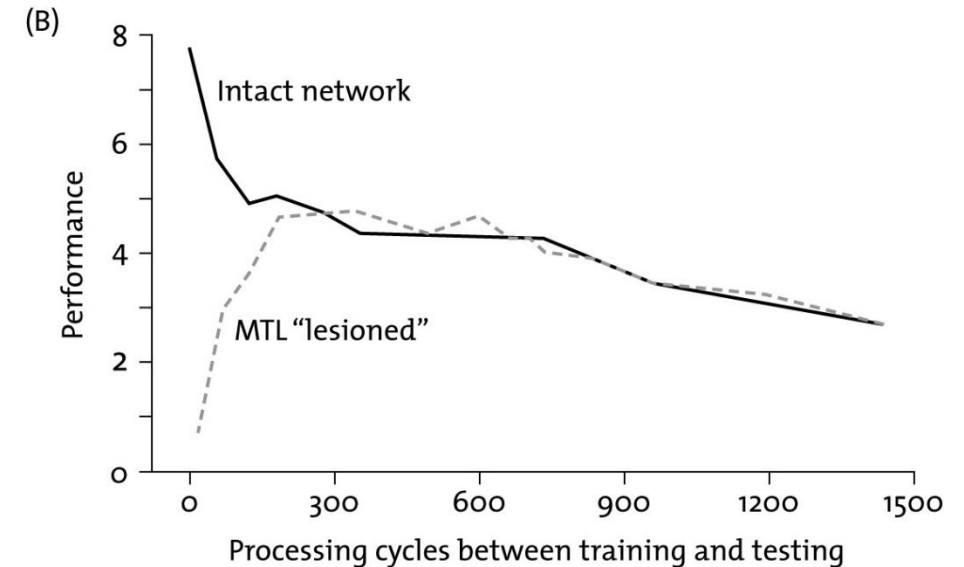


Künstliches neuronales Netzwerk wurde trainiert, Eingabemuster zu reproduzieren

Langsam veränderliche Verbindungen zwischen „kortikalen“ Regionen

Schnelle veränderliche Verbindungen zwischen „medial-temporalem System“ (MTL) und Kortex

Neue Muster werden wiederholt durch das MTL-System reaktiviert → inkrementelle Verstärkung der Verbindungen zwischen kortikalen Repräsentationen



Nach dem Lernen: „Läsion“ des MTL

Test: Führt Aktivierung eines Teilmusters in Kortexregion 1 zur Aktivierung des assoziierten Musters in Kortexregion 2?

Lädiertes Modell produziert zeitlich abgestufte retrograde Amnesie

Hypothese der komplementären Gedächtnissysteme

Schnelles Lernen (Hippokampus)

Schnelle große Veränderungen neuronaler Verbindungen

Speicherung einzelner spezifischer Episoden

Musterseparierung

Diskrimination

Langsames Lernen (Neokortex)

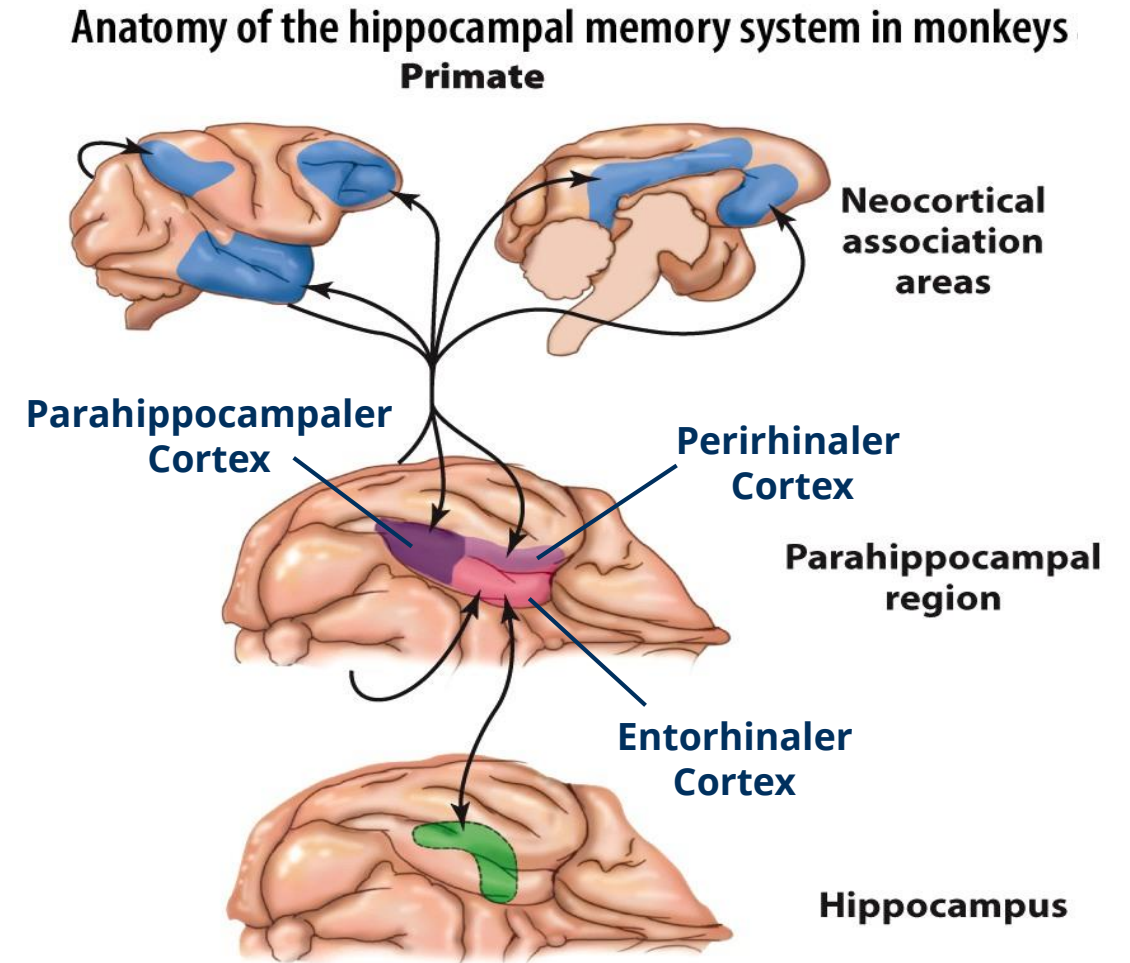
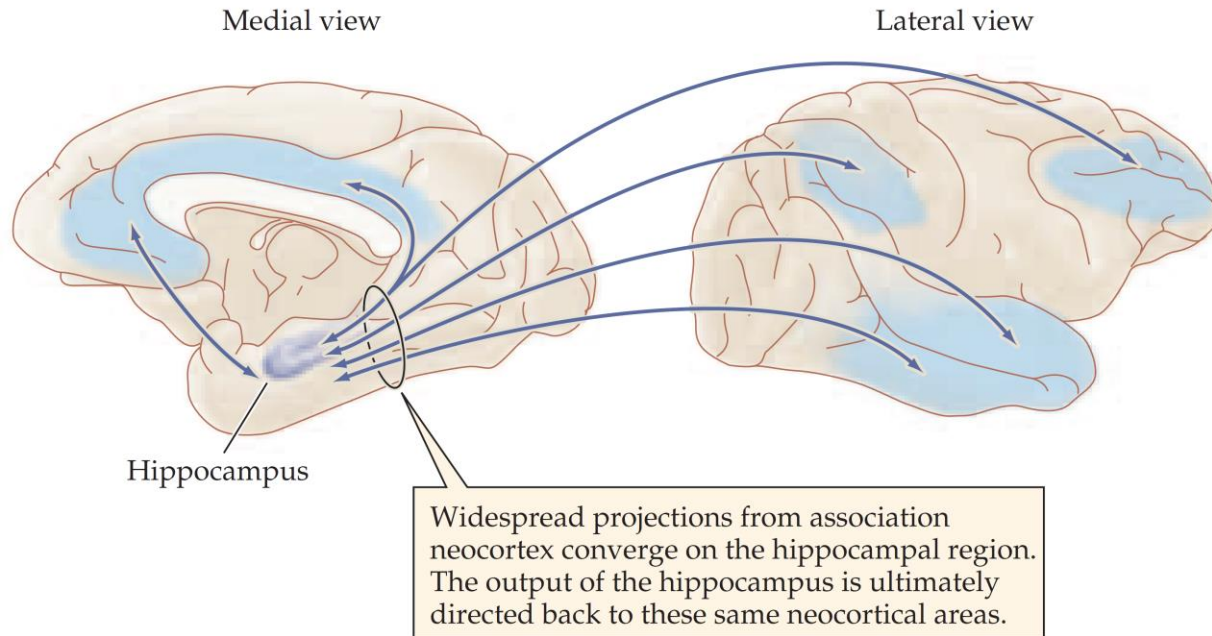
Kleine inkrementelle Veränderungen von neuronalen Verbindungen

Extraktion von invarianten Mustern und Regularitäten über viele Episoden hinweg

Musterergänzung

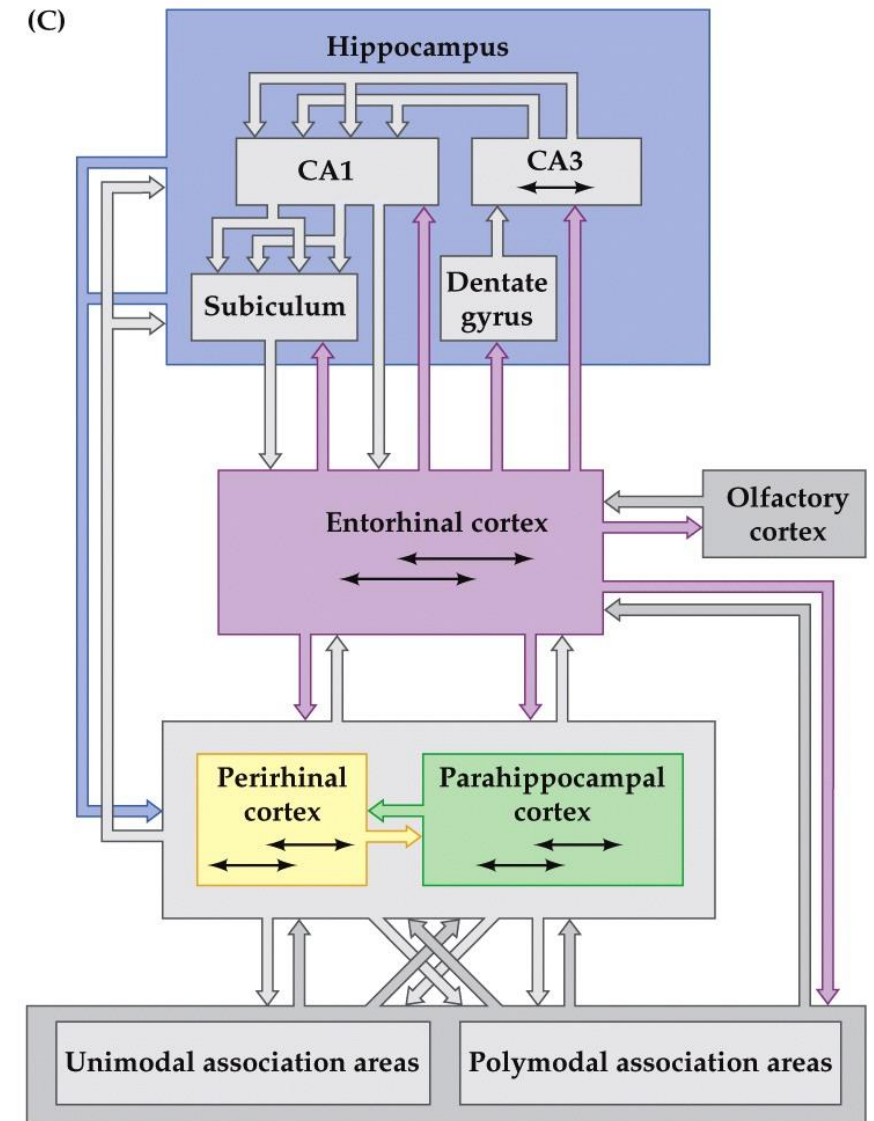
Generalisierung

Verbindungen des hippocampalen Systems im Primatengehirn



Verbindungen zwischen Hippokampus und Neocortex

- **Neokortikale Assoziationsareale** projizieren zum **parahippokampalen** + **perirhinalen Kortex**
- Von dort gelangt die Information zum **entorhinalen Kortex** = Konvergenzzone, in der Informationen aus neokortikalen Systemen integriert werden
- Diese Information gelangt über den **Gyrus Dentatus** zur **CA3-** und **CA1-Region** des **Hippokampus**
- Von dort wird sie über das **Subiculum** zum **entorhinalen Kortex** geleitet, der zurück in jene **neokortikalen Regionen** projiziert, aus denen die Informationen ursprünglich stammten



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Box 9A (Part 3)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Neuroimaging-Evidenz für die zeitabhängige Rolle des medial-temporalen Gedächtnissystems bei der langzeitigen Konsolidierung

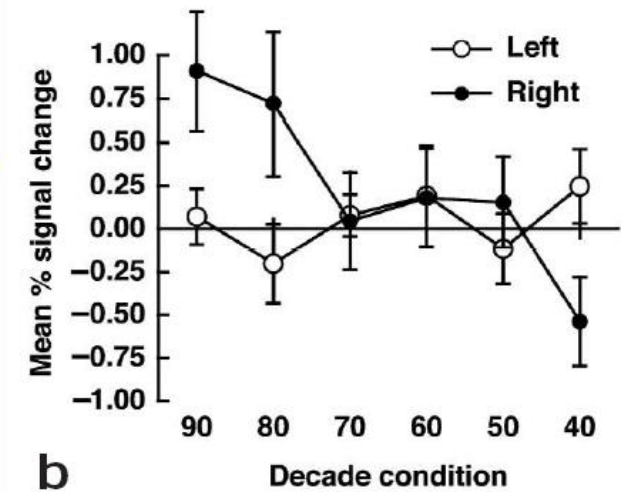
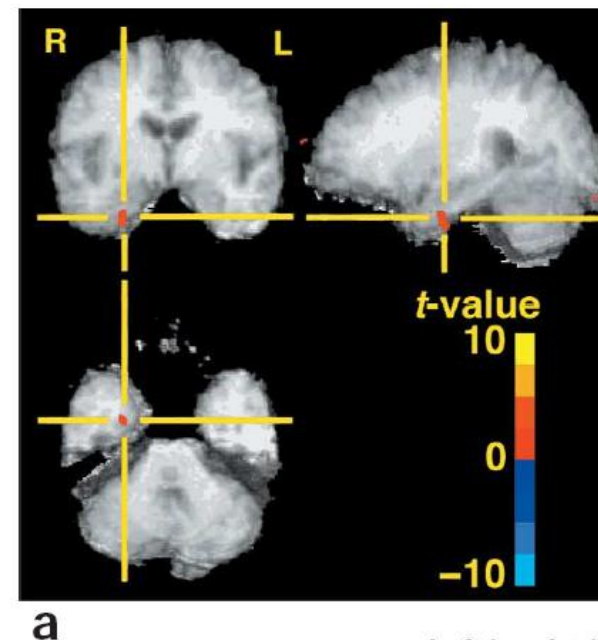
Famous faces test

Probanden sahen berühmte und nicht berühmte Gesichter und sollten versuchen, sich an die Namen der Personen zu erinnern



Aktivierung im rechten enthorinalen Kortex nahm umso mehr ab, je weiter zurück die abzurufenden Erinnerungen lagen

(Enthorinaler Kortex: Region, durch die Information vom Kortex zum Hippokampus und umgekehrt geleitet wird)



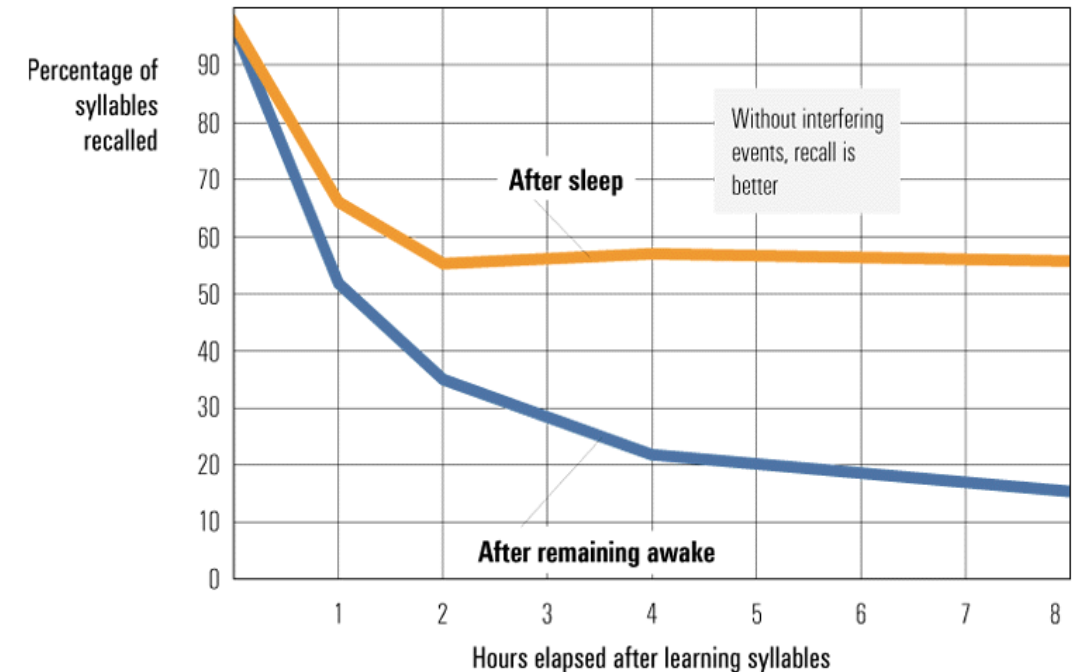
Gedächtniskonsolidierung und Schlaf

Besseres Erinnern, wenn zwischen Einprägen und Abruf eine Schlaf- statt einer Wachphase lag

Ursprüngliche Erklärung: weniger Interferenz während des Schlafs

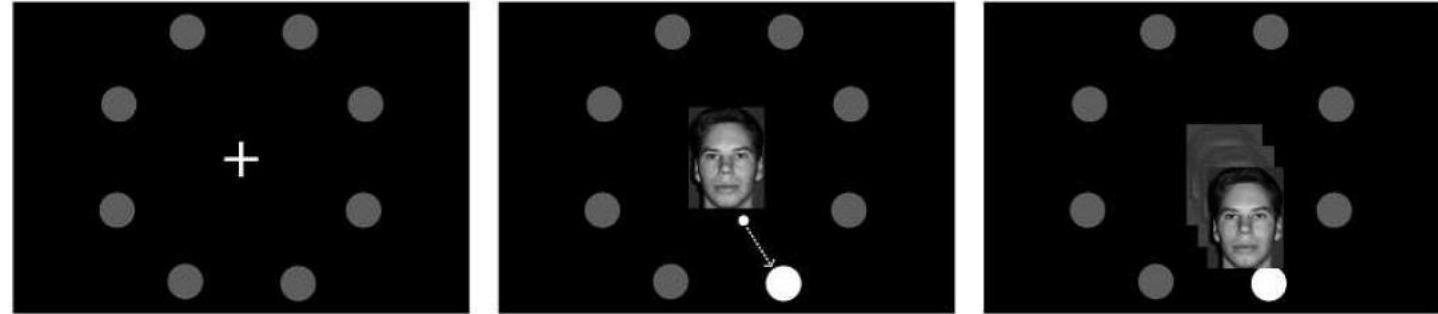
Neuere Befunde: Konsolidierungsprozesse finden in bestimmten Schlafphasen statt

- für ein Review s. Diekelmann, S., & Born, J. (2010). The memory function of sleep. *Nature reviews. Neuroscience*, 11(2), 114-126.



Schlaf fördert Konsolidierung räumlicher Assoziationen im deklarativen Gedächtnis

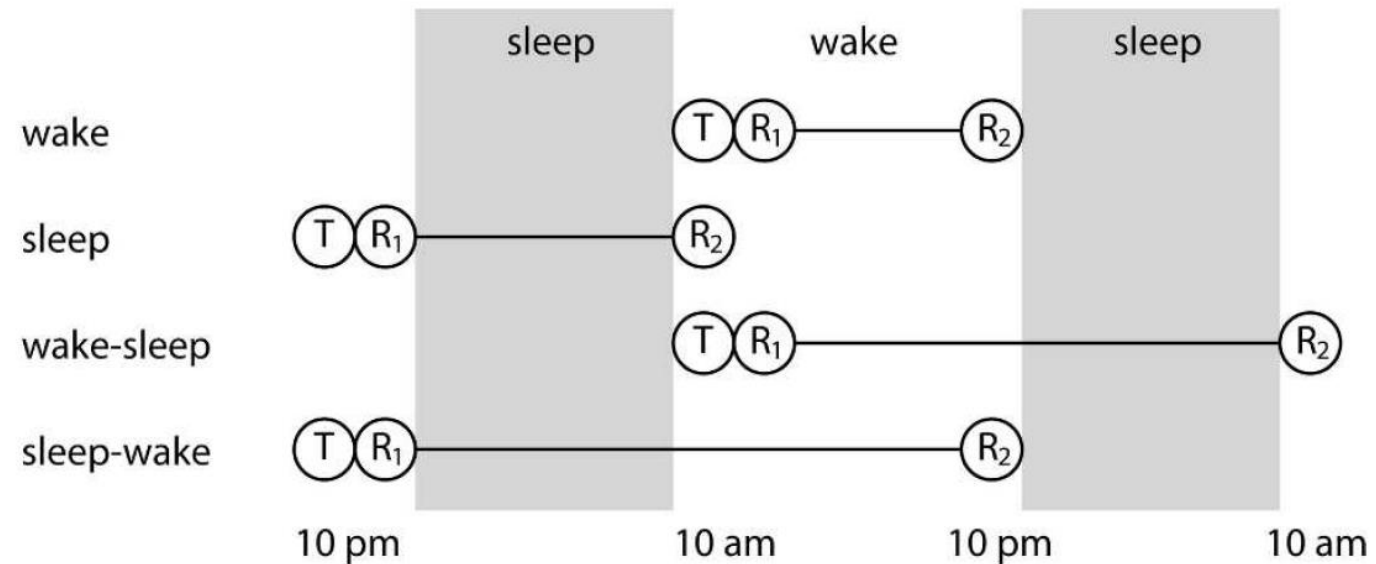
Face–location
association task



Experimental procedure :

12-h wake group
12-h sleep group
24-h wake–sleep group
24-h sleep wake group.

T = Training session;
R1 = immediate recall
test;
R2 = recall test after
retention interval.



Schlaf fördert Konsolidierung räumlicher Assoziationen im deklarativen Gedächtnis

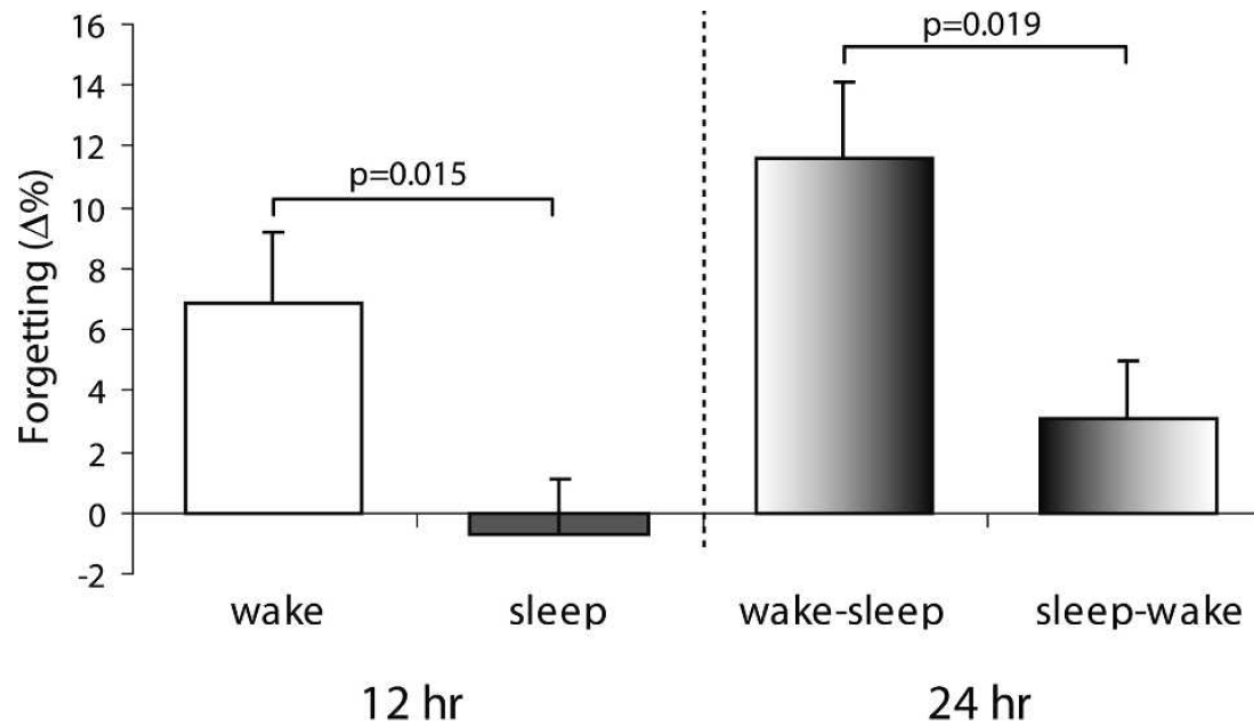


Figure 2. Forgetting in the four groups, calculated as the difference between immediate and delayed recall rates ($R1 - R2$). For the 12-h groups, retention was significantly better when the subject slept during the delay interval. For the 24-h group, retention was significantly better when sleep followed learning.

Schlaf und Konsolidierung im deklarativen Gedächtnis

Probanden lernten Liste mit 20 Wortpaaren

12 Stunden später Abruf entweder nach Schlafphase oder Wachphase

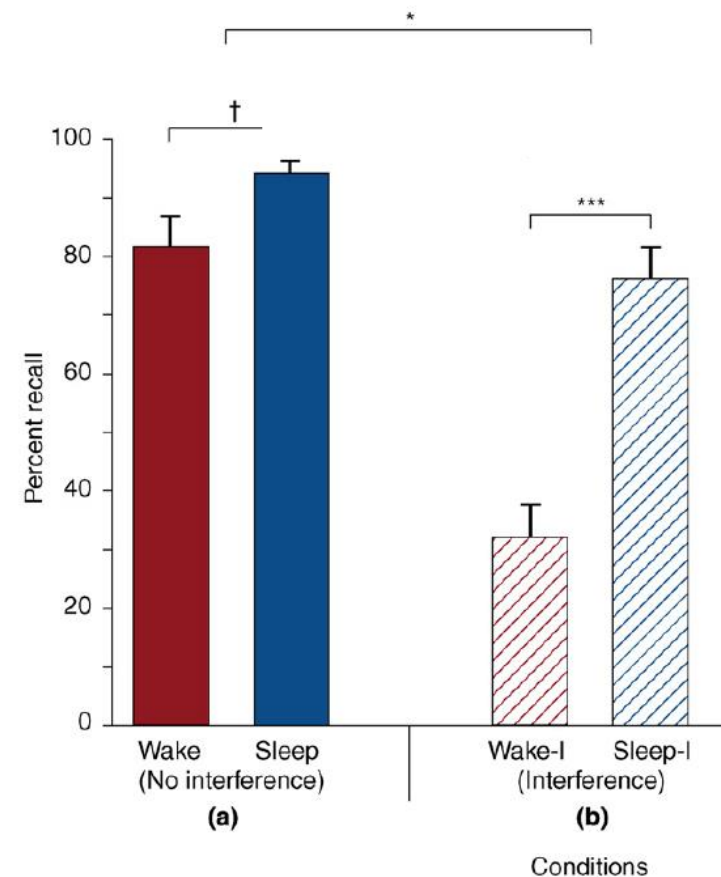
a) *No-interference condition:*

- Geringfügig bessere Erinnerung nach Schlafphase

b) *Interference condition:*

- Probanden lernten eine weitere Liste unmittelbar vor dem Abruf der alten Liste
- Interferenz durch zweite Liste war nach Schlafphase deutlich geringer als nach Wachphase

Spricht dafür, das Gedächtnisspur in Schlafphase besser konsolidiert wurde und daher weniger störanfällig war

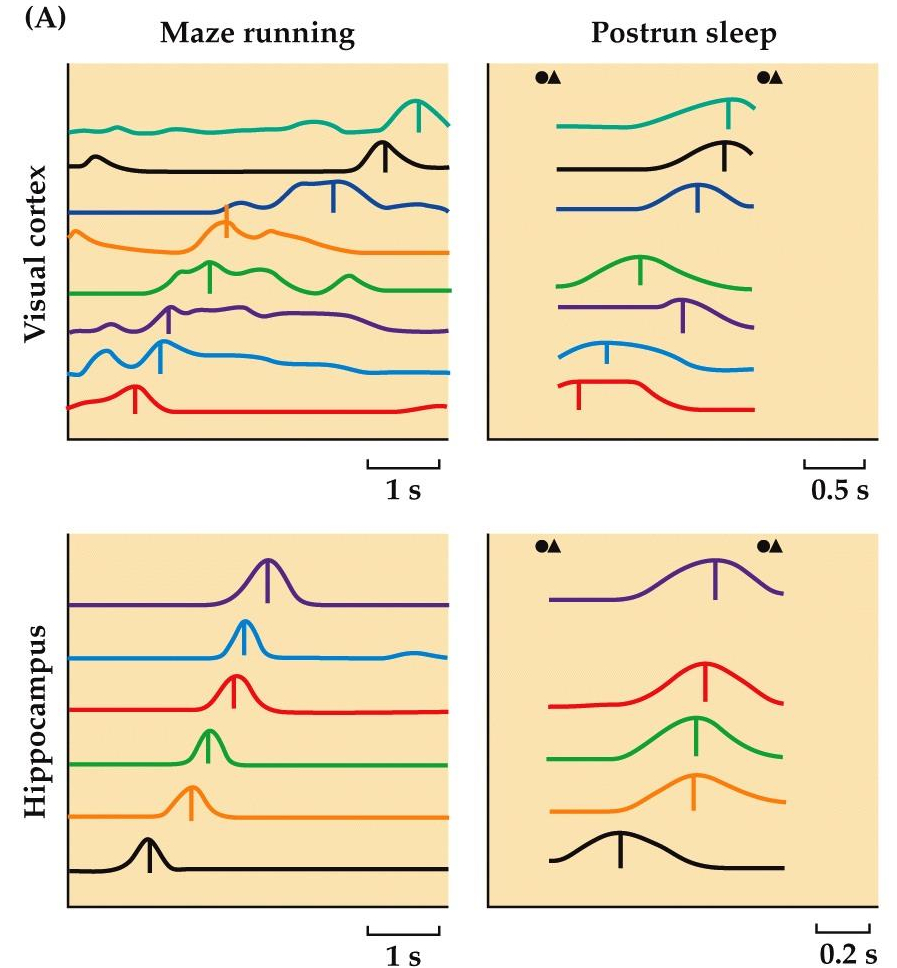


Current Opinion in Neurobiology

Reaktivierung von Gedächtnisspuren im Schlaf: Evidenz aus Einzelzelleableitungen im Rattengehirn

In Ratten, die einen bestimmten Weg in einem Labyrinth abliefen, feuerten Neurone im sensorischen Kortex und Hippokampus in einer charakteristischen Sequenz

Während der darauf folgenden Slow-Wave-Schlafphasen traten die zeitlichen Feuerungssequenzen der Neuronen im Kortex und Hippokampus, die während des Rennens beobachtet wurden, wieder auf



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.22 (Part 1)

© 2013 Sinauer Associates, Inc.

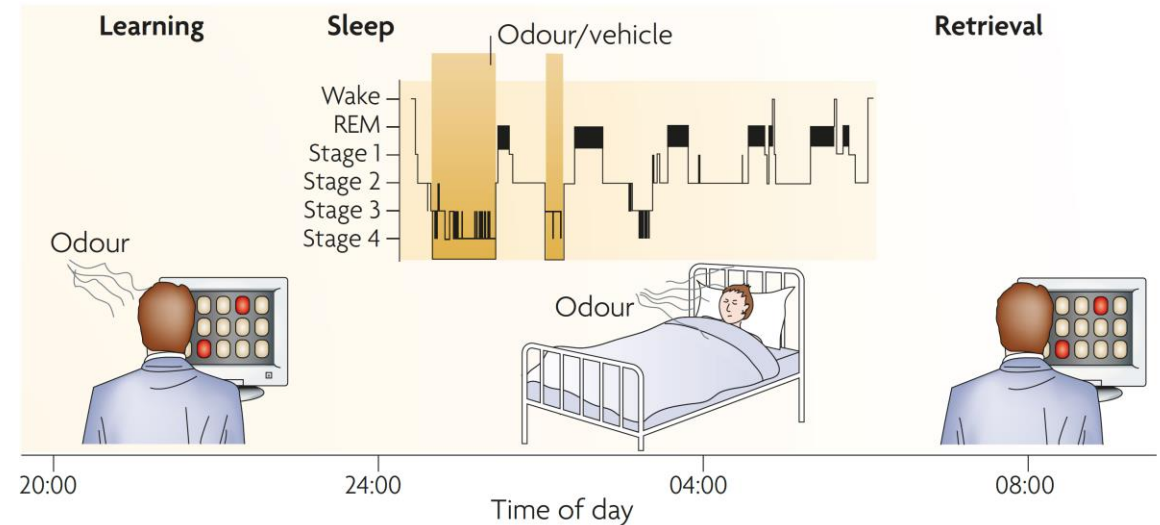
Förderung der Konsolidierung durch Re-Exposition im Schlaf: Evidenz aus Humanexperimenten

Versuchsteilnehmer/innen lernten an welchen Orten sich eine Reihe von Objekten befand, während ein Geruch als Kontextstimulus präsentiert wurde

Eine erneute Darbietung des Geruchs während anschließender Slow-Wave-Schlafphasen verbesserte die Erinnerung an die Orte in einem Tag am nächsten Tag

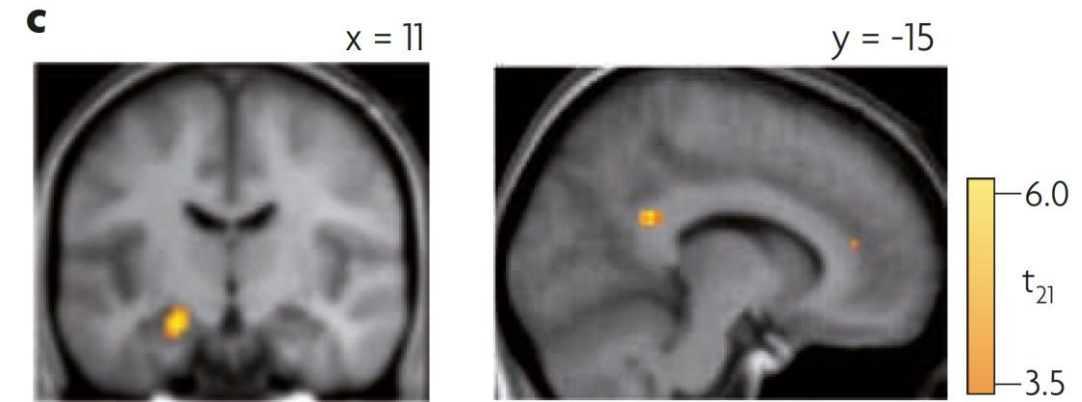
Es zeigte sich keine Verbesserung

- wenn keine Assoziationen zwischen Objektpositionen und dem Geruch gebildet wurde (d.h. der Geruch wurde während der SW-Schlafphasen, aber nicht während des Lernens dargeboten)
- wenn die erneute Geruchspräsentation während des REM-Schlafs oder im Wachzustand erfolgte



Neuronale Korrelate der Reaktivierung von Gedächtnisspuren im Schlaf

- Re-Exposition des Geruchs während slow wave sleep aktivierte linken anterioren Hippocampus (links) und neokortikale Region (retrosplenialer Cortex) (rechts)
- Retrosplenialer Cortex ist beteiligt an episodischem Gedächtnis, räumlicher Navigation, Imagination zukünftiger Ereignisse, Nutzung räumlicher Hinweisreize
- Diese Aktivierungen zeigten sich nicht ohne Geruchsdarbietung während des vorherigen Lernens



Consolidation-related changes during sleep and rest

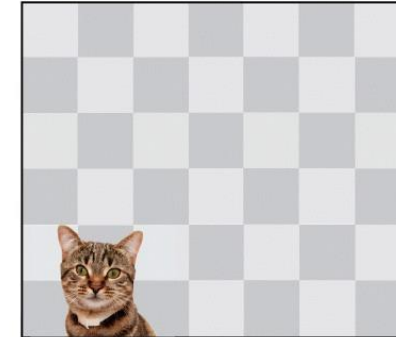
Probanden lernten Assoziationen zwischen Objekten und Orten, während sie Geräusche hörten, die mit den Objekten assoziiert waren

Während des nachfolgenden Slow-Wave-Schlafs wurde eine Hälfte der Geräusche dargeboten

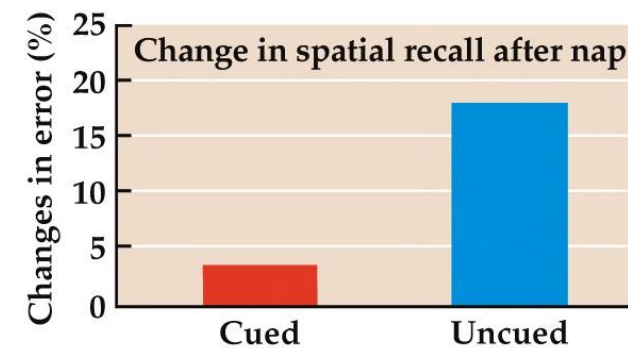
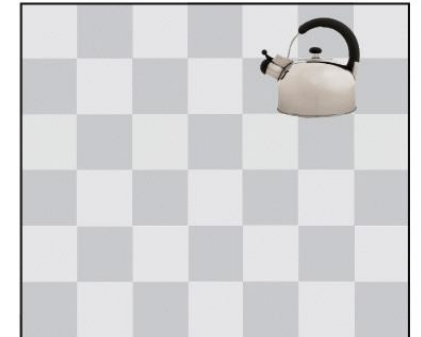
Das Gedächtnis für die Objekt-Orts-Assoziationen war nach dem Schlaf besser für Objekte, bei denen während des Schlafs die assoziierten Geräusche dargeboten worden waren

Interpretation: Die Reaktivierung von Gedächtnisspuren im Schlaf fördert Konsolidierungsprozesse

(B) Subsequently cued



Subsequently uncued



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.22 (Part 2)

© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Wo werden deklarative Gedächtnisinhalte langfristig gespeichert? Evidenz für Reaktivierung neokortikaler Repräsentationen beim Abruf

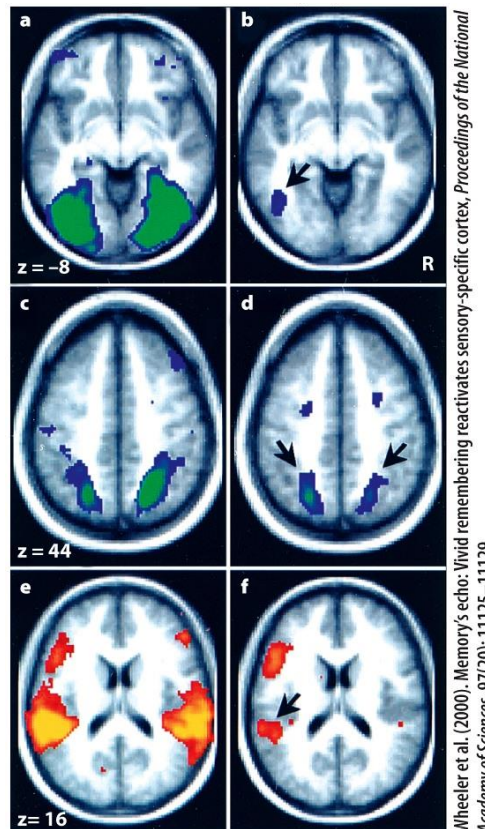
Reaktivierung modalitätsspezifischer neocorticaler Assoziationsareale beim Abruf aus dem Langzeitgedächtnis

- Probanden lernten Assoziationen zwischen Worten und Bildern oder Worten und Tönen
- Test im Scanner: Passive Wahrnehmung (mit einem Bild oder Ton assoziiert ist)

Aktivierte Regionen während der Wahrnehmung

(a,c) Betrachten der Bilder

(e) Hören der Töne



Aktivierte Regionen beim Gedächtnisabruf

(b,d) Abrufen der Bilder

(f) Abrufen der Töne

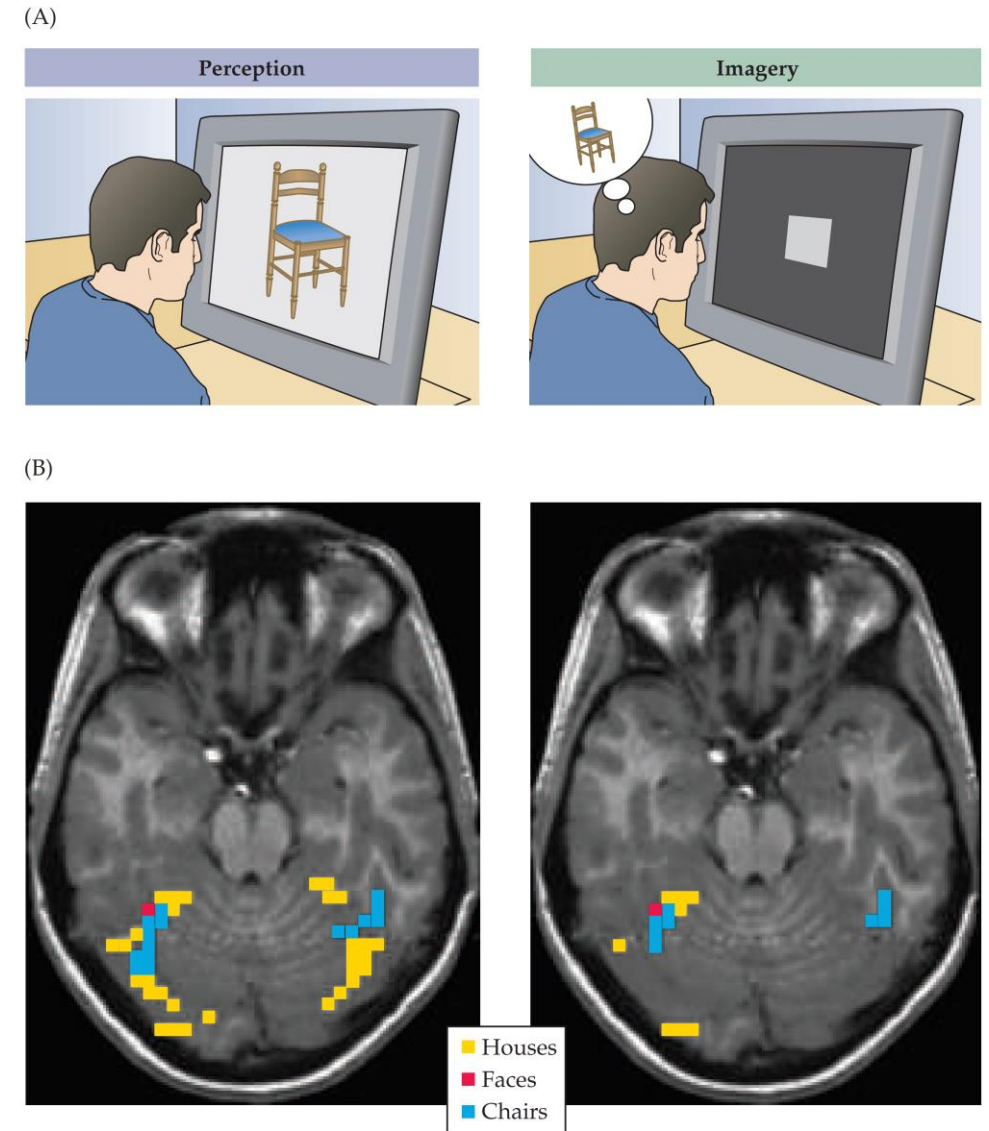
Gazzaniga et al. *Cognitive Neuroscience* (4th ed.). © 2014 W.W. Norton

Reactivation of visual cortex during vivid remembering of visual view images

Probanden sollten Bilder von Objekten (Häuser, Gesichter, Stühle) anschauen oder sich die Objekte vorstellen

Linke Abb.: Regionen im bilateralen ventralen Temporalkortex, die spezifisch während der Wahrnehmung der Häuser (gelb), Gesichter (rot) und Stühle (blau) aktiviert wurden

Rechte Abb.: Wenn die Probanden die gleichen Objekte aus dem Gedächtnis abriefen, wurden Regionen reaktiviert, die mit denen überlappten, die auch während der Wahrnehmung aktiviert wurden



Multi-Voxel-Pattern-Analyse der Reaktivierung kategorienspezifischer neuronaler Aktivierungsmuster beim Gedächtnisabruf

Probanden prägten sich Listen mit 30 Gesichtern, Orten und Alltagsgegenständen ein

Im Test sollten sie alle Items in beliebiger Reihenfolge reproduzieren

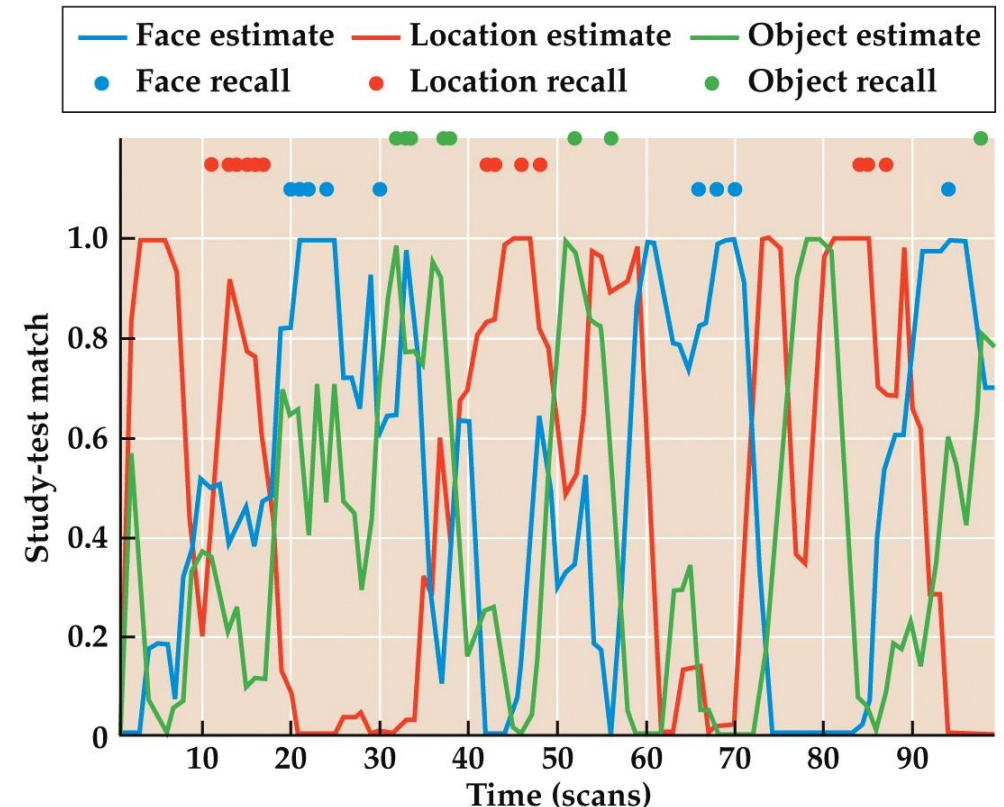
Während des Einprägens und Abrufens wurde die Hirnaktivität mit fMRT gemessen

Multi-Voxel-Muster-Analyse:

- Ein künstliches neuronales Netz wurde trainiert, die drei Reizkategorien während der *Enkodierung* anhand von Aktivierungsmuster in kategorienspezifischen Hirnregionen zu unterscheiden
- Der trainierte Klassifikationsalgorithmus wurde dann verwendet, um in jedem Probanden die Übereinstimmung der neuronalen Aktivierungsmuster beim Lernen und Abrufen zu bestimmen

Beim Abruf wurden kategorienspezifische Muster reaktiviert und diese Reaktivierung korrelierte mit dem wenige Sekunden darauffolgenden Abruf von Items der jeweiligen Kategorie

(C) Response to associated picture



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.13 (Part 3)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

Übersicht

Das Problem der Lokalisation des Gedächtnisses

Amnesien

Hippokampus und deklaratives Gedächtnis

Konsolidierung

Evidenz für die Reaktivierung materialspezifischer kortikaler Regionen beim Abruf

Rekonsolidierung

Die Rolle des präfrontalen Kortex beim deklarativen Gedächtnis

Rekonsolidierung

Standard-Konsolidierungs-Modell:

- Neue Gedächtnisspuren sind für eine gewisse Zeit nach der Enkodierung labil und interferenzanfällig

Rekonsolidierungshypothese

- Auch ältere (konsolidierte) Gedächtnisspuren können wieder anfällig für Störungen werden, sobald sie abgerufen werden

Evidenz für Rekonsolidierung

Furchtkonditionierung bei Ratten: 10 s Ton → Schock

5 Gruppen von Versuchstieren

- (1) Elektrokonvulsiver Schock (ECS) direkt nach der Konditionierung
- (2) 24h später: CS + ECS
- (3) 24h später: nur CS
- (4) 24h später: nur ECS
- (5) 24h später: kein CS; kein ECS

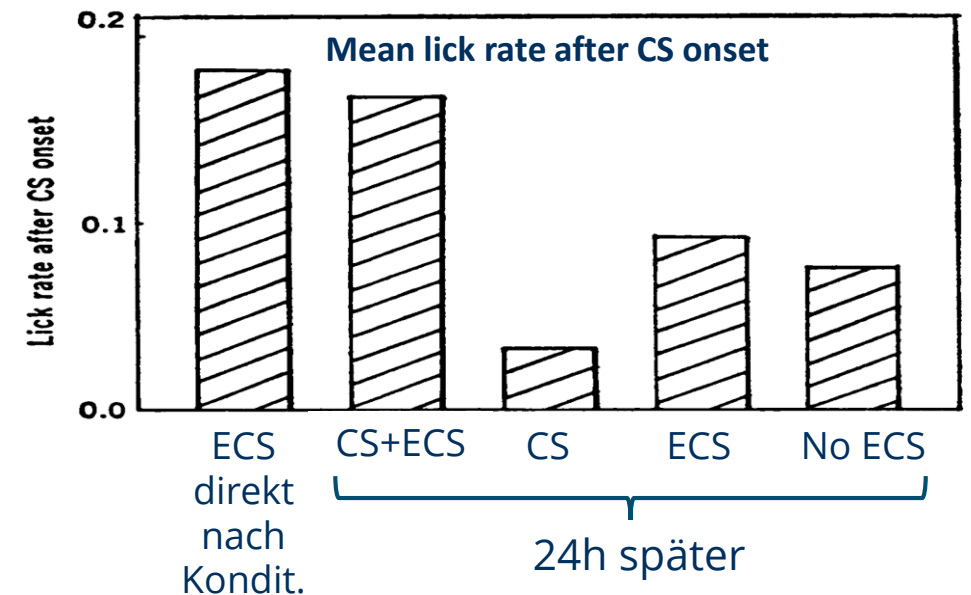
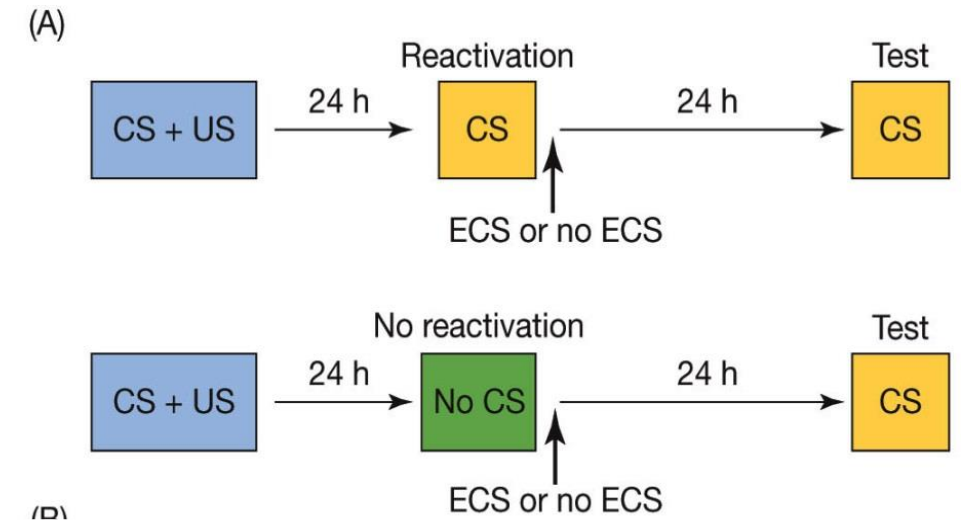
A.V.: Konditionierte Furchtreaktion (Suppression der Rate von Leckreaktionen an einem Wasserspender)

Ergebnisse

- ECS nach Reaktivierung der Gedächtnisspur durch Darbietung des CS beeinträchtigte Abruf der Furchtreaktion nach 24h ebenso stark wie ECS direkt nach Lernen
- ECS nach 24h hatte keinen Effekt, wenn Gedächtnisspur nicht reaktiviert wurde

Interpretation:

- “Apparently, the primary determinant of amnesia for an event is not the “recency of memory” for the event, but the state of the corresponding memory trace at the time of ECS”



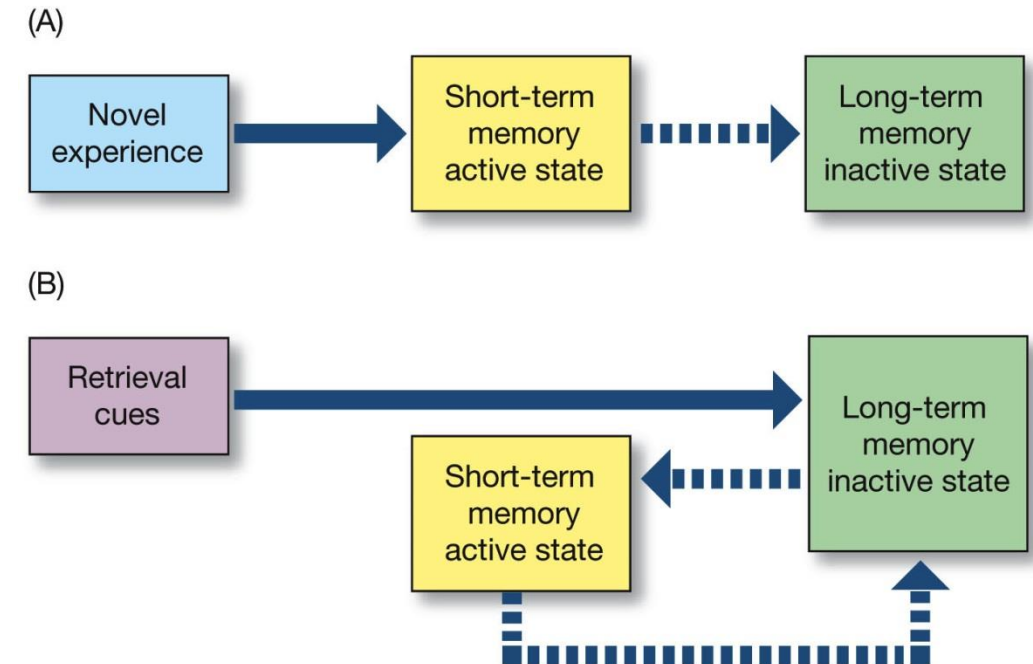
Rekonsolidierung

Gedächtnisinhalte können in aktivem (Kurzzeitgedächtnis) oder inaktivem (Langzeitgedächtnis) Zustand sein

Gedächtnisspuren können auf zwei Weisen in einen aktiven Zustand versetzt werden:

- Neue Erfahrungen erzeugen eine aktive Gedächtnisspur
- Der Abruf / die Reaktivierung einer bereits gespeicherten Gedächtnisspur transformiert diese wieder in einen aktiven Zustand

Die reaktivierten Gedächtnisspuren sind wieder anfällig für Störungen



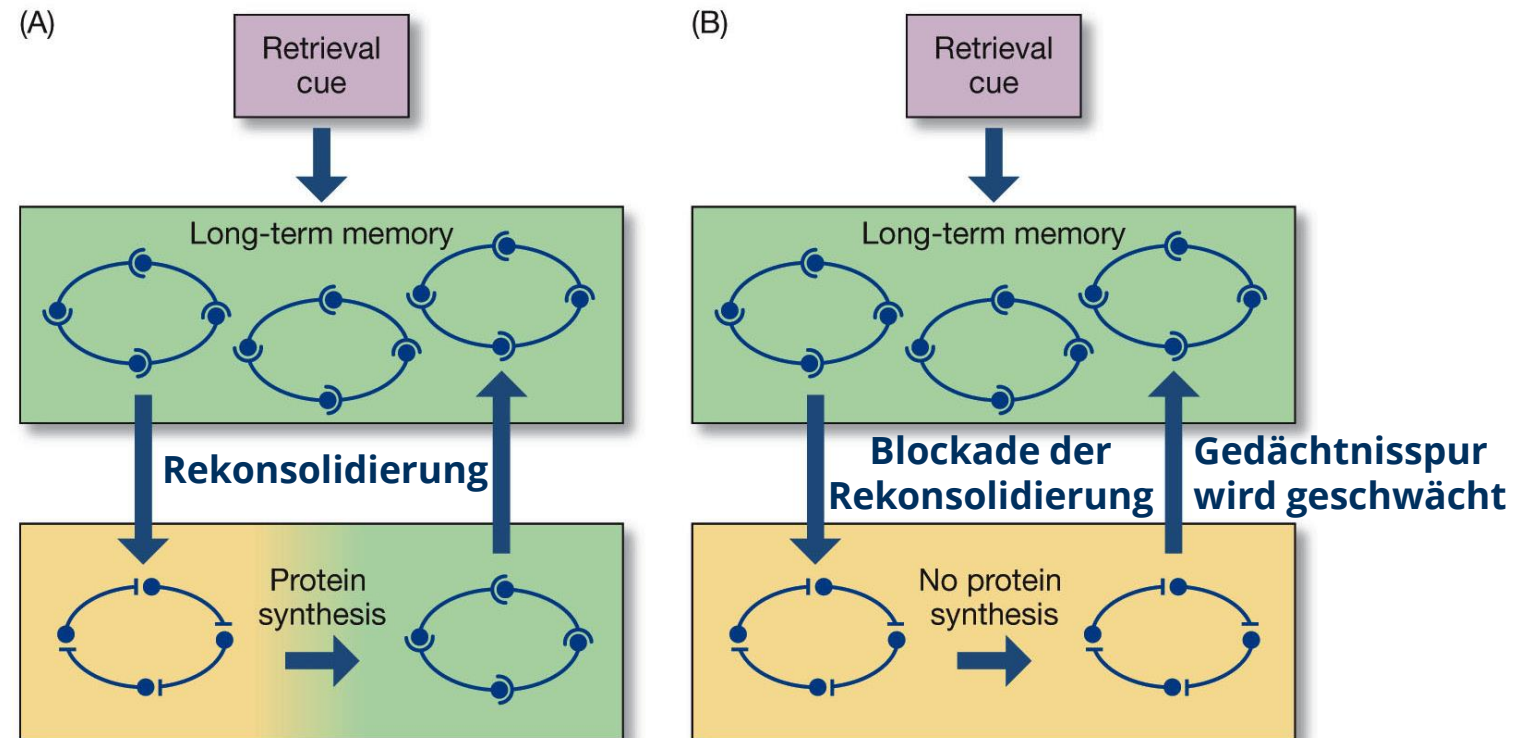
Neurobiology of Learning and Memory, Figure 11.2

© 2008 Sinauer Associates, Inc.

Rekonsolidierungshypothese

Wenn Gedächtnisspur abgerufen wird, wird ein neuerlicher Prozess der Proteinsynthese ausgelöst, der zur Rekonsolidierung der Gedächtnisspur führt

Wird dieser Rekonsolidierungsprozess gestört oder unterbunden, wird die Gedächtnisspur geschwächt oder geht verloren

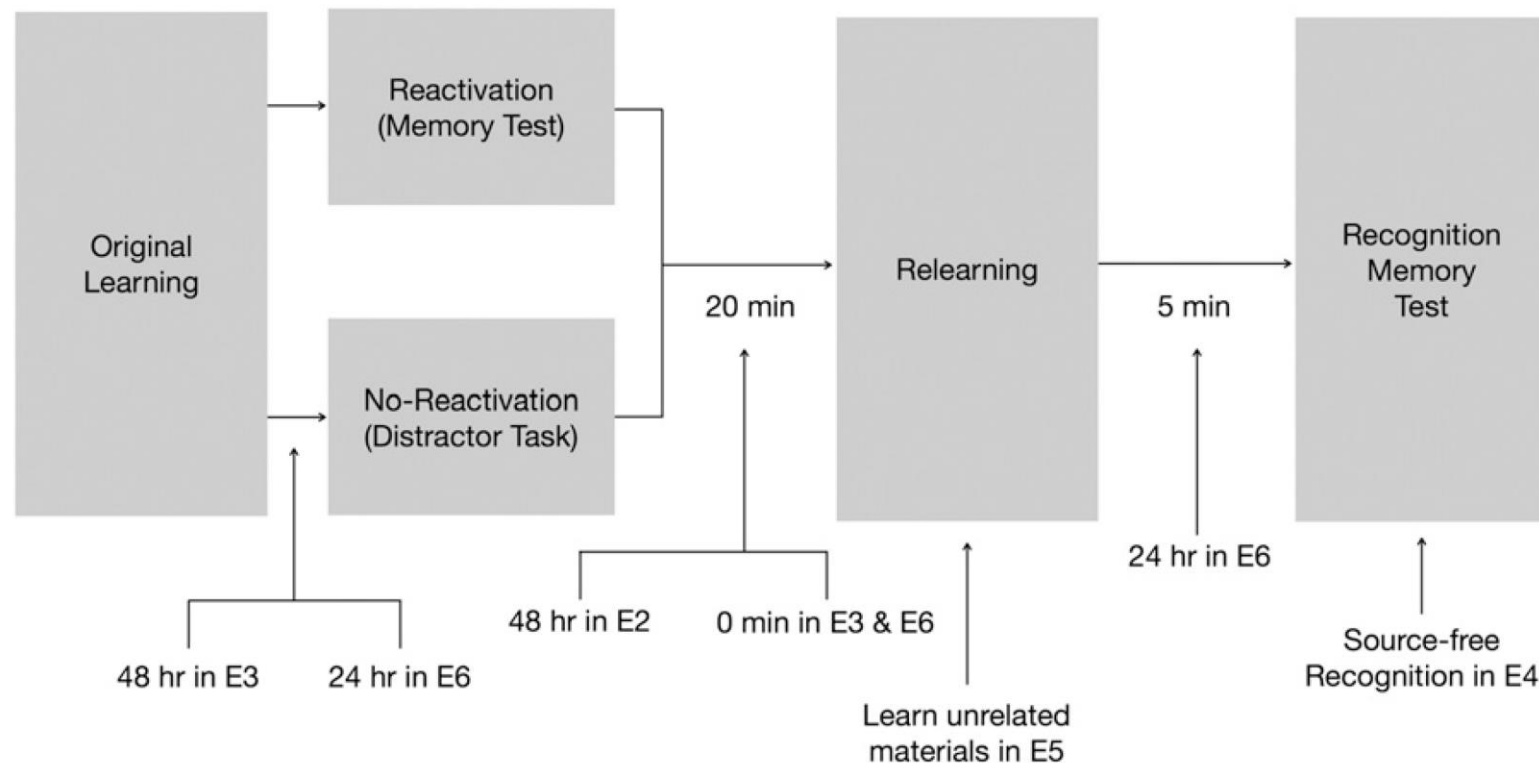


Rekonsolidierung im menschlichen deklarativen Gedächtnis

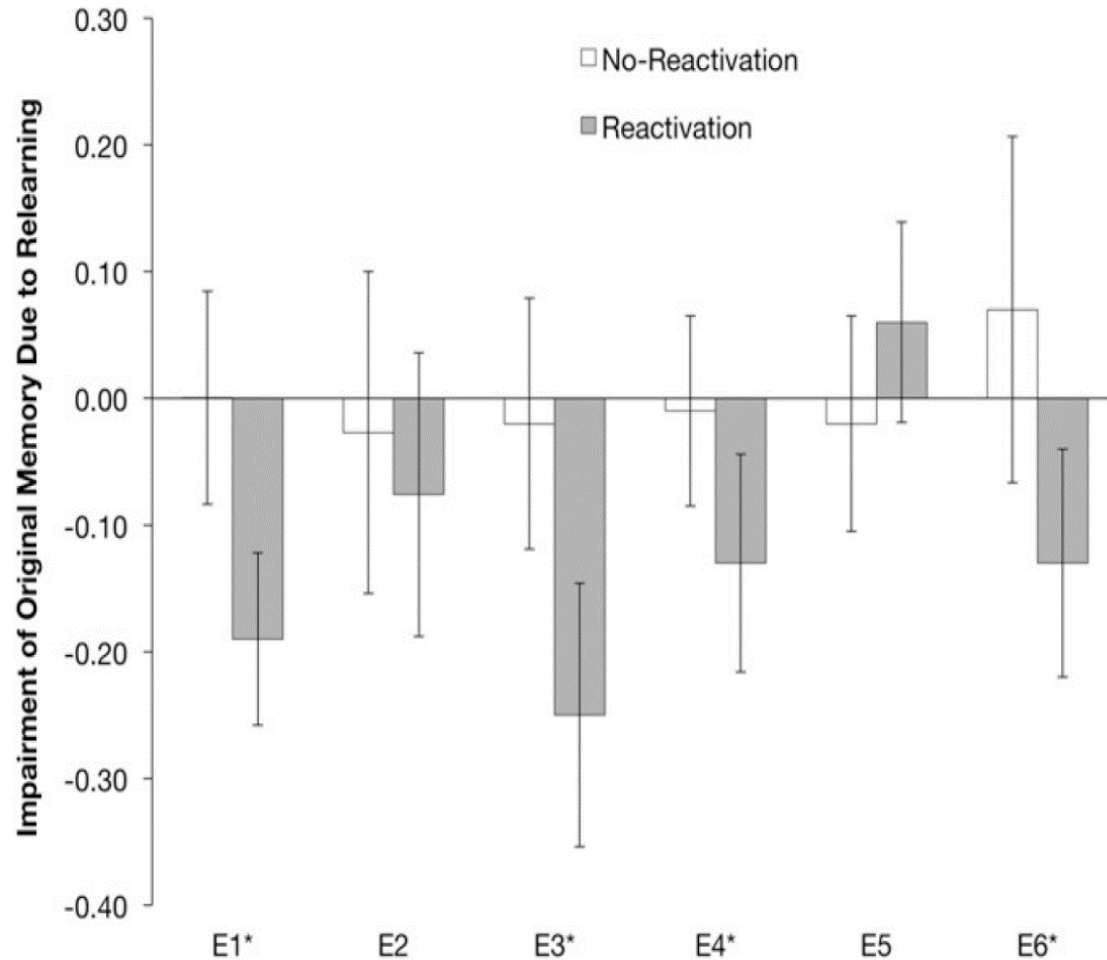
Probanden sahen Film über einen terroristischen Anschlag

Später sollten sie spezifisches Detail abrufen (wie der Terrorist Flugbegleiter mit einer Spritze attackiert)

Danach lernten Probanden neue (falsche) Information (dass Terrorist eine Pistole hatten)



Rekonsolidierung im menschlichen deklarativen Gedächtnis



- Exp. 1: Lernen neuer Information nach Reaktivierung der alten Gedächtnisspur beeinträchtigt die ursprüngliche Gedächtnisspur; ohne vorherige Reaktivierung hat neue Information keinen Effekt
- Exp. 2: Neulernen 48h nach der Reaktivierung führt nicht zu Beeinträchtigung → Neulernen stört die alte Gedächtnisspur nur, solange Rekonsolidierung noch nicht abgeschlossen ist
- Exp. 3: Neulernen direct nach der Reaktivierung führt auch 48h nach dem ersten Lernen zu Beeinträchtigung → Störung der Rekonsolidierung, auch wenn Gedächtnisspur bereits genug Zeit hatte, um konsolidiert zu werden
- Exp. 5: Neue Information (Pistole) im Kontext einer anderen Geschichte, die keinen Zusammenhang zur ursprünglichen Episode hat, führt nicht zu Beeinträchtigung
- Exp. 6: Neulernen nach Reaktivierung verschlechtert Gedächtnis auch dann, wenn Reaktivierung 24h nach dem ersten Lernen und der Test 24h nach dem Neulernen erfolgt

Balken = Differenz der Rekognitionsleistung für Items, auf die sich die Fehlinformation bezog und neutralen Items, für die keine nachträgliche Fehlinformation gelernt wurde
Negative Werte = schlechtere Gedächtnisleistung nach dem Lernen der nachträglichen Fehlinformation

Übersicht

Das Problem der Lokalisation des Gedächtnisses

Amnesien

Hippokampus und deklaratives Gedächtnis

Konsolidierung

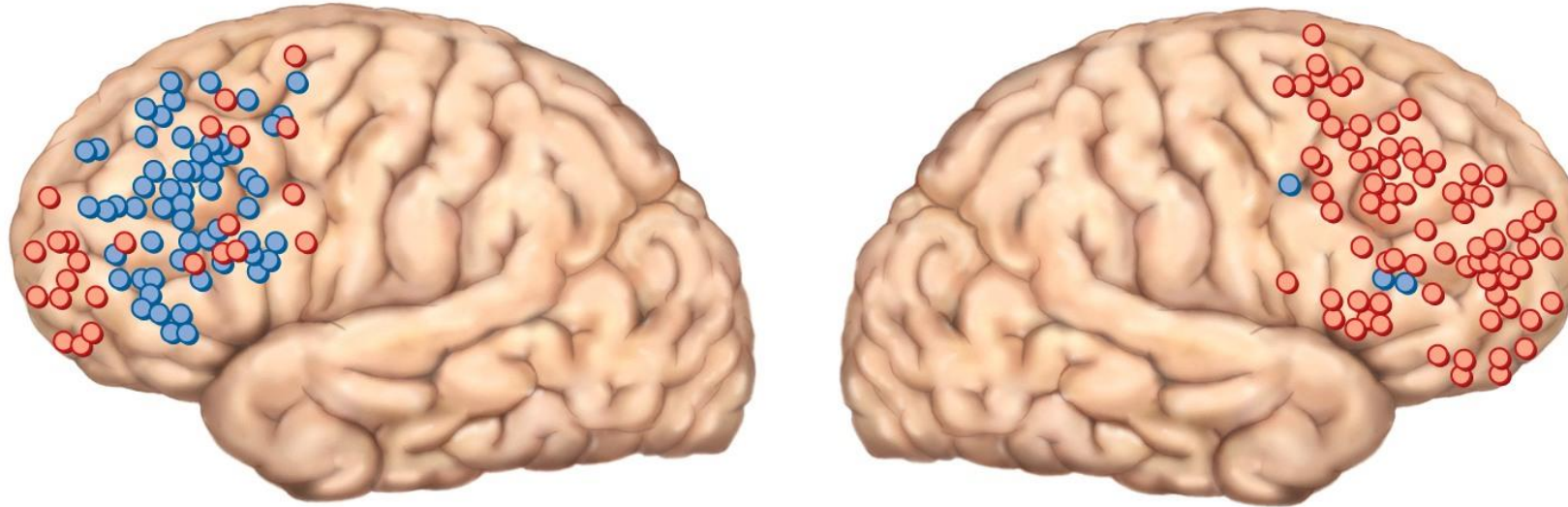
Evidenz für die Reaktivierung materialspezifischer kortikaler Regionen beim Abruf

Rekonsolidierung

Die Rolle des präfrontalen Kortex beim deklarativen Gedächtnis

Rolle des lateralen Präfrontalcortex beim deklarativen Gedächtnis

Summary of regions in the prefrontal cortex that show activation for episodic encoding and semantic retrieval or episodic retrieval



● **Episodic encoding and semantic retrieval**

● **Episodic retrieval**

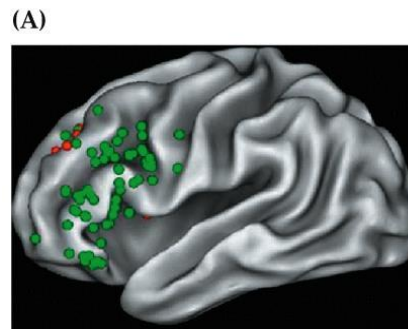
Courtesy of Roberto Cabeza

Data from many studies, reported in Nyberg, Cabeza, and Tulving (1996, 1998) and Tulving et al. (1994).

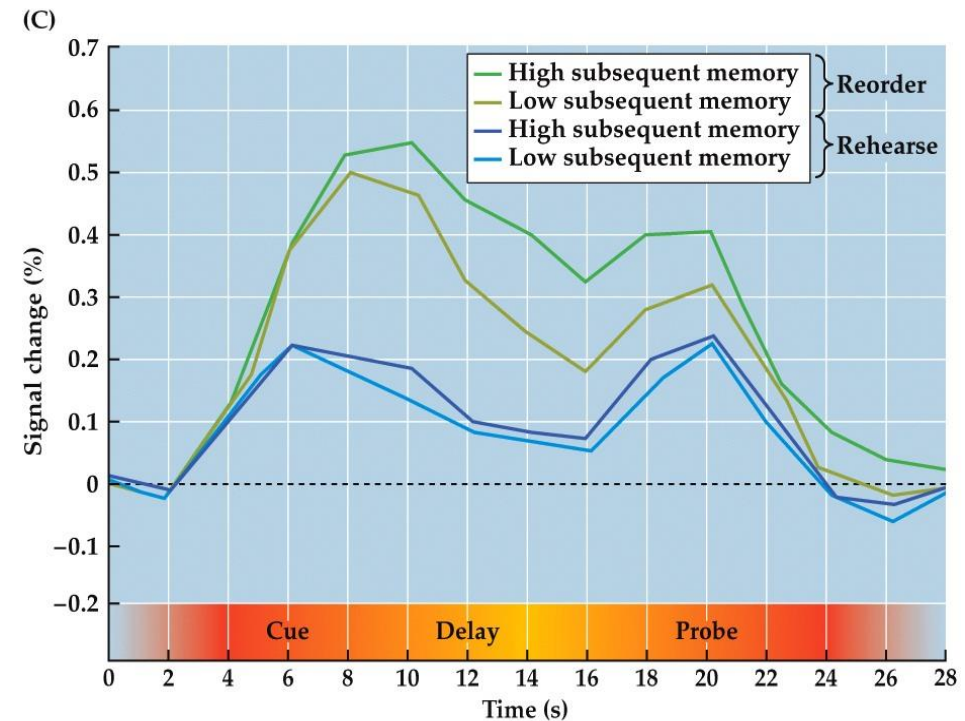
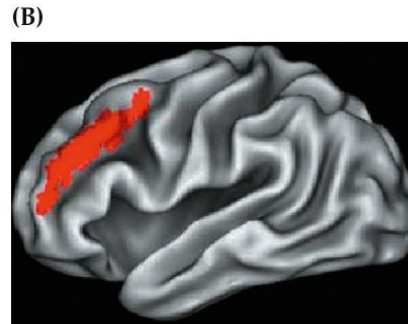
Rolle des lateralen Präfrontalcortex beim deklarativen Gedächtnis: Subsequent memory effects

- Aktivierung im linken inferioren Frontalcortex sagt spätere Gedächtnisleistung vorher (→ tiefere / semantische Verarbeitung) (Paller & Wagner, 2002)
- Aktivierung im dlPFC sagt spätere Gedächtnisleistung vorher, wenn Probanden Material beim Enkodieren aktiv reorganisieren (Blumenfeld & Ranganath, 2006)

Linker inferiorer frontaler Gyrus



Dorsolateraler Präfrontalcortex



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.15

© 2013 Sinauer Associates, Inc.

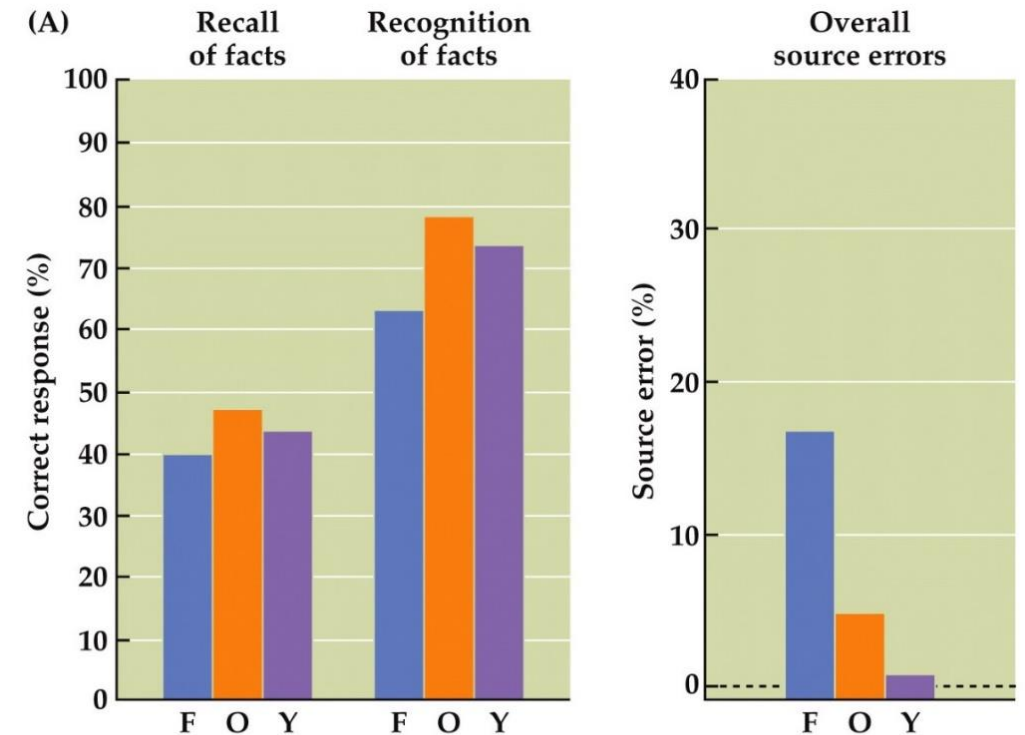
Rolle des lateralen Präfrontalcortex beim deklarativen Gedächtnis: Quellengedächtnis

Probanden lernten neue Fakten

Tests:

- Reproduktion
- Rekognition
- Quellengedächtnis (Probanden sollten entscheiden, ob sie neue Fakten im Experiment gelernt hatten oder schon vorher gewusst hatten)

PFC-Läsionen führen nicht zu ausgeprägten Amnesien, aber beeinträchtigten das Quellengedächtnis



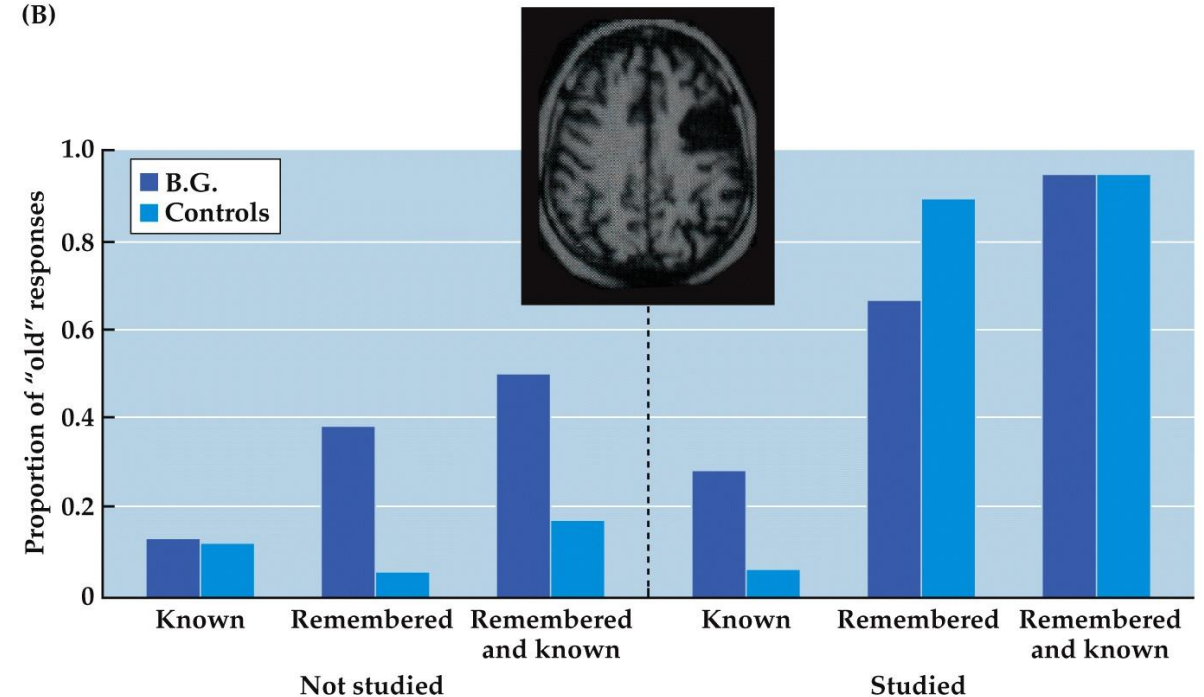
PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.17 (Part 1)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.

F: Frontalhirnpatienten
O: Altersparallelisierte Kontrollprobanden
Y: Junge Kontrollprobanden

Rolle des lateralen Präfrontalcortex beim deklarativen Gedächtnis: Monitoring-Defizit

- Schacter et al. (1996): Patient B.G. mit großer Läsion im rechten dlPFC
- Ungewöhnlich hohe Rate falscher Alarme
- Weist auf Monitoring-Defizit hin: mangelnde Überprüfung, ob Items, die abgerufen werden oder vertraut erscheinen, echte Erinnerungen sind

(B)



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 9.17 (Part 2)
© 2013 Sinauer Associates, Inc.