

Abteilung für Neurologie, Prof Dr. med. A. C. Ludolph

**Darstellung der Konsolidierungsfunktion des Hippokampus für
verbales Material mittels funktioneller
Magnetresonanztomographie.**

**Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin der Medizinischen
Fakultät der Universität Ulm.**

Volker Udo Bretschneider

Ulm

2004

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Klaus-Michael Debatin

Berichterstatter: Prof. Dr. M. Riepe

Berichterstatter: PD Dr. G. Grön

Tag der Promotion: 15.12.2005

Inhaltsverzeichnis:

| | |
|---|----|
| Abkürzungsverzeichnis: | 5 |
| Einleitung: | 6 |
| Semantisches – Episodisches Gedächtnis | 6 |
| Enkodierungsspezifität | 8 |
| Endogenous state dependency | 8 |
| Patient H.M. und EKT | 9 |
| Besondere Bedeutung der Regio Medialis Temporalis | 13 |
| Hippokampus und Kohäsion | 14 |
| Anatomie des Hippokampus..... | 16 |
| Fragestellung: | 18 |
| Material und Methodik: | 19 |
| Probanden | 19 |
| Sequenzdaten | 19 |
| Stimulation | 19 |
| Lernparadigma..... | 20 |
| Funktionelle Auswertung | 22 |
| Vorverarbeitung..... | 22 |
| Ereignisdetektion:..... | 23 |
| Statistische Auswertung in SPM | 24 |
| Ergebnisse: | 25 |
| Verhaltensdaten | 25 |
| Haupteffekt prä > post | 26 |
| Haupteffekt prä < post | 26 |
| Haupteffekt prä < post in Korrelation zum Lernerfolg | 27 |
| Aktivierte Regionen für den Regressionskoeffizienten aus Hippokampus und temporalem Kortex | 28 |
| Diskussion: | 30 |
| Cerebrale Aktivität in der Ruhephase nach dem Lernen..... | 30 |
| Die gefundene Aktivität im Bilde psychologischer Theorien | 30 |
| Retrograde Amnesie Forschung | 34 |
| Die gefundene Aktivität und die räumliche Lokalisation..... | 36 |
| Temporaler Kortex | 36 |

| | |
|--------------------------------------|----|
| Midtemporale Strukturen..... | 36 |
| Enkodierung | 37 |
| Abruf..... | 39 |
| Zeitverlauf der Konsolidierung | 41 |
| Zusammenfassung | 44 |
| Summary..... | 45 |
| Literaturverzeichnis..... | 46 |

Abkürzungsverzeichnis:

- AC-PC – Verbindungslinie zwischen anteriorer und posteriorer Kommissur, dient als Referenzebene für neuroanatomische Koordinatenangaben
- AMPA – α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure
- Area TF
- Area TH
- CA1 – Region innerhalb des Hippokampus
- CA3 – Cornu ammonis, Ammonshorn des Hippokampus
- cGMP – zyklisches Guanosinmonophosphat
- CO – Kohlenmonoxid
- ECT – electro convulsive therapy
- EKT – Elektrokrampftherapie
- Fmri – functional magnetic resonance imaging
- Fmrt – funktionelle Magnetresonanztomographie
- GluR1 – Untereinheit des AMPA-Rezeptors
- LTP – Langzeitpotenzierung
- MRT – Magnetresonanztomographie
- NMDA – N-methyl-D-Aspartat
- NMDA1 – Untereinheit des NMDA-Rezeptors
- NO – Stickoxid
- PAF – Plättchen aktivierender Faktor
- PKA – Proteinkinase A
- PKG – Proteinkinase G
- SD – Standard Deviation, Standardabweichung
- SPM – Statistical Parametrical Mapping, Name einer fmri Auswertungssoftware
- TCA – Temporale Cluster Analyse
- TE – Echozeit, Zeit zwischen dem Anregungsimpuls und dem Auslesen des elektromagnetischen Signals bei der Magnetresonanztomographie
- TR – Repetitions-Zeit, Zeit zwischen zwei Anregungsimpulsen bei der Magnetresonanztomographie

Einleitung:

Im Rahmen von Lernaufgaben wird von den Lernenden nach Intervallen von 45 Minuten bis 60 Minuten häufig eine Pause eingelegt mit einer Dauer von ca einer Viertelstunde. Die wenigsten Menschen sind in der Lage dauerhaft über mehrere Stunden eine einhundertprozentige Konzentration aufrechtzuerhalten. Die meisten Studenten berichten, dass Sie während der kurzen Lernpause etwas tun, was nichts mit dem Lernen zu tun, sie gehen zum Beispiel in den Keller um Wäsche zu waschen, oder erledigen Aufgaben im Haushalt. Einige wenige geben an, dass Sie während dieser Zeit eine kurze Schlafperiode einlegen, einen Kurzschlaf über eine Dauer von ca 15 – 30 Minuten. Ziel der vorliegenden Arbeit war es diese Zeit der vermeintlichen Inaktivität des Gehirns im Anschluss an ein Lernereignis näher zu erforschen. Dies ist erfolgt mit der Methode der funktionellen Kernspintomographie, die über die Messung von Durchblutungsänderungen im Hirn indirekt in der Lage ist Aufschluß zu geben über Wechsel des Aktivitätszustandes des Gehirns mit einer räumlichen Auflösung von ca 0,5cm.

Semantisches – Episodisches Gedächtnis

Beim lernenden Erwachsenen bedeutet Lernen in den meisten Fällen nicht kortikale Repräsentanzen für völlig unbekannte Dinge zu erschaffen, sondern eine „Neu-Verknüpfung“ bestehender Begrifflichkeiten. Zusätzlich schließt Lernen über eine Verstärkung bestehender neuronaler Erregungsspuren hinaus, äußere kontextuelle Eindrücke der Lernsituation mit ein. Wenn man beschäftigt ist sich auf ein Examen vorzubereiten, speichert man nicht ausschließlich die zu lernenden Wissensinhalte, sondern erinnert später ebenso Umstände der Lernsituation, weiß z.B. noch, mit wem man gelernt hat, oder wie die Motivationslage zu bestimmten Zeitpunkten gewesen ist.

Das Ausmaß des Lernerfolgs wird bemessen an der Gedächtnisleistung zu einem bestimmten Testzeitpunkt. Soll man sich an ein bestimmtes Ereignis erinnern, z.B. die Geschehnisse während des letzten Sommerurlaubs, fällt diese Erinnerung zuerst eher spärlich aus, bis einem nach und nach ergänzende Aspekte der damaligen Situation bewusst werden. Fragmente wie „mit dem Auto gefahren“, „das war ein Badeurlaub“, „das Barbecue am Strand“ führen zu einer zunehmend vollständigen Erinnerung, die Zahl an Details wird größer, man hat regelrecht das Gefühl in die Erinnerung eintauchen zu können.

„The point of departure from consideration of the consolidation process solely as an event of memory storage is achieved through consideration of „semantic“ compared to „episodic“ memory .” (Spear und Mueller1984), Seite 115.

Semantisches Gedächtnis ist unabhängig von zeitlich- räumlicher Einbettung des Wissenserwerbs, und dient der Speicherung von Fakten- und Weltwissen. So weiß man die Bedeutung des Wortes „Stuhl“ aus den im semantischen Gedächtnis gespeicherten, Repräsentationen, ohne dass man sich erinnern würde, wann man einen Stuhl das erste Mal gesehen hat und in welchem Zusammenhang. Abzugrenzen hiervon ist das episodische Gedächtnis (Tulving1972), das einzelne Ereignisse und Erfahrungen mitsamt ihrer zeitlich-räumlichen Einbettung speichert. Teile episodischer Gedächtnisinhalte sind autobiographische Erinnerungen sowie Wissen über Orte und Routen. Typisch für episodisches Wissen ist, dass die Umstände des Wissenserwerbs erinnert werden können. Semantische Wissensinhalte werden „gewusst“, episodische „erinnert“ (Tulving 1985).

„It is only through appeal to semantic memory, to what has been perceived and learned previously or to what we are relatively hard wired to perceive or learn, that we can interpret new episodes for storage in memory.“(Spear und Mueller1984), Seite 115.

Das episodische Gedächtnis wird als Teil des deklarativen Gedächtnisses betrachtet. Demgegenüber steht das prozedurale Gedächtnis, das z.B. motorische Fähigkeiten wie das Führen der Zahnbürste beim morgendlichen Zähneputzen umfasst. Das deklarative Gedächtnis zerfällt wiederum in ein Kurz- und ein Langzeitgedächtnis. Das Kurzzeitgedächtnis erstreckt sich auf Zeiträume von Sekunden bis Minuten, das Langzeitgedächtnis auf Episoden, die Stunden, Tage bis Jahre zurückliegen. Bezüglich der Befunde bei amnestischen Patienten, kann das deklarative Langzeitgedächtnis weiter unterteilt werden in eine Zeit, die vor dem amnesie-erzeugenden Ereignis liegt. Bei Erinnerungsstörungen für Informationen vor dem Ereignis spricht man von retrograder Amnesie. Betreffen die Beeinträchtigungen Erinnerungen nach dem Ereignis bezeichnet man diese Störung als anterograde Amnesie.

Enkodierungsspezifität

Führt man sich das oben genannte Beispiel der Schrittweisen Annäherung an den Abruf einer vergangenen Erinnerung über die Aktivierung einzelner semantischer Begriffe, die wiederum andere Aspekte der Erinnerung ins Leben zurückrufen, vor Augen, erscheint das episodische Gedächtnis als koordinierte Verkettung semantischer Begrifflichkeiten offensichtlich. Während des Abrufs bedarf diese Verkettung einer erneuten Aktivierung ähnlich jener, wie sie bei der Speicherung stattgefunden hat. Die Beobachtung, dass der Abruf um so besser gelingt, je ähnlicher die die Lernsituation bestimmenden Stimuli, jenen sind, die während des Abrufs herrschen bezeichnet man als Enkodierungsspezifität:

„The compatibility relation between the trace and the cue, as a necessary condition of recollection of an event, is determined by specific encoding operations at the time of study and not by the properties of cues and target items, and their relations, in semantic memory.“(Tulving1979), Seite 408.

Spear und Mueller haben 1984 darauf hingewiesen, dass das Lernen und die Konsolidierung von Wissen nicht unabhängig von den Vorgängen, die zum Zeitpunkt des Abrufs der Information stattfinden, gesehen werden kann. Lernen erfordert eine wie auch immer geartete neuronale Aktivierung, die zum Zeitpunkt des Abrufs wiederholt wird. Sie folgern, dass Konsolidierung nicht nur im Anschluss an „neues“ Lernen erfolgt, sondern „that a similar or identical process can be anticipated to operate whenever a memory is retrieved, or more generally made active.“(Spear und Mueller1984), Seite 114, dementsprechend betrachten sie „retrieval as ... analogous to a second encoding“ (Spear und Mueller1984), Seite 116.

Endogenous state dependency

Weiterhin wirken sich auch neurohumorale Einflüsse, die zum Zeitpunkt des Lernens und während der Konsolidierungsphase herrschen, auf die Speicherung von Erinnerungen aus. Modulierend auf Gedächtnisleistungen wirken u.a. Katecholamine, β -Endorphine, Kortikosteroide, sowie hypophysäre Hormone (McGaugh 1983). Herrschen zum Zeitpunkt des Lernens ähnliche endogene Zustände, wie während des Abrufs, findet sich eine bessere

Abrufleistung (Izquierdo 1984; Izquierdo und McGaugh 1987). Es zeigt sich eine endogene Zustandsabhängigkeit, die erstmalig 1978 von Zornetzer formuliert wurde:

„In normal memory formation the specific pattern of arousal present in the brain at the time of training may become an integral component of the stored information. The neural representation of this specific pattern of arousal might depend on the pattern of activity generated by brainstem acetylcholine, catecholamine and serotonin systems. It is this, idiosyncratic and unique brain state, present at the time of memory formation, that might need to be reproduced, or at least approximated, at the time of retrieval in order for the stored information to be elaborated.“ (Zornetzer 1978), Seite 646.

Demzufolge ist eine weitere Funktion des Konsolidierungsprozesses die Integration endogener Zustandsabhängigkeiten, wie sie im Anschluss an die Lernaufgabe geherrscht haben.

Insgesamt ist Lernen kein eindimensionaler Prozess, bei dem durch das Lernen angeregte Aktivitätsspuren bloß verstärkt werden und gefestigt werden, sondern ein komplexes aktives Geschehen in dessen Verlauf Gedächtnisspuren mit den äußeren Eindrücken der Lernsituation und des Lernkontextes, sowie endogener Zustände vernetzt und letztendlich organisiert werden.

Unter diesem Gesichtspunkt beginnt der Konsolidierungsprozess direkt nach Aufnahme neuer Information und geht nach Stunden über in einen Integrationsprozess der Information in die Langzeitspeicher des Gehirns überführt.

Patient H.M. und EKT

Patienten, die eine Kopfverletzung erleiden, haben häufig keine Erinnerung an das Unfallereignis, wie auch an nachfolgende Begebenheiten. Interessanterweise fehlen ihnen häufig auch Erinnerungen vor dem Unfall. Der Umfang der antero- und retrograden Amnesie ist abhängig vom Ausmaß der erlittenen Hirnschädigung und den betroffenen Strukturen und kann von einigen Minuten bis Stunden, Tagen, Monaten und Jahren reichen.

Häufig wird über Gedächtniseinbußen, nach Elektrokrampftherapie (EKT) berichtet. Zur Bestimmung des Ausmaßes des Gedächtnisverlustes, wurden Patienten zu verschiedenen Aspekten von Fernsehprogrammen vergangener Jahre (Namen bestimmter Sendungen, Namen von Fernsehmoderatoren) (Squire et al. 1975; Squire et al. 1976; Squire und Cohen 1979) beziehungsweise zu bedeutenden öffentlichen Ereignissen der Vergangenheit (Cohen und Squire 1981) befragt. In den Ergebnissen zeigte sich, dass insbesondere die Erinnerungen aus den letzten drei Jahren vor EKT betroffen waren mit dem größten Verlust bei den neuesten Erinnerungen und einer graduellen Zunahme der Gedächtnisinhalte bei den älteren Erinnerungen an der Grenze der Dreijahresmarke.

1957 erschien ein Fallbericht über den Patienten H.M. (Scoville und Milner 1957), der bei einem Unfall im Alter von neun Jahren eine Kopfverletzung erlitten hatte, die im Anschluss zu einer schweren Epilepsie führte. Da H.M.s Lebensqualität durch die Stärke und Häufigkeit der Anfälle sehr eingeschränkt war, und als Ursache der Erkrankung Strukturen im Temporallappen identifiziert, wurden 1953 beidseitig medial gelegene Teile des Temporallappens entfernt. Dieser Eingriff linderte H.M.'s epileptische Anfälle, hatte aber verheerende Auswirkungen auf sein Gedächtnis, insbesondere war es ihm nicht mehr möglich Inhalte aus dem Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis zu überführen (Neulernen). Des weiteren erlitt er eine retrograde Amnesie für Ereignisse zwischen einem und drei Jahren vor der Operation, also für die Jahre 1950-1953 (Milner et al. 1968), die Erinnerung an die weiter zurückliegenden Jahre 1920-1950 zeigte sich als nicht betroffen (Marslen-Wilson und Teuber 1975).

Diese voneinander unabhängigen Beobachtungen führten zum einen zur Identifizierung mid-temporal gelegener Strukturen als für Gedächtnisfunktionen notwendig, zum anderen zur Absteckung der zeitlichen Grenzen ihrer Beteiligung: „*the medial temporal region has a necessary role in the development and maintenance of memory that continues for as long as a few years after learning.*“ (Squire et al. 1984), Seite 191:

Nach dieser Zeit werden die Erinnerungen unabhängig von mid-temporalen Strukturen. Patient H. M. war nach der operativen Entfernung seines medialen Temporallappens, weiterhin in der Lage Informationen aus seinem Altgedächtnis abzurufen, ihr Speicherort muss also außerhalb der operierten Region liegen.

In der Übergangsphase von neuem Lernen zu dauerhaftem Behalten wird vieles vergessen. Squire sieht die Rolle mid-temporaler Strukturen in diesem Zeitraum in der Reorganisation und Stabilisierung des verbleibenden Wissens. Darauf deutet für ihn auch die Tatsache,

dass die über ein bis zwei Jahre reichenden retrograden Amnesien bei Patienten, ausgelöst durch wiederholte EKT-Behandlungen, zum großen Teil vorübergehender Natur waren und die Erinnerung in den Monaten nach der Behandlung zurückkehrte: „*thus ECT does not erase these memories but causes them to be temporarily inaccessible in a way that depends on their age at the time of treatment.*“ (Squire et al.1984), Seite 192.

Gedächtniskonsolidierung „*must by our view depend on changes in the neural substrates of long-term memory storage, not on transfer out of a short term, labile memory system.*“ (Squire et al.1984).

Gedächtnisspeicherung soll demzufolge in Neuronennetzwerken stattfinden, die vor allem im Neokortex beheimatet sind. Das Lernen erfolgt durch Änderung synaptischer Effizienzen innerhalb neuronaler Ensembles. Welche Gruppen von Neuronen an der Speicherung von Inhalten beteiligt sind, folgt aus ihrer Aufgabe während der normalen Funktion des Gehirns, „*that is, memory is stored in the same circuitry that ordinarily is involved in the perception and processing of the kind of information that is to be stored.*“ (Squire et al.1984), Seite 200.

Die genaue Rolle midtemporalen Strukturen fasst er wie folgt zusammen:

„the medial temporal region establishes a relationship with distributed memory storage sites at the time of acquisition. The medial temporal region maintains coherence of memory, permitting its retrieval during the consolidation period. Processes intrinsic to normal function at memory storage sites are responsible for consolidation, which results in changes in the system of coherent elements specified by the medial temporal region. Some elements in the representation are lost; those that remain develop better connectivity. Once this process is sufficiently complete, the medial temporal region is no longer needed either for the storage or retrieval of memory“ (Squire et al.1984), Seite 202.

Das Standardmodell der Konsolidierungstheorie, postuliert zur Informationsspeicherung eine Interaktion medialer temporalen Regionen mit dem Neokortex und möglicherweise weiteren Regionen. Die zentralen Aussagen lassen sich folgendermaßen zusammenfassen:

1. Zur Speicherung von Gedächtnisinhalten interagieren vor allem hippocampale und laterale temporale Areale.
2. Informationen werden sowohl durch neokortikale Repräsentationen verkörpert, wie auch durch die Interaktion zwischen der Regio medialis temporalis und dem Neokortex.
3. Diese Interaktion ist für Speicherung und Abruf von Gedächtnisinhalten zeitlich begrenzt, jedoch für die Dauer von wenigen Jahren notwendig.
4. Diese Interaktion tritt nur bei bestimmten Arten von Wisseninhalten auf.
5. Stellenwert des Hippokampus als zentrales Schaltglied der Konsolidierung:

„One might suppose that the medial temporal region does not merely permit consolidation but actually causes it to occur by exerting a neuromodulatory, or other influence necessary for the fixation of memory.“ (Squire et al.1984), Seite 203f.

Typisch für Amnesien, die zusammen mit der Schädigung midtemporaler Strukturen einhergehen ist die Beeinträchtigung des Neulernens von Information, der so genannten anterograden Amnesie.

Weitere Hinweise auf die Rolle midtemporaler Strukturen und insbesondere des Hippokampus ergaben Untersuchungen, in denen Mäuse im Anschluss an Lerndurchgänge mittels implantierter Elektroden elektrisch stimuliert wurden. Abhängig vom Ort der Stimulation und vom Zeitpunkt nach Training wurde eine Steigerung der Lernleistung gefunden. Eine erhöhte Lernleistung fand sich bei Stimulation des dorsalen und lateralen Hippokampus bis zehn Minuten, bei Stimulation des lateralen entorhinalen Kortex bei 15 bis 30 Minuten nach Trainingsende (Destrade et al.1985).

Aus Untersuchungen zu normalem Altern (Bartus et al. 1982) und zur Alzheimer Erkrankung (Collerton 1986) ist bekannt, dass das Fortschreiten der Vergesslichkeit mit einem Abfall der Aktivität des Neurotransmitters Acetylcholin in Hippokampus und kortikalen Regionen verbunden ist. Eine andere Studie, hat den Zeitverlauf der cholinergen Aktivierung in Mäusen untersucht, deren Aufgabe es war möglichst schnell zu lernen alle acht Arme eines Labyrinthes aufzusuchen, um dort durch Futter belohnt zu werden. Dabei zeigte sich ein Anstieg der Acetylcholinaktivität im Hippokampus um bis zu 38,5% schon fünf Sekunden nach Ende der Trainingsaufgabe (Toumane et al. 1988).

Übersichtsarbeiten zu Änderungen auf molekularer (Matthies 1989) und elektrischer (Berman 1991) Ebene, zeigten die sequentielle Partizipation midtemporaler Strukturen am Prozess der Konsolidierung auf und gaben Hinweise auf funktionell differentielle Beteiligungen an der Speicherung und Integration von verschiedenen Erinnerungsaspekten: „If memories are composed of multiple components or attributes, then each neural region may be differentially involved in the processing of a specific aspect of experiential input.“ (Berman 1991), Seite 434.

Besondere Bedeutung der Regio Medialis Temporalis

Eine große Zahl neuropsychologischer Erkenntnisse über den Menschen wurde aus der Studie von Patienten mit einer erworbenen Hirnschädigung gewonnen. So wurden Einzelfälle (Cermak und O'Connor 1983; Victor und Agamanolis 1990; Kartsounis et al. 1995) von Patienten berichtet, deren Gedächtnisverlust über mehrere Jahrzehnte bis hin zum völligen Verlust für autobiographisches Material reicht nach Verletzung midtemporaler Strukturen.

Auch Tierversuchsstudien, in denen selektiv der Hippokampus (Bolhuis et al. 1994; Cho et al. 1995) oder Fornix (Gaffan 1993) geschädigt wurde, nachdem die Tiere Fähigkeiten erworben hatten, für deren Erlernen der Hippokampus unbedingt notwendig ist, (z.B. Aufgaben der räumlichen Orientierung in Labyrinthen), zeigten einen teilweisen oder gar völligen Verlust dieser Fähigkeiten, unabhängig vom Zeitraum zwischen Lernen und Schädigung. Offenbar gibt es in Menschen wie Tiermodellen Gedächtnisinhalte, die zeitlebens nicht unabhängig von hippokampalen Strukturen werden.

Diese Diskrepanzen sind so nicht mit dem Standardmodell der Konsolidierung, das die Aufgabe medialer temporaler Strukturen darin sieht, neu gelerntem Wissen als temporärer Speicher zu dienen bis kortikale Ensembles die Aufrechterhaltung der Informationen unabhängig leisten können, zu vereinbaren und führten zu einer Erweiterung und Abänderung, die unter der Bezeichnung „Multiple Trace Theory“ (Nadel und Moscovitch 1997) bekannt ist.

Dabei soll der hippokampale Komplex insbesondere innerhalb der ersten Sekunden bis zehn Minuten neue Informationen enkodieren. Dieser Prozess wird bezeichnet als Kurzzeitkonsolidierung oder Kohäsion. Eine oberflächliche Speicherung erfolgt verteilt innerhalb von Neuronen des hippokampalen Komplexes, die im Sinne eines Zeigers auf jene neokortikalen Neuronen dienen, die als Vertreter der repräsentierten Information wirken. Dieser Vorgang dient der Integration der verschiedenen Repräsentationen zu einer

kohärenten Gedächtnisspur. Dabei begründet die aktivierte Auswahl aus hippocampalen und kortikalen Neuronen in ihrer Gesamtheit die Gedächtnisspur für das Ereignis. Die Eigenschaftsinformationen des Erlebnisses, die den verschiedenen beteiligten kortikalen Schaltkreisen innewohnt, wird in deren lokalem Zusammenhang als Episode gespeichert. Die Information, die notwendig ist für das Zusammenführen der neokortikalen Gebiete wird durch den Hippokampus geliefert.

Jede spätere Reaktivierung dieser Gedächtnisspur geschieht in einem anderen neuronalen und Erfahrungszusammenhang. Da der hippocampale Komplex obligat an der Enkodierung aller wahrgenommenen Informationen beteiligt ist, führt die Reaktivierung einer Gedächtnisspur zur Entstehung einer neuen oberflächlich und verteilt gespeicherten Gedächtnisspur innerhalb des Hippokampus. Auf Grund der Tatsache, dass eine ganz ähnliche Gruppe von Neuronen die Repräsentanten der Episode darstellen, teilt jede derartige Gedächtnisspur alle Informationen aus vorhergehenden Episoden, ohne von diesen abzuhängen. Die Information über den räumlichen und zeitlichen Zusammenhang der beteiligten neokortikalen Speicherareale soll von der anhaltenden Beteiligung hippocampaler (für den räumlichen Kontext) wie frontaler (für die zeitliche Einordnung) Regionen abhängen.

„..., it is assumed that the hippocampal complex and neocortex interact over time, in ways that can influence the content of knowledge in both systems, but that autobiographical memory always depends upon the hippocampal complex and its provision of contextual information.“ (Nadel und Moscovitch 1997), Seite 223.

Hippokampus und Kohäsion

Der Abruf autobiographischer Information ist vermutlich über die gesamte Lebenszeit abhängig von der Funktion des Hippokampus. Ebenso ist der Hippokampus notwendig für die Integration kontextueller Information zum Zeitpunkt des Neulernens. Diese Funktionen werden von der hippocampalen Region automatisch wahrgenommen, ohne dass sie einem bewusst würden.

Nach Moscovitch erlangt jede Informationen, die ins Bewusstsein vordringt obligat Zugang zum Hippokampus. Die Regio medialis temporalis und der Hippokampus „act as an associative, episodic memory component that mandatorily picks up information that is

consciously apprehended and only that information“ (Moscovitch 1995; Moscovitch 1995), Seite 278. Wenn verschiedene Prozesse von unterschiedlichen neuronalen Korrelaten bedingt werden und sich bewusste von unbewusster Verarbeitung unterscheidet, müssen diese unterschiedlichen Verarbeitungen durch unterschiedliche neurale Aktivität bedingt sein. Das neurale Korrelat der bewusst wahrgenommenen Farbe rot unterscheidet sich von einer nicht bewusst wahrgenommenen retinalen Stimulation durch elektromagnetische Strahlung einer bestimmten Wellenlänge, die als „rot“ wahrgenommen würde. Der Hippokampus integriert demzufolge die benannten externen Eindrücke und fügt darüber hinaus die Bestandteile neuraler Aktivität hinzu, die das bewusste Erleben repräsentieren.

„In this way „consciousness“ is bound in the memory trace as an intrinsic property or aspect of the encoded event. ... Once bound, a slower consolidation process ensues that fixes the memory trace and makes it permanent in the sense that it is relatively invulnerable to amnesic agents.” (Moscovitch 1995), Seite 289.

Dieser Vorgang wird als Kohäsion bezeichnet und soll, abhängig von der zu bearbeitenden Informationsmenge, von wenigen Sekunden bis einigen Minuten im Anschluss an das bewusste gewordene Erlebnis andauern.

In Abbildung 1 findet sich eine Gesamtübersicht über die Enkodierungs- und Konsolidierungsprozesse nach Moscovitch.

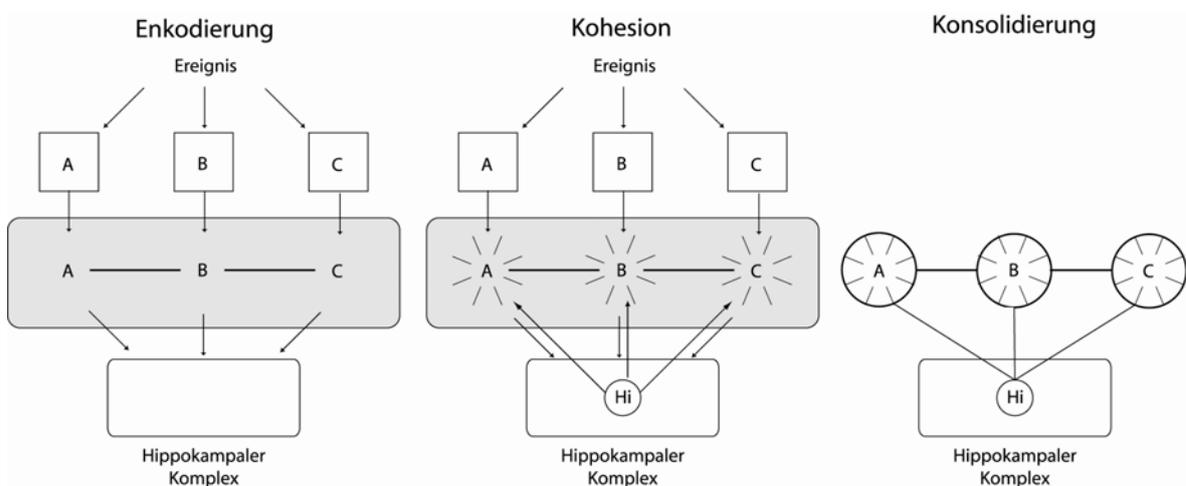


Abbildung 1: Hippokampale Beteiligung zu verschiedenen Zeitpunkten beim Lernen von episodischen Wissensinhalten.

Anatomie des Hippokampus

Die Regio medialis temporalis besteht aus dem Hippokampus, sowie den angrenzenden kortikalen Strukturen.

Sie wird unterteilt in die Regio hippocampalis (hippocampus proper), die sich zusammensetzt aus dem Ammons Horn, dem Gyrus dentatus und dem Subiculum, sowie der perihippokampalen Region, die den entorhinalen Kortex (Brodmann Area 28), den perirhinalen Kortex (Brodmann Areae 35 und 36) und den parahippokampalen Gyrus (Area TH und TF) umfasst.

Die hippocampale Formation vereint die Regio hippocampalis sowie den entorhinalen Kortex (Abbildung 2).

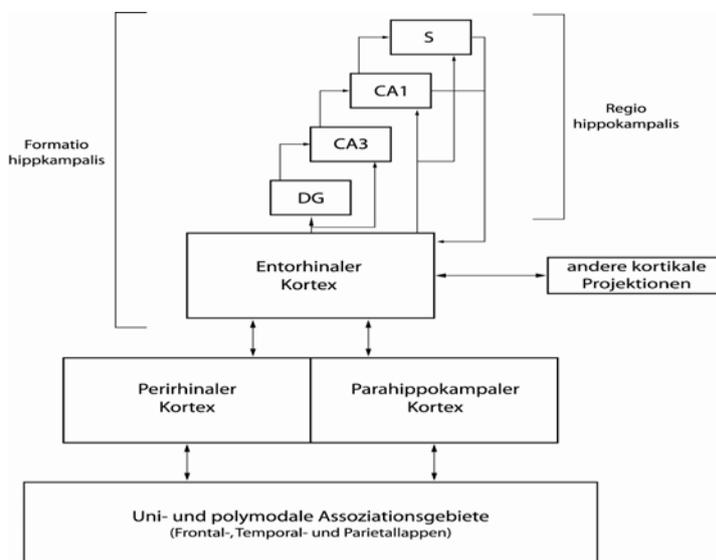


Abbildung 2: schematisiertes Abbild der Regio medialis temporalis (Squire und Zola 1996)

Der entorhinale, perirhinale und parahippokampale Kortex weisen Verbindungen zur Regio hippocampalis (Van Hoesen und Pandya 1975b; Van Hoesen et al. 1975; Van Hoesen und Pandya 1975a; Insausti et al. 1987; Suzuki und Amaral 1994b; Suzuki und Amaral 1994a) auf.

Insbesondere der perirhinale und parahippokampale Kortex liefern etwa 2/3 der Informationen aus höheren kortikalen Arealen zur Formatio hippocampalis (Insausti et al. 1987; Suzuki und Amaral 1994b).

Vom entorhinalen Kortex wiederum entspringt der größte Teil der Projektionen zu Hippokampus und Gyrus dentatus (Suzuki und Amaral 1994a; Van Hoesen 1997), die über

den Tractus perforans auf die Körnerzellen des Gyrus dentatus projiziert werden. Deren Axone, die Moosfasern, ziehen zu den Pyramidenzellen des Feldes CA3 (Cornu ammonis 3, Ammonshorn). Diese wiederum senden die Informationen über die Schaffer-Kollateralen zu den CA1-Pyramidenzellen, welche zurück zum entorhinalen Cortex projizieren.

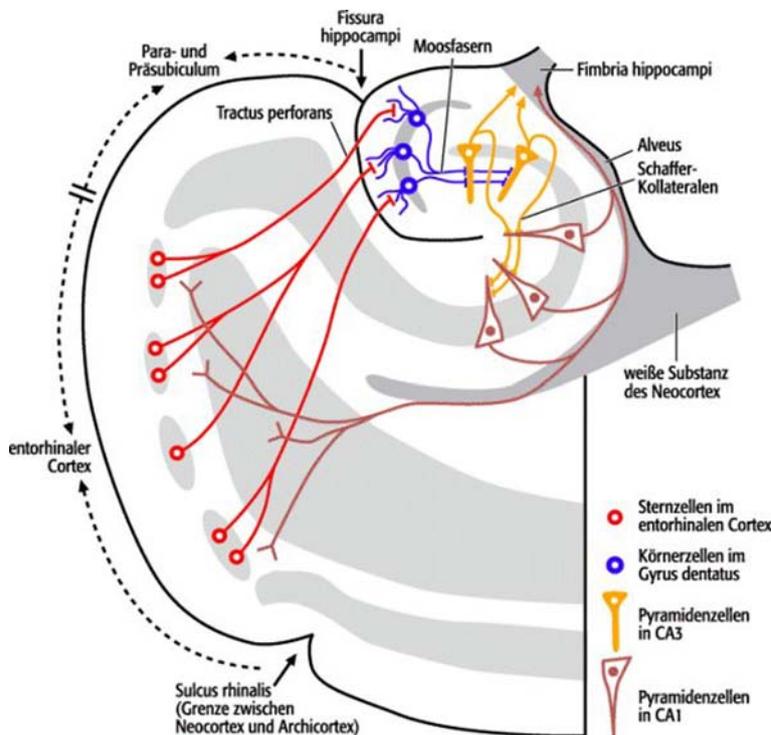


Abbildung 3: Ausschnittsvergrößerung des Hippokampus und der Faserverbindungen (tractus perforans)

Die Ursprünge der kortikalen Projektionen liegen in Assoziationsfeldern im Stirn-, Schläfen- und Scheitellappen, die aus diesen Arealen stammenden Informationen sind zu einem großen Ausmaß vorprozessiert und aufbereitet.

Die Assoziationsfelder im Schläfenlappen sollen insbesondere der Speicherung von semantischen Begrifflichkeiten dienen.

Fragestellung:

Ziel der vorliegenden Arbeit war es, die postulierte Kohäsions- und Konsolidierungsfunktion des Hippokampus und der beteiligten kortikalen Assoziationsareale im Schläfenlappen direkt im Anschluss an eine Lernaufgabe mittels funktioneller Kernspintomographie nachzuweisen. Dies sollte geschehen im direkten Vergleich zweier in Ruhe aufgenommener funktioneller Zeitserien, die unterbrochen waren von einer Lernaufgabe.

Material und Methodik:

Probanden

Untersucht wurden zwölf freiwillige männliche Probanden mit einem Durchschnittsalter von 26,9 Jahren (SD 2,49), die keine neurologische oder psychiatrische Vorgeschichte aufwiesen. Alle untersuchten Probanden absolvierten zum Zeitpunkt der Untersuchung ein Medizinstudium oder waren bereits als Arzt im Praktikum tätig. Vor der Untersuchung wurden die Probanden über die Methode aufgeklärt und gaben in diesem Zusammenhang ihre Einwilligung. Die Daten von drei Probanden mussten aus der endgültigen Analyse ausgeschlossen werden, da aufgrund eines Defekts der Empfängerspule des Kernspintomographen die Bilddaten von Spike Artefakten durchsetzt waren.

Sequenzdaten

Die fMRT-Daten wurden auf einem 1,5 Tesla Siemens Vision System (Siemens, Erlangen, Deutschland) erhoben.

Für das Lernexperiment wurden zwei Zeitserien mit jeweils 715 Volumina T_2^* -gewichteter funktioneller echoplanarer Bildserien in axialer Orientierung entlang der Länge des Hippokampus erhoben. Als Grundlage für die Positionierung entlang der Hippokampus-Längsachse diente ein individueller T_1 -gewichteter 3D-Datensatz (MPRAGE, s.u.). Die Bildmatrix der funktionellen Zeitserie bestand aus 64 x 64 Pixeln (x-,y-Dimension), bei einer Pixelgröße von 3,6 mm x 3,6 mm. Das aufgenommene Hirnvolumen umfasste in z-Richtung 10 Schichten (TE/ TR = 66/ 1280 ms). Die Schichtdicke war 1,5 mm mit einer Lücke von 0,5 mm, so dass für den funktionellen 3D-Datensatz Voxel mit den Dimensionen 3,6 mm x 3,6 mm x 2 mm resultierten.

Für die anatomische Referenz wurde eine T_1 -gewichtete MPRAGE-Sequenz in sagittaler Schnittführung mit isotropen Voxeln (256 x 256; 170 Schichten; Voxelgröße 1 mm x 1 mm x 1mm) gemessen.

Stimulation

Die Stimulation während der auditiven Lernaufgabe erfolgte über einen, für die kernspintomographische Untersuchung geeigneten, Kopfhörer sowie eine LCD-Brille der Firma Resonance Technology Inc (www.mrivideo.com). Zur Ansteuerung der LCD-Brille wurde ein IBM kompatibler Personalcomputer unter Microsoft DOS 6.2 verwendet.

Lernparadigma

Die Durchführung des Lernparadigmas war gegliedert in drei Teile. Zu Beginn wurde der Proband im MRT gebettet und die internen Kalibrierungsmechanismen des Gerätes gestartet, um ein möglichst homogenes Magnetfeld zu erzielen (Shimming). Danach wurden die anatomisch-strukturellen Messungen (T1-MPRAGE) durchgeführt. Im Anschluss daran folgte der erste funktionelle Messblock, die sog. Prämessung. Die Probanden erhielten die Instruktion „nun möglichst ruhig liegen zu bleiben, sich möglichst wenig zu bewegen und soweit möglich, die Augen auf den schwarzen Hintergrund der abgeschalteten Stimulationsbrille gerichtet zu lassen.

Nach Ende dieser Messung wurde den Probanden eine aus 32 Begriffen bestehende Lernliste wiederholt mit einer Präsentationsrate von einem Wort alle zwei Sekunden vorgelesen. Die 32 Begriffe (Tabelle 1) waren aus der Montags- und Dienstagsliste des Münchner Verbalen Gedächtnistests (einer deutschen Variante des California Verbal Learning Test (Lezak1995), Seite 445 entnommen und zusammengesetzt.

Tabelle 1: Die Wortliste für das Lernexperiment

| Wortliste des Lernexperimentes | | | | | |
|--------------------------------|--------------|----|------------|----|-------------|
| 1 | Mütze | 12 | Ananas | 23 | Orangensaft |
| 2 | Erbsen | 13 | Feigen | 24 | Schere |
| 3 | Gürtel | 14 | Bohnen | 25 | Tasse |
| 4 | Jeans | 15 | Strümpfe | 26 | Weste |
| 5 | Spachtel | 16 | Schaufel | 27 | Kakao |
| 6 | Schnittlauch | 17 | Handschuhe | 28 | Zwiebeln |
| 7 | Pflaumen | 18 | Likör | 29 | Milch |
| 8 | Limonade | 19 | Stiefel | 30 | Jacket |
| 9 | Heidelbeeren | 20 | Kanne | 31 | Tee |
| 10 | Deckel | 21 | Zange | 32 | Apfelsaft |
| 11 | Weissbier | 22 | Kochlöffel | | |

Die Zahlen bezeichnen die Reihenfolge der Präsentation der Begriffe.

Im Anschluss an jeden Lerndurchgang wurden die Versuchspersonen gebeten, alle Begriffe aus dem Gedächtnis wiederzugeben. Sobald eine Reproduktionsrate von mindestens 59 Prozent, entsprechend 19 Begriffen, erreicht oder sechs Lerndurchgänge absolviert waren, wurde die zweite funktionelle Messung (sog. Postmessung) gestartet. Die

Probanden erhielten hierzu die gleiche Instruktion wie vor Beginn des ersten Aufnahmeblocks.

Nach dem Ende der Datenerhebung durch das MRT, wurden die Probanden gebeten, ein weiteres Mal die Wortliste aus dem Gedächtnis wiederzugeben, ohne sie nochmals vorher präsentiert zu bekommen. Dies war Ihnen davor nicht mitgeteilt worden.

Abschließend sollten die Versuchspersonen einen Fragebogen mit zwei Analogskalen ausfüllen, in dem nach der subjektiven Angstepfindung im MRT während der Prä-, wie auch der Postmessung gefragt wurde. Außerdem wurde erhoben, woran die Probanden während der Postmessung gedacht haben, insbesondere wurde gefragt, ob sie die Wortliste kontinuierlich repetiert hätten.

Funktionelle Auswertung

Die Vorverarbeitung sowie endgültige inferenzstatistische Auswertung der funktionellen kernspintomographischen Daten erfolgte mittels der Software Statistical Parametric Mapping (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London). Diese Berechnungsschritte wurden um eine Reihe Selbstentwickelter Algorithmen ergänzt, die weiter unten dargestellt werden.

Vorverarbeitung

Die funktionelle Zeitserie wurde nach Entfernung der ersten zwölf Equilibrierungsaufnahmen mittels SPM innerhalb von Sessions auf das jeweils erste Bild bewegungskorrigiert, danach die Sessions aufeinander. Dann wurde für die bewegungskorrigierten Bilder eine Korrektur der Akquisitionszeit durchgeführt, entsprechend der aufsteigenden Schichtreihenfolge der Bilder auf die mittlere, in diesem Fall also fünfte Schicht. Da ein funktionelles Volumen aus seriell aufgenommen Einzelschnitten entsteht, werden verschiedene Schichten zu unterschiedlichen Zeitpunkten aufgenommen. Mit Hilfe dieser Slice Timing (Henson et al. 1999b) genannten Funktion werden alle Einzelschichten eines Volumens artifiziell auf den gleichen Aufnahmezeitpunkt gesetzt, die einzelnen Schichten also in der Zeit auf die gewählte Referenzschicht verschoben.

Um alle untersuchten Versuchspersonen in einen gemeinsamen anatomischen Raum (Tailarach) zu bringen, waren eine Reihe von Vorverarbeitungsschritten nötig, deren Ziel es war, die in hippokampaler Orientierung aufgenommenen Teilvolumina in die, für die Normalisierung obligate AC-PC Orientierung zu bringen. Für diesen Vorgang wird generell ein Volumen als Zielvolumen (target) formuliert, auf das hin ein anderes Volumen koregistriert werden soll (object).

Zunächst wurden die funktionellen zehnschichtigen Hippokampus-Teilvolumina (object) auf ein 64-schichtiges Volumen (target), das das gesamte Gehirn einbezog, koregistriert. Das 64-schichtige Gesamtvolumen war in derselben Orientierung wie die hippokampalen Teilvolumina aufgenommen worden.

Danach wurde das 64-schichtige Gesamtvolumen auf ein in AC-PC orientierten Volumen koregistriert und die dabei erzeugte Transformationsvorschrift auf die funktionellen hippokampal orientierten Teilvolumina angewandt, die somit in einer AC-PC-orientierten Schnittführung vorlagen

Im Anschluss wurde ein in AC-PC orientiertes Gesamtvolumen (target) mit dem strukturellen T1-MPRage Bild (object) koregistriert.

In einem vierten Schritt wurde das strukturelle T1 Bild auf das MNI – (Montréal Neurological Institute) Template (<http://www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispace.html>) in den Tailarach Raum normalisiert. Die hierbei entstandene Transformationsvorschrift wurde abschließend auf die funktionellen AC-PC orientierten Hippokampus Teilvolumina angewandt.

Die Glättung der funktionellen Bilddaten erfolgte mit einem Glättungskernel von 8x8x8 mm (FWHM).

Ereignisdetektion:

Zur Detektion der postulierten hippokampalen Aktivitätspeaks wurde von den bewegungskorrigierten, normalisierten und räumlich geglätteten Daten ausgehend eine hochpassgefilterte Zeitserie mit einer cutoff Frequenz von 120 Sekunden erstellt. Diese wurden stereotaxisch normalisiert und mit einem Glättungskernel von 8mm x 8mm x 8mm (volle Breite bei halbem Maximum) geglättet und diente als Grundlage für die Temporale Cluster Analyse (TCA) diente.

Mittels der TCA wurden Zeitpunkte mit maximaler Zustandssänderung des Blutflusses in Abhängigkeit von Signalintensität und räumlicher Ausdehnung detektiert. Sie basiert auf der Wahrscheinlichkeitsverteilung dafür, dass alle Voxel des Gehirns zu einem bestimmten Zeitpunkt ihre maximale Signalintensitätsänderung erreichen.

Zu diesem Zweck wurde für jedes Voxel v der Zeitserie n der Zeitpunkt t des lokalen Maximums bestimmt.

$$t = \max v(n)$$

Für jeden Zeitpunkt der Zeitserie $t_i(n)$ wird ein Summenwert aller Voxel errechnet, die zu diesem Zeitpunkt ihren maximalen Wert erreichen.

$$t_i(n) = \sum_{v_1}^{v_{4096}} \max v_i(n)$$

Hieraus resultiert eine Rangliste, die für jedes aufgenommene funktionelle Volumen die Anzahl der Voxel angibt, die innerhalb des Volumens ihren Maximalwert über die Zeitserie erreichen.

$$\text{Liu}_j = \sum_{i=1}^N v_{ij}, \quad v_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{if } v_{ij} = \max(v_{i1}, v_{i2}, \dots, v_{iM}) \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

Statistische Auswertung in SPM

Aus der mittels der TCA erzeugten Rangliste von Zeitpunkten wurden jeweils 35 Volumina (entsprechend den besten fünf Prozent) aus der ersten und der zweiten Zeitserie ausgewählt. Diese wurden einem voxelweisen t-Test für gepaarte Stichproben unterzogen. Dabei wurden die Grauwerte aller Bilddaten auf einen mittleren Wert von 100 skaliert. Die aus den statistischen Vergleichen zwischen Prä- und Postserie resultierenden subjektspezifischen Kontrastbilder wurden abschließend in eine Random Effects Auswertung übernommen. Hieraus resultieren die Kontrastbilder für den Haupteffekt Post > Prä.

In einer weiteren Auswertung wurde ein Kompositscore aus individueller Lernleistung und Lerngeschwindigkeit als Kovariate übergeben. Dieser errechnete sich aus der maximalen Wiedergabeleistung, entsprechend der Anzahl der repetierten Begriffe in dem Durchgang, in dem die Versuchsperson das erste Mal mindestens 20 Begriffe genannt hatte, multipliziert mit dem Kehrwert der Anzahl der Durchgänge, die bis zum Erreichen der individuellen maximalen Reproduktionsleistung nötig waren.

An den zwei Stellen an denen der Haupteffekt Post > Pre die signifikantesten Aktivierungen geliefert hat (Hippokampus (Tailarach -20, -26, -10) und Gyrus temporalis medius (Tailarach 21, -68, -36)) wurde der Rohsignalverlauf der Voxel für jede Versuchsperson bestimmt. Diese Signalverläufe wurden in einer SPM-Analyse als Regressionskoeffizienten über die die Post Learning Sessions der Probanden genutzt. Die aus dieser Analyse stammenden subjektspezifischen Kontrastbilder wurden in eine Random Effects Auswertung übernommen. So konnte für die Gruppe bestimmt werden, welche weiteren Regionen außer Hippokampus und Gyrus temporalis medius einen ähnlichen Signalverlauf aufwiesen also analog aktiviert wurden.

Ergebnisse:

Verhaltensdaten

Die durchschnittliche Wiedergabeleistung im ersten Durchgang für die Versuchsgruppe waren 10,44 Begriffe (SD 1,01). Die maximale Lernleistung waren im Mittel 21,67 Begriffe (SD 4,15) und wurde im Mittel im Durchgang 3,22 (SD 1,30) erreicht. Eine detaillierte Aufstellung der Ergebnisse ist aus Tabelle 2 zu ersehen.

Tabelle 2: Verhaltensdaten des Lernexperiments

| Wiedergabeleistungen der Versuchspersonen nach Durchgängen | | | | | | | |
|--|-----------|-------|-------|-------|-------|-------|----------------------|
| Proband | Durchgang | | | | | | |
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 = nach Postmessung |
| 1 | 12 | 18 | 18 | 22 | | | 26 |
| 2 | 10 | 12 | 19 | 18 | 16 | 18 | 22 |
| 3 | 9 | 15 | 24 | | | | 26 |
| 4 | 11 | 22 | 25 | | | | 25 |
| 5 | 11 | 22 | | | | | 22 |
| 6 | 11 | 18 | 17 | 21 | | | 18 |
| 7 | 11 | 20 | | | | | 20 |
| 8 | 10 | 19 | | | | | 18 |
| 9 | 9 | 16 | 22 | | | | 18 |
| Mittelwert | 10.44 | 18.00 | 20.83 | 20.33 | 16.00 | 18.00 | 21.67 |
| Standardabweichung | 1.01 | 3.28 | 3.31 | 2.08 | | | 3.39 |

Anzahl korrekt wiedergegebener Begriffe der einzelnen Probanden für jeden Lerndurchgang.

In der nachexperimentellen Befragung gab keine Versuchsperson an die Liste der Begriffe aktiv repetiert zu haben. Sechs von Neun berichteten, dass ihnen insbesondere zu Beginn der Postbedingung Begriffe ohne ihr Zutun wieder ins Bewusstsein gekommen seien. Bezüglich der Ängstlichkeit aufgrund der beengten Verhältnisse innerhalb des MRT ergab sich im Vergleich von Prä- zu Postbedingung kein signifikanter Unterschied. Insgesamt

war die Angst aufgrund der Untersuchungsbedingungen sehr gering ausgeprägt, da alle Probanden schon über Erfahrungen mit einem Kernspintomographen verfügten.

Haupteffekt prä > post

Im Vergleich der Prä- mit der Postbedingung fand sich kein signifikant aktiviertes kortikales Areal.

Haupteffekt prä < post

Im Vergleich der Post- mit der Präbedingung fanden sich linksseitige Aktivierungen im Hippokampus, Gyrus parahippokampalis sowie im Gyrus temporalis medius. Rechtsseitig zeigten sich drei aktivierte Areale im Gyrus parahippokampalis. Die genaue Größe und statistischen Signifikanzen der Areale sind aus Tabelle 3 zu ersehen, die entsprechenden Projektionen auf die anatomischen Hintergrundbilder sind in Abbildung 4 dargestellt.

Tabelle 3: Aktivierte Regionen für Haupteffekt post > pre

| Haupteffekt Post > Pre | | | | | |
|----------------------------------|-----------|----------|----------|----------|----------------|
| links | BA | x | y | z | z-value |
| Hippokampus | | -20 | -26 | -10 | 3.28 |
| Gyrus parahippokampalis | | -14 | -14 | -16 | 2.94 |
| Gyrus temporalis medius | 21 | -68 | -36 | -2 | 2.96 |
| Gyrus temporalis medius | 21 | -60 | -38 | -4 | 2.42 |
| rechts | | | | | |
| Gyrus parahippokampalis | | 18 | -18 | -10 | 3.46 |
| Gyrus parahippokampalis | | 14 | -12 | -16 | 3.3 |
| Gyrus parahippokampalis | | 14 | -14 | -24 | 2.68 |

BA = Brodmann Areal, x,y,z = stereotaktische Koordinaten. Die Berechnung der Kontraste ist aus dem Text zu ersehen

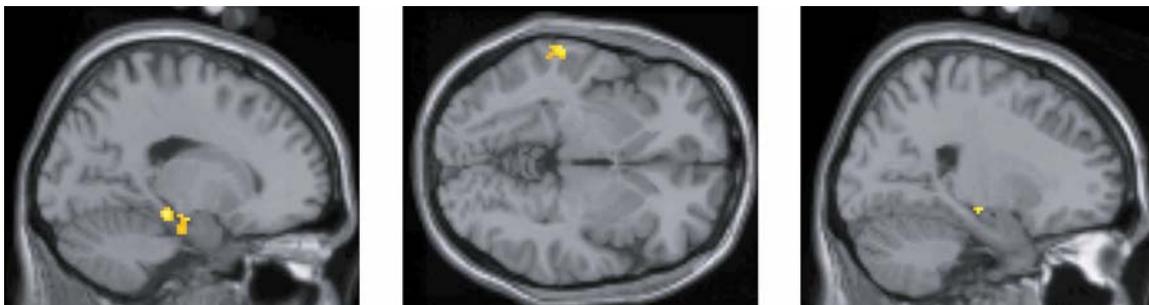


Abbildung 4: Aktivierte Regionen für Haupteffekt post > pre. Saggitaler Schnitt durch den linken Hippokampus, transversaler Schnitt durch den Gyrus temporalis medius, saggitaler Schnitt durch den rechten Hippokampus (von links nach rechts).

Haupteffekt prä < post in Korrelation zum Lernerfolg

Signifikante Aktivierungen zeigten sich entlang der linken Hippokampusachse und Gyrus fusiformis. Auf der rechten Seite wurden Aktivierungen im Gyrus parahippokampalis gefunden.

Die genaue Größe und statistischen Signifikanzen der Areale sind aus Tabelle 4 zu ersehen, die entsprechenden Projektionen auf die anatomischen Hintergrundbilder sind in Abbildung 5 dargestellt.

Tabelle 4: Aktivierte Regionen für Korrelation mit individueller Lernleistung für Haupteffekt post > pre

| Haupteffekt Post > Pre korreliert mit Lerneffizienz p=0.01 k=17 voxel, p=0.049 | | | | | |
|--|-----------|----------|----------|----------|----------------|
| links | BA | x | y | z | z-value |
| Hippokampus med | | -28 | -26 | -14 | 3.41 |
| Hippokampus ant. | | -26 | -18 | -20 | 2.73 |
| Hippokampus med.- post | | -24 | -30 | -2 | 2.44 |
| Gyrus fusiformis | 20 | -42 | -18 | -22 | 2.73 |
| Gyrus fusiformis | 20 | -42 | -20 | -14 | 2.72 |
| rechts | | | | | |
| Gyrus parahippokampalis | 35 | 18 | -34 | -12 | 3.21 |
| Gyrus parahippokampalis | 35 | 30 | -28 | -14 | 2.84 |

BA = Brodmann Areal, x,y,z = stereotaktische Koordinaten. Die Berechnung der Kontraste ist aus dem Text zu ersehen

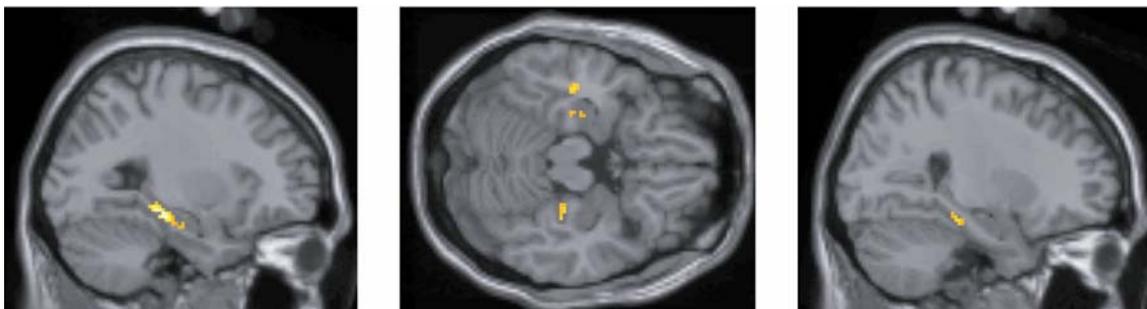


Abbildung 5: Aktivierte Regionen für die Korrelation des Haupteffekts mit der individuellen Lernleistung. Saggitalschnitt durch Hippokampus links, Transversalschnitt durch Hippokampi, Saggitalschnitt durch Hippokampus rechts (von links nach rechts).

Aktivierte Regionen für den Regressionskoeffizienten aus Hippokampus und temporalem Kortex

Im Vergleich des Haupteffekts Post > Pre wurden die schon oben dargestellten Aktivationspeaks in Hippokampus (Tailarach -20, -26, -10) und im Gyrus temporalis medius (Tailarach 21, -68, -36) gefunden.

Regionen, die einen statistisch signifikant ähnlichen Zeitverlauf während der Post Learning Sitzung aufwiesen sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Gemeinsam aktivierte Regionen für Regressionskoeffizienten aus Hippokampus und temporalem Kortex

| Gemeinsam aktivierte Regionen für Regressionskoeffizienten aus Hippokampus und temporalem Kortex p=0.01 k=12 voxel, p=0.050 | | | | | |
|--|-----------|----------|----------|----------|----------------|
| links | BA | x | y | z | z-value |
| Uncus | 36 | -30 | 0 | -32 | 4.39 |
| Gyrus parahippokampalis | 36 | -34 | -12 | -26 | 3.72 |
| Gyrus temporalis medius | 21 | -54 | -36 | -4 | 3.56 |
| Gyrus temporalis medius | 21 | -50 | 2 | -32 | 3.53 |
| Gyrus temporalis medius | 21 | -52 | -18 | -16 | 3.39 |
| Gyrus parahippokampalis | 36 | -26 | -32 | -12 | 3.31 |
| rechts | | | | | |
| Substantia Nigra | | 8 | -22 | -8 | 4.73 |
| Gyrus temporalis medius | 20 | 52 | -18 | -10 | 4.72 |
| Hippokampus (mittlerer Abschnitt) | | 32 | -24 | -14 | 4.5 |
| Gyrus temporalis inferius | 20 | 46 | -12 | -26 | 4.15 |
| Hippokampus anterior | | 38 | -6 | -24 | 4.11 |
| Gyrus temporalis medius | 21 | 44 | -32 | 0 | 3.77 |
| Gyrus parahippokampalis | 35 | 18 | -18 | -18 | 3.51 |
| BA = Brodmann Areal, x,y,z = stereotaktische Koordinaten. Die Berechnung der Kontraste ist aus dem Text zu ersehen | | | | | |

Diskussion:

Die demonstrierten Aktivierungen in Hippokampus und temporalen Kortex stehen in sehr guter Übereinstimmung mit der Literatur und entsprechen den Erwartungen. Dies gilt für den Haupteffekt Post > Prä und insbesondere für die Korrelation mit der individuellen Lernleistung. Dies wird im Folgenden ausgeführt.

Cerebrale Aktivität in der Ruhephase nach dem Lernen

Im direkten Vergleich der zwei untersuchten Ruhephasen (Prä-Lernen und Post-Lernen) findet sich in der Post-Lernen Phase eine signifikante Aktivierung in Hippokampus und temporalem Kortex. Georg Elias Müller postulierte schon im Jahr 1901 zusammen mit seinem Schüler Alfons Pilzecker in der Monographie mit dem Titel „Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis“ (Müller und Pilzecker 1900), dass das permanente Speichern von Wissensinhalten ein aktiver Prozess ist, für den Zeit benötigt wird, und von dem auch die Dauerhaftigkeit der Speicherung mitbestimmt wird.

Dieser Vorgang der zur permanenten Speicherung und dem dauerhaften Behalten von Wissen führt, wurde von ihnen als Konsolidierung bezeichnet und beginnt direkt im Anschluss an das Lernereignis. Bis dato ist die genaue Funktionsweise, der in diesem Zeitraum stattfindenden Vorgänge nicht im Detail geklärt, die hierzu existierenden Theorien fußen im Wesentlichen auf psychologischen Hypothesen in Form von plausibel erscheinenden Gedankenmodellen unterstützt von physiologischen Daten, bei denen im Anschluß an Lernvorgänge im Tierversuch disruptive Agentien (zumeist chemischer oder elektrischer Natur) appliziert wurden. Zu diesen soll im Folgenden in Bezug zu den gefundenen Ergebnissen Stellung genommen werden.

Die gefundene Aktivität im Bilde psychologischer Theorien

Zur Erläuterung der Geschehnisse auf der Ebene einzelner Neuronen beschreibt Hebb in seinem Buch „The organization of Behavior“ (Hebb 1949a) ein wesentliches Charakteristikum des Lernens im erwachsenen Gehirn. Nicht alles was der Erwachsene lernt ist neu für ihn, Lernen bedeutet oft, bestehende Begrifflichkeiten in neue Zusammenhänge zu bringen und in dieser Form abrufen zu können. Ein Gedicht auswendig zu lernen erfordert nicht in erster Linie sich den darin verwandten Wortschatz zu erarbeiten, sondern vielmehr das bekannte Vokabular in einem vorgegebenen Zusammenhang zu memorieren.

Learning at maturity concerns patterns and events whose parts at least are familiar and which already have a number of other associations. ... It means that the learning is not an association between totally unrelated processes.

(Hebb1949a), Seite 127.

Lernen erfordert die Ausbildung von Assoziationen sowie die Verstärkung bestehender Assoziationen. Häufig werden hierzu gedankliche Überleitungen und Eselsbrücken geformt. So sind die unrelatierten Nonsense Vokabeln *tab, ver, emp, gen*, usw. wesentlich schwerer erinnerbar als die semantisch komplizierteren Begriffe *Tabak, vergnügen, empfehlen, Genuss*, die immer noch schwieriger erinnerbar sind als z.B. der zumindest syntaktisch sinnvolle Satz: „Ich empfehle Tabakgenuss mit Vergnügen.“

Dass es leichter fällt semantisch sinnvolle und kohärente Inhalte zu behalten als unrelatierte Nonsense Vokabeln, dass vielmehr die Bedeutung selbst und nicht unbedingt der getreue Wortlaut erinnert wird, deutet darauf, dass eher der Gesamteindruck eines Ereignisses in eine Assoziationsspeicherung eingeht als die detaillierten sensorischen Eindrücke, die ihn ausmachen.

Diese Art des Lernens findet im reifen Gehirn normalerweise innerhalb weniger Wiederholungsdurchgänge statt und *„is not an establishing of new connections but a selective reinforcement of connections already capable of functioning.“*(Seite 132). Dieser Theorie folgend erregt beim Lernen verschiedener Begriffe der erste zu lernende Begriff eine kortikale Repräsentation A, ein weiterer eine Repräsentation B. Diese differenten Repräsentationen sind für Hebb nicht mit verschiedenen Kortexarealen oder funktionalen Neuronenverbänden gleichzusetzen, sondern bedeuten unterschiedliche Aktivierungszustände innerhalb eines Ensembles von Nervenzellen. Repräsentation A führt dementsprechend zu einem für A spezifischen Erregungszustand innerhalb eines nicht näher bestimmten Ensembles von Neuronen, entsprechendes gilt auch für B. Wurde bei früheren Lernerfahrungen bei der Aktivierung von A und B auch eine im aktuellen Kontext nicht aktivierte Repräsentation C aktiviert, so führt die Anregung von A oder B direkt zur aktivierten Folge A – C – B. Die Begriffe Blume und Baum werden direkt mit relatierten Begriffen z.B. Garten assoziiert. C dient als vermittelnde Brücke zwischen den Begriffen A und B. Waren A und B bisher nicht über eine gemeinsame kortikale Anregung verbunden, bestand in den Repräsentationen der Versuchsperson also keine Assoziation zwischen den Begriffen, kann diese zum Zeitpunkt des Lernens gebildet werden. Sinngemäß kann das Überlegen über die Verbindung der Begriffe, die beide im

Zustand der Angeregtheit verbleiben, zu einem Übergreifen im Randgebiet der Aktivierung auf eine bisher nicht direkt assoziierte Repräsentation C führen. Ab diesem Moment wird die Verbindung zwischen A und B über die Kette A – C – B wahrgenommen, die Versuchsperson erfährt „Einsicht“ in die Beziehung zwischen A und B. Bei späteren Anregungen der Repräsentationen für A und B wird auch C erleichtert mit angeregt (Hebb1949a), Seite 129-134.

Das Postulat dieses Vorgangs auf zellulärer Ebene ist als Hebbsche Regel in die Literatur eingegangen:

“When an axon of cell A is near enough to excite a cell B and repeatedly or persistently takes part in firing it, some growth process or metabolic change takes place in one or both cells such that A’s efficiency, as one of the cells firing B, is increased.”(Hebb1949c), Seite 62.

Auf der höheren Ebene, der Speicherung von Begriffen über Zeiträume von Minuten, soll dies geschehen durch sich wiederholende Folgen von Aktivierungsmustern z.B. für die schon oben genannten Repräsentationen für A, B und C. Dieses Wiederhallen bezeichnet er als „reverberation“, ein einzelnes Aktivierungsmuster als „phase cycle“, wiederhallende Aktivierungen als „conceptual series.“(Hebb1949b), Seite 142f. So können sich Aktivierungsmuster durch Verbindungen zwischen Nervenzellpopulation fortpflanzen. Erregungen, die zugehörige Begrifflichkeiten kodieren, bleiben über längere Zeit erhalten.

„To account for permanence, some structural change seems necessary, but a structural growth presumably would require an appreciable time. ... A reverberatory trace might cooperate with the structural change, and carry the memory until the growth change is made. ... The conception of a transient, unstable reverberating trace is therefore useful, if it is possible to suppose also that some more permanent structural change also reinforces it.“(Hebb1949c), Seite 62

Hierzu passend waren die schon von Müller und Pilzecker gemachten Beobachtungen, dass Versuchspersonen, die Silbenpaare auswendig zu lernen hatten, zwischen Trainingssitzungen von Silbenpaaren berichteten, die ihnen trotz des willentlichen Versuches nicht mehr an die eben gelernten Silbenpaare zu denken, immer wieder ins

Bewusstsein drängen. Diesen Vorgang bezeichneten Müller und Pilzecker als Perseveration. Perseverationstendenzen zeigten sich auch in den Versuchsprotokollen. So wurden Silben in einem Durchgang korrekt auf die zugehörige Hinweissilbe benannt, wohingegen die gleiche Silbe in späteren Durchgängen wiederholt auf andere Hinweissilben als Antwort gegeben wurde. Völlig unrelatierte Silben kamen im Vergleich selten vor.

Diese Fehlertendenz ist am stärksten in den ersten Minuten nach einem Lerndurchgang, nimmt mit der Zeit ab, so daß sie nach etwa einem Tag nicht mehr nachweisbar ist.

Diese Beobachtungen interpretierten Müller und Pilzecker als Ausdruck der zeitweiligen Aktivierung von Hirnstrukturen, die für die assoziative Gedächtnisarbeit des Einspeicherns von Silbenpaaren nötig ist und sprachen diesen Strukturen die Funktion eines Kurzzeitgedächtnisses zu.

Eine ähnliche Umschreibung dieses Vorgangs liefert zur gleichen Zeit Gerard in seinem Übersichtsartikel „Physiology and Psychiatry“ im American Journal of Psychiatry (1949):

„A message enters one neurone, crosses a synapse to a second, a third, a fourth, a fifth. But it need not end the series by leaving along an efferent neurone. The last elephant can take the tail of the first in its trunk; a fiber from the last neurone can return to the first, and the impulse recirculate in a neurone ring. Such a trapped impulse might circle indefinitely. With one sweep, the usual time limits have been overwhelmed, an impulse is no longer bound temporally to the stimulus that initiated it. Such reverberating activity need, in principle, never end; particular circuits might represent enduring memories, set up by experience and learning.”(Gerard 1949), Seite 170

Zusammenfassend erzeugt das Lernen in neuronalen Netzwerken für dieses Lernen typische Aktivierungsmuster, die nach dem Verblassen der sensorischen Afferenzen aufrecht erhalten werden, bis sie durch wiederhallende Aktivierungszyklen zu strukturellen Änderungen der Wichtung von Synapsen geführt haben und damit in einen Zustand der permanenten Speicherung überführt worden sind. Dies beschreibt die Hebbsche „dual trace theory of memory“ in einem psychologischen Erklärungsmodell und entspricht der in diesem Experiment gefundenen Aktivierung im Anschluss an den Lernvorgang. Hierzu

passend finden sich in der Literatur zahlreiche Arbeiten vor allem tierexperimenteller Art, die Hinweise auf die Aktivität und Bedeutung temporaler und midtemporaler Strukturen, hier vor allem des Hippokampus, in direkter zeitlicher Folge an das Lernereignis liefern:

Retrograde Amnesie Forschung

Mäuse, die von einer Plattform auf den Boden des Käfigs hinabsteigen und dort einen elektrischen Schlag erhalten, lernen dies zu vermeiden und bleiben auf der Plattform. Diese Art des Lernens bezeichnet man als passives Vermeidungslernen, das Paradigma dazu im englischen Sprachraum als „passive avoidance task.“

Dieser „passive avoidance task“ 1949 von Duncan eingeführt, (Duncan 1949) dient seither als Standardparadigma in tierexperimentellen Untersuchungen der Konsolidierungsfunktion des Gedächtnisses.

Das Ausmaß des Lernerfolges gemessen am Prozentsatz an Mäusen, die lernen nicht von der Plattform hinabzusteigen, ist abhängig von der Zahl der Lerndurchgänge und dem Zeitintervall das zwischen dem Lernen und der Testung des Lernerfolges liegt. Der Lernerfolg ist größer, wenn Mäuse mehreren Lerndurchgänge ausgesetzt werden.

Interessanterweise bleiben Mäuse häufiger auf der Plattform, wenn zwischen Training und Testung einige Zeit vergeht, d.h. der Lernerfolg steigt (McGaugh 1966) mit der Dauer des trainingsfreien Intervalls an. Werden Mäuse im Anschluss an den ersten Elektroschock einem weiteren ausgesetzt oder mit Narkosemitteln (Äther, Phenobarbital) behandelt, beobachtet man einen verringerten Lernerfolg im Vergleich zu unbehandelten Mäusen. Von der Stärke und Dauer des elektrischen Schlages, wie von der Tiefe und Wirksamkeit der Anästhesie abhängig, kann der Lernerfolg völlig unterbunden werden.

Diesen Effekt beobachtete man auch dann noch, wenn nach dem Training mehrere Stunden vergangen sind, die Mäuse erleiden durch die Nachbehandlung eine retrograde Amnesie für das Lernereignis.

„These observations indicate that the long-lasting trace of an experience is not completely fixed, consolidated and coded at the time of the experience. Consolidation requires time, and under at least some circumstances the processes of consolidation appear to be susceptible to a variety of influences – both facilitating and impairing – for several hours after the experience“ (McGaugh 1966), Seite 16.

Dass Versuchstiere bei jedem Lerndurchgang Zuwachs an Wissen zeigen, und in Testdurchgängen demonstriertes Wissen noch Stunden später durch Elektroschocks gelöscht werden kann, zeigt dass diese Leistung nicht vollständig und allein auf dem Langzeitgedächtnis beruhen kann.

If permanent memory traces consolidate slowly over time, then other processes must provide a temporary basis for memory while consolidation is occurring. (McGaugh 1966), ebenda.

Bis zum Jahr 1972 wurden eine Vielzahl von Studien veröffentlicht, die verschiedene Details des experimentellen Designs variierten. Es wurde die Auswirkung der Stärke, der Häufigkeit und der Dauer von Elektroschocks auf die Retentionsleistung von Fischen, Hühnern, Mäusen und Ratten untersucht. Es wurden die Auswirkungen verschiedener Anästhetika in unterschiedlichen Dosierungen erforscht. Auch Anflutungsgeschwindigkeiten und die Effekte der Medikamentengabe zu unterschiedlichen Zeitpunkten nach dem Lerndurchgang wurden erforscht. Direkte intrazerebrale Stimulationen erfolgten, elektrisch wie pharmakologisch, holozephal wie begrenzt auf bestimmte Hirnstrukturen. Pharmaka wurden identifiziert, deren Administration die Lernleistung verbessern konnte, noch Stunden nach dem eigentlichen Lernereignis. Negative Auswirkungen von Proteinsynthese Inhibitoren auf die Bildung von dauerhaftem Gedächtnis wurden nachgewiesen. Zunehmend wurden Hinweise gefunden, „*that the initial stages of memory storage may not require protein synthesis, but that later phases are dependent on this biochemical substrate.*“ (McGaugh und Herz 1972), Seite 58. Diese initialen Prozesse sind nur für einen begrenzten Zeitraum aktiv, sind empfindlich für Störungen, aber obligat für eine dauerhafte Speicherung, die erst im Anschluss erfolgt.

„The experimental findings ... suggest that there are at least two distinct stages in memory storage. The first stage involves the formation of a template of some sort that may provide a basis for the changes involved in the permanent storage of information. It is this stage of memory that is somehow susceptible to interference produced by ECS and other amnesic agents ... Clearly, most of the important problems in this area of research remain to be solved.“ (McGaugh und Herz 1972) Seite 59

Im Kapitel „Zeitverlauf der Konsolidierung“ wird genauer auf die Konsolidierungsprozesse auf zellulärer Ebene und Möglichkeiten der selektiven Inhibierung eingegangen, zunächst werden Belege Relevanz temporaler und midtemporaler Strukturen für das Lernen und insbesondere im Hinblick auf das Lernen episodischer Gedächtnisinhalte aufgeführt.

Die gefundene Aktivität und die räumliche Lokalisation

Temporaler Kortex

Die Bedeutung lateraler temporaler Areale als Ort der Speicherung für semantische Begrifflichkeiten ist durch Läsionsstudien (Gainotti 2000; Holdstock et al. 2002) bei Patienten mit erworbener Hirnschädigung und anschließend folgender Beeinträchtigungen belegt. Auch bei Patienten mit frontotemporaler Demenz und der nahe verwandten semantischen Demenz finden sich neurodegenerative Abbauprozesse im lateralen temporalen Kortex, die sich klinisch mit Wortfindungsschwierigkeiten und Schwächen in Sprachproduktion und –verständnis manifestieren (Rosen et al. 2002; Van Swieten 2001). Auch in Bildgebungsstudien (Mayes und Montaldi 2001) mittels funktioneller Kernspintomographie und Positronen Emissions Tomographie ist die Bedeutung temporaler kortikaler Areale bei lexikalischen Entscheidungsaufgaben und dem Neulernen und Abruf semantischen Materials demonstriert worden. In einer PET Studie (Devlin et al. 2002), die Unterschiede in der Speicherung von Begriffen für belebte und unbelebte Dinge untersucht hat, wurden linksseitige Aktivierungen im Gyrus temporalis medius beim Abruf unbelebter Gegenstände gefunden, die in guter Übereinstimmung mit den demonstrierten Resultaten dieser Studie stehen.

Midtemporale Strukturen

In der bildgebenden Forschung ist die vorliegende Arbeit die erste, die die Bedeutung midtemporaler Strukturen für Konsolidierungsprozesse zum Inhalt hat. Entsprechend fehlen Referenzen. Die nachfolgende Darstellung soll in mehr oder minder indirekter Form Belege aus bildgebenden Arbeiten liefern, die die Bedeutung medio-temporaler Gebiete für episodische Gedächtnisleistung belegt. Als Übersichtsarbeit sei das Werk von Cabeza und Nyberg (Cabeza und Nyberg 2000) empfohlen.

Enkodierung

Für die Enkodierung kann zusammenfassend konstatiert werden, dass episodische Gedächtnisleistungen grundsätzlich mittels fünf verschiedener experimenteller Ansätze untersucht wurden, mit denen konsistent Aktivierungen in midtemporalen Regionen nachzuweisen waren.

a) Vergleich von Aktivationsbedingung – Ruhebedingung

Der einfachste ist der Vergleich einer aktiven Bedingung, also des Enkodierens, mit einer Ruhebedingung, in der der Proband keine Aufgabe hat und nichts tut. Ein Hauptnachteil des genannten Experimentaldesigns ist die Tatsache, dass das Gehirn niemals vollkommen untätig ist und Aktivierungen, die man findet neuropsychologisch nur schwer eindeutig zu interpretieren sind.

Aktivierungen midtemporaler Strukturen mittels dieses Ansatzes wurden gezeigt für das Enkodieren visueller Muster (Roland und Gulyas 1995) und von Gesichtern (Kapur et al. 1995) im Vergleich zu einer Ruhebedingung.

b) Vergleichen prozeduraler Vorgehensweisen

Ein zweiter Ansatz versucht bei konstantem Stimulusmaterial die Aufgabe zu variieren und so auf prozeduralem Niveau die Hirnaktivität bei episodischen Gedächtnisaufgaben zu vergleichen mit jener bei z.B. lexikalischen Entscheidungsaufgaben. So führt das Erklären der Bedeutung eines Begriffes zu einer tieferen Verarbeitung der Bedeutung und damit einhergehend zu einer besseren Lernleistung für den Begriff als ein einfaches Vergleichen z.B. der Stimulusgröße, die sich auch in der nachweisbaren Hirnaktivierung wieder findet. Mit dieser Art prozeduraler Vergleiche konnten bildgebend Enkodierungsprozesse in midtemporalen Strukturen nachgewiesen werden bei tiefen (semantischen)

Enkodierungsaufgaben im Vergleich zu einfachen nichtsemantischen für Worte (Vandenberghe et al. 1996; Wagner et al. 1998) sowie für Strichzeichnungen (Henke et al. 1997; Vandenberghe et al. 1996).

Ein weiterer prozeduraler Ansatz ist intentionales Lernen (also eine intensive Bearbeitung des Materials zur späteren Wiedergabe) mit einfachem Betrachten zu vergleichen. Wieder konnten hippokampale Beteiligungen gezeigt werden beim Lernen von Worten (Kapur et al. 1996; Kelley et al. 1998), von Gesichtern (Haxby et al. 1996; Kelley et al. 1998) und von Figuren im dreidimensionalen Raum (Schacter et al. 1995).

c) Vergleich unterschiedlicher Stimuli bei gleicher Aufgabe

Ein dritter Ansatz, Enkodierungsprozesse bildgebend zu untersuchen basiert auf dem Vergleich von neuronalen Aktivierungen auf unterschiedliche Stimuli. Dabei wird die gestellte Aufgabe konstant gehalten und nur das Stimulusmaterial variiert. So wurden stärkere midtemporale Aktivierungen demonstriert beim Betrachten von sinnvollen im Vergleich zu sinnlosen Handlungen (einmal mit der Instruktion die gesehenen Handlungen später wieder zu erkennen oder diese nachfolgend selbst zu imitieren) (Decety et al. 1997). In Abwandlung der Aktivierungs- Ruhebedingungsvergleiche wurden Enkodierungsprozesse untersucht im Vergleich einer aktiven Bedingung zu einer Kontrollbedingung, in der für die visuelle Stimulation weißes Rauschen oder sinnlose Schriftsätze benutzt, oder einfach verlangt wurde, ein Fixationskreuz zu betrachten. Midtemporale Aktivierungen konnten gezeigt werden für verbales Material (Kelley et al. 1998; Martin et al. 1997; Price et al. 1994; Wagner et al. 1998), für sinnlose Worte (Martin et al. 1997), für sinnvolle Zeichnungen (Kelley et al. 1998; Martin et al. 1997; Wiggs et al. 1999), sinnlose Zeichnungen (Martin et al. 1996; Martin et al. 1997) und für Gesichter (Kelley et al. 1998). Häufig sind die gefundenen Aktivierungen asymmetrisch lokalisiert mit Bevorzugung linksseitiger Aktivierungen für verbales Material (Kelley et al. 1998; Martin et al. 1997) und rechtsseitiger Lateralisierungen für die Enkodierung sprachfreien Materials wie Gesichter (Kelley et al. 1998) und nicht benennbarer Objekte (Martin et al. 1996).

d) Vergleich von Lernwiederholungen

Midtemporale Aktivierungen konnten auch gezeigt werden beim Vergleich früher Lerndurchgänge mit späteren. Die darunter liegende Idee ist, dass bei der ersten Präsentation der Stimuli alles neu für den Probanden ist und die Neuigkeit mit wiederholter Präsentation abnimmt. Entsprechend muss zu Beginn der Lerndurchgänge wesentlich mehr enkodiert werden als bei späteren Durchgängen. Vorteil dieser Untersuchungsmethode ist, dass sowohl das Stimulusmaterial als auch die Enkodierungsaufgabe konstant gehalten werden kann. Jedoch können mit diesem Ansatz nicht ausschließlich Aspekte der Enkodierung untersucht werden, da unterschiedliche neuronale Aktivierungen zu verschiedenen Lernzeitpunkten nicht zwangsläufig nur das Ausmaß der Enkodierung wiedergeben, sondern sich vermischen mit Leistungen des Wiedererkennens der mittlerweile schon teilweise gelernten Stimuli, die auch über midtemporale Strukturen erbracht werden. Studien, die sich dieses Ansatzes bedienen, haben die Enkodierung szenischer Ereignisse (Gabrieli et al. 1997; Stern et al. 1996; Tulving et al. 1996), von Wörtern (Kopelman et al. 1998) und Wortpaaren (Dolan und Fletcher 1997),

Assoziationen zwischen Objekten und dazugehörigen Bezeichnungen (Rombouts et al. 1997), sowie figurale Stimuli (Gron et al. 2001) untersucht und dabei Aktivierungen midtemporalen Strukturen gefunden. Wieder wurden linksseitige Aktivierungen insbesondere bei verbalem Material gezeigt.

e) Korrelation der neuronalen Aktivität beim Lernen mit nachfolgendem Erinnerungsvermögen

Sowohl Studien innerhalb (Fernandez et al. 1998; Fernandez et al. 1999; Brewer et al. 1998; Wagner et al. 1998), wie auch zwischen (Cahill et al. 1996; Alkire et al. 1998) Versuchspersonen konnten zeigen, dass stärkere midtemporale Aktivierungen während des Lernens assoziiert sind mit besserer Wiedergabeleistung. Die Untersuchung der Korrelation neuronaler Aktivierung während des Lernens mit der nachfolgenden Wiedergabeleistung hat zwei wesentliche Vorteile: Erstens erlaubt sie sowohl die Enkodierungsaufgabe, wie auch das Stimulusmaterial konstant zu halten, zweitens gestattet der direkte Zusammenhang zwischen Ausmaß der Aktivierungen und Lernleistung eine operationalisierte Untersuchung der episodischen Enkodierung.

Untersuchungen, die sich dieser Methodik bedienen konnten midtemporale Aktivierungen zeigen beim Lernen von Worten (Alkire et al. 1998; Fernandez et al. 1998; Fernandez et al. 1999) sowie beim Betrachten von Filmen (Cahill et al. 1996; Hamann et al. 1999). Mit Hilfe der späteren Bewertung und Einbeziehung des Lernerfolgs in die Analyse war es auch möglich midtemporale Beteiligungen bei der Enkodierung einzelner Filmszenen (Brewer et al. 1998) und einzelner Worte (Wagner et al. 1998) ereigniskorreliert nachzuweisen.

Abruf

Die Untersuchung des Abrufs von Gedächtnisinhalten mittels funktioneller bildgebender Verfahren gestaltet sich aufgrund verschiedener Sachverhalte schwieriger als die Untersuchung der Einspeicherung. Die kontrollierte Untersuchung des freien Abrufs ist sehr schwer, da verschiedene Versuchspersonen dazu neigen unterschiedlich viele Begriffe zu erinnern und diese in ungleichen Geschwindigkeiten wiederzugeben. Aufgrund dieser Verschiedenheiten fällt auch das Design einer passenden Kontrollbedingung sehr schwer. Freie verbale Äußerungen stellen insbesondere für funktionelle kernspintomographische Untersuchungen ein großes Problem aufgrund von Bewegungsartefakten dar. Mit Ausnahme eines Ansatzes, bei dem der freie Abruf durch ein spezielles sprachfreies Paradigma (Gron et al. 2002; Gron et al. 2001) realisiert wurde, haben sich Studien der

Wiedergabe episodischer Gedächtnisinhalte auf Experimente konzentriert, bei denen ein gesteuerter Abruf auf einen Hinweisreiz (cued recall) erfolgte oder Versuchspersonen Stimuli als neu oder bekannt wieder erkennen sollten.

a) Vergleich von Aktivationsbedingung – Ruhebedingung

Aktivierungen midtemporaler Strukturen mittels dieses Ansatzes wurden gezeigt für den Abruf visueller Muster (Roland und Gulyas 1995) und von Gesichtern (Kapur et al. 1995). Des Weiteren wurden hippokampale Beteiligungen nachgewiesen beim Abruf von räumlicher Information (Ghaem et al. 1997) und dem Wiedergeben von Worten (Grasby et al. 1993).

b) Vergleich prozeduraler Vorgehensweisen

Bei Studiendesigns dieser Art wurden neuronale Aktivierungen bei episodischen Abrufaufgaben (cued recall oder Wiedererkennung) mit zumeist semantischem Abruf verglichen. So haben zum Beispiel einige Studien Wortstämme mit drei Buchstaben präsentiert und verlangt diese zu vervollständigen. In der episodischen Gedächtnisbedingung bestanden diese aus vorher gelernten Begriffen (z.B. BAU -> BAUSTELLE) in der Kontrollbedingung sollten andere, vorher nicht gelernte Wortstämme zum ersten Wort vervollständigt werden, das den Versuchspersonen in den Sinn kam. Midtemporale Aktivierungen konnten nachgewiesen werden beim Wiedergeben episodischer Gedächtnisinhalte im Vergleich zu entsprechenden nichtepisodischen (lexikalischen oder semantischen) Abrufaufgaben für verbales Material (Blaxton et al. 1996; Schacter et al. 1996; Schacter et al. 1997a; Squire et al. 1992), wie auch beim Vergleich von Abruf zum Betrachten von Figuren (Schacter et al. 1995; Schacter et al. 1997b) und spatialem Material (Maguire et al. 1996).

c) Vergleich unterschiedlicher Bekanntheit der Gedächtnisinhalte

Dieser Ansatz hält über alle Versuchsbedingungen die Aufgabe konstant, nämlich episodische Gedächtnisinhalte abzurufen, und variiert den Grad der Neuigkeit und Bekanntheit der Stimuli. So wurde die neuronale Aktivierung beim Abruf bekannter im Vergleich zu weniger bekannten oder neuen Stimuli untersucht. Stärkere Midtemporale Aktivierungen gingen einher mit besserer Leistung in der Wiedergabe von Worten (Schacter et al. 1996; Rugg et al. 1997) und beim Abruf älterer, also besser gelernter Items, im Vergleich zu neueren. Dieser Effekt konnte für verbales (Fujii et al. 1997; Gabrieli et al.

1997; Nyberg et al. 1995), figurales (Gron et al. 2001; Gabrieli et al. 1997; Schacter et al. 1995; Schacter et al. 1997b) und spatiales (Maguire et al. 1998) Material belegt werden.

d) Korrelation der neuronalen Aktivität mit Erinnerungsleistung

Neuronale Aktivierungen können mit der Erinnerungsleistung beim Abruf episodischer Gedächtnisinhalte korreliert werden innerhalb eines Subjekts, zwischen Versuchspersonen oder auch für einzelne Abrufereignisse. Mediotemporale Aktivierungen wurden gezeigt für die Korrelation der Genauigkeit des episodischen Abrufs von verbalem Material (Nyberg et al. 1996) mit der neuronalen Aktivität, wie auch für die subjektive Einschätzung der Versuchspersonen in Bezug auf die Richtigkeit der Antwort (Henson et al. 1999a).

Zusammenfassung

Die Beteiligung midtemporaler und temporal kortikaler Strukturen an der Enkodierung und dem Abruf episodischer Gedächtnisinhalte ist weitreichend belegt. Eine gewisse Seitendifferenzierung scheint es insbesondere für verbales Material zugunsten einer Lateralisierung zur linken Seite zu geben.

Zeitverlauf der Konsolidierung

Seit Patient H.M.(Scoville und Milner 1957) und der Formulierung des klassischen Konsolidierungsmodells (Squire et al.1984) durch Squire bezeichnet der Begriff Konsolidierung die Festigung neuer Gedächtnisinhalte und beinhaltet die Konnotation, dass dieser Vorgang über Monate und Jahre geht, sicherlich aber nicht innerhalb einiger Minuten geschieht. Moscovitch hat diesen frühen Prozess, der direkt nach dem Kontakt mit der zu erlernenden Begrifflichkeit in Gang kommt als Kohäsion (Moscovitch 1995) bezeichnet. Eichenbaum differenziert einen frühen und späten Prozess:

„The term consolidation has been used in two ways in the memory literature. These two conceptions differ both in the presumed mechanisms that mediate consolidation and in the time scale of the relevant events. This difference has led to the view that there are two aspects of, or two kinds of consolidation, one that involves a fixation of memory within in synapses over a period of minutes or hours, and another that involves a reorganization of memories that occurs over weeks to years..” (Eichenbaum2002), Seite 285.

Die Beteiligung hippokampaler Strukturen nicht nur bei Lernen und Abruf, sondern auch direkt nach dem Lernen ist vor allem im Tierexperiment untersucht worden. Aus Arbeiten zum Zeitverlauf von biochemischen Ereignissen innerhalb des Hippokampus beim passiven Vermeidungslernen von Mäusen ist bekannt, dass die lokale Applikation von 8-Br-Guanosinmonophosphat, Analogon des zyklischen Guanosinmonophosphats (cGMP; eines intrazellulären second messengers) in die CA1-Region des Hippokampus zu einer Verbesserung der Lernleistung führt (Bernabeu et al. 1996) – allerdings nur direkt nach dem Lernvorgang. Schon 30 Minuten später ist dieser Effekt nicht mehr nachweisbar. Gleiches gilt für S-Nitroso-N-aminopenicillin, das Stickoxid (NO) Moleküle als kurzwirksame Botenstoffe freisetzt (Bernabeu et al. 1995a), sowie für den Plättchen aktivierenden Faktor (PAF) (Izquierdo et al. 1995) und Kohlenmonoxid (CO) (Bernabeu et al. 1995b).

Den entgegengesetzten Effekt hat der Guanylcyclase Inhibitor LY83583; in die CA1 Region direkt nach dem Lernen, aber nicht später als 30 Minuten danach, appliziert wirkt er amnestisch (Bernabeu et al. 1997b), ebenso wie die Applikation von Stickoxid Synthese Inhibitoren (Bernabeu et al. 1995a), Antagonisten des Plättchen aktivierenden Faktors (Izquierdo et al. 1995) und Hemmstoffe der Häm Oxygenase (Bernabeu et al. 1995b), des Enzyms, das für die Produktion von CO verantwortlich zeichnet.

Die Freisetzung der beschriebenen kurzwirksamen Mediatoren innerhalb des Hippokampus geht einher mit der Aktivierung von N-methyl-D-Aspartat- (NMDA), α -Amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol-Propionsäure- (AMPA) und metabotroper Glutamat Rezeptoren, sowie der Synthese von NMDA1 (Untereinheit des NMDA-Rezeptors) und GluR1 (Untereinheit des AMPA-Rezeptors) (Bernabeu et al. 1997b; Bernabeu et al. 1997a). Nachfolgend kommt es zur sequentiellen Aktivierung der Proteinkinase G (PKG) (Zhuo et al. 1994), der CaMKII Kaskade (Reymann 1993) und Proteinkinase C (PKC) (Bliss und Collingridge 1993), nach drei bis vier Stunden folgt die Proteinkinase A (PKA). Die genannten Enzymsysteme sind maßgeblich für die Verfestigung des Lernereignisses, ihre Blockade durch Antagonisten und Hemmstoffe führt zur Verminderung des Lernerfolgs bis hin zur Amnesie für das Ereignis. In Untersuchungen der Langzeitpotenzierung (LTP) als Folge von salvenhaften elektrischen Reizungen des Hippokampus führt die Störung der genannten Enzymsysteme zu einer Verminderung der elektrischen Aktivität bis zu ihrem Ausbleiben.

„The biochemical changes seen in the hippocampus after inhibitory avoidance learning are very large: 20 – 120%

increases of the activity of enzymes such as NO synthase, heme oxygenase, PKG, PKA, PKC, or CaMKII, several fold increases of cGMP und cAMP, 40 – 80% increases in CREB-P, 20 – 80% increases in AMPA binding or in the amount of measurable GluR1 or NMDA... . This precludes any idea that they may be synapse specific; they are instead, cellular changes seen over the whole hippocampus or entire subregions of the hippocampus. ” (Izquierdo und Medina 1997), Seite 304.

Derartig starke Änderungen des Aktivitätsniveaus metabolischer Prozesse erfordern einen erhöhten Energie- und Sauerstoffverbrauch, die sich in der Versorgung der Zelle durch einen erhöhten Blutfluss widerspiegelt (Rother et al. 2002; Hess et al. 2000).

Zusammenfassung

Im Anschluss an einen Lernvorgang kommt es innerhalb midtemporaler Strukturen zu ausgedehnten Änderungen der metabolischen Aktivität. Diese führen zu einer Steigerung der Blutversorgung in den betroffenen Regionen, die mittels der fMRT nachgewiesen werden konnte. Die im Rahmen dieser Studie gefundenen Aktivierungen midtemporaler und temporaler kortikaler Strukturen entsprechen auf dem funktionellen Niveau der Konsolidierung des gelernten verbalen Materials. Die demonstrierte linksseitige, ausschließlich auf den Hippokampus beschränkte, Aktivierung für die direkte Korrelation der neuronalen Aktivität mit der Lernleistung belegt die herausragende Bedeutung, die dieser Struktur für die Verfestigung gelernter verbaler Inhalte zukommt. Die Konsolidierung der Wissensinhalte erfolgt im Anschluss an die Lernaufgabe in Form eines automatisierten Prozesses ohne Beteiligung des Bewusstseins.

Eine mögliche Interpretation dieser Ergebnisse für den Alltag des Lernenden ist, dass die Konzentrationsfähigkeit solange aufrechterhalten werden kann, bis das funktionelle System midtemporaler und kortikaler Strukturen an der Grenze ihres Aufnahmevermögens angekommen ist, nachfolgend bringt es nichts mehr weitere Lerninhalte zuzuführen, bis nicht das gelernte Wissen einem Konsolidierungsprozess unterzogen wurde. Man kann dem Lernenden guten Gewissens empfehlen nicht acht Stunden am Stück zu lernen, sondern zwischendurch (und zwar regelmäßig) Pausen einzulegen oder durchaus auch ein kleines Schläfchen. Letztendlich wendet er sich durch solches Verhalten nicht von seiner Lernaufgabe ab, sondern im Gegenteil, er lernt im Schlaf oder wie es der Volksmund ausdrückt: „Den Seinen gibt’s der Herr im Schlaf“.

Summary

Subsequent to learning midtemporal structures exhibit marked metabolic changes which lead to an increase in regional blood flow within these structures that could be detected via fmri (functional magnetic resonance imaging). The here depicted activations of midtemporal and temporal cortical activations correspond to the functional correlative of memory consolidation of newly learned verbal material. The here demonstrated activation for the direct correlation between regional blood flow change and learning success, that was limited to the left hippocampus, demonstrates the prominent position this structure plays in the consolidation of newly learned verbal material. The consolidation of newly learned verbal material is an automated process, that does not need any conscious involvement.

One possible interpretation of these results is to regard the functional system of midtemporal and temporal cortical structures as a container of limited size that is able to take up new information only until a certain level is reached, consecutively it needs a process of consolidation. For everyday use one should encourage learners not to study several hours in series but instead instruct them to integrate short breaks at regular intervals into their learning schedule maybe even a short nap.

Literaturverzeichnis

1. Alkire, M.T., Haier, R.J., Fallon, J.H., Cahill, L.: Hippocampal, but not amygdala, activity at encoding correlates with long-term, free recall of nonemotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95: 14506-14510 (1998)
2. Bartus, R.T., Dean, R.L., Beer, B., Lippa, A.S.: The cholinergic hypothesis of geriatric memory dysfunction. *Science* 217: 408-414 (1982)
3. Berman, R.F.: Electrical brain stimulation used to study mechanisms and models of memory. In: Martinez, J. L., Kesner, R. P. (Hrsg) *Learning and Memory: A Biological View*, 2. Aufl, Academic Press, San Diego, S. 409-438 (1991)
4. Bernabeu, R., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, J.H.: Involvement of hippocampal AMPA glutamate receptor changes and the cAMP/protein kinase A/CREB-P signalling pathway in memory consolidation of an avoidance task in rats. *Braz J Med Biol Res* 30: 961-965 (1997a)
5. Bernabeu, R., de Stein, M.L., Fin, C., Izquierdo, I., Medina, J.H.: Role of hippocampal NO in the acquisition and consolidation of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport* 6: 1498-1500 (1995a)
6. Bernabeu, R., Princ, F., de Stein, M.L., Fin, C., Juknat, A.A., Batile, A., Izquierdo, I., Medina, J.H.: Evidence for the involvement of hippocampal CO production in the acquisition and consolidation of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport* 6: 516-518 (1995b)
7. Bernabeu, R., Schmitz, P., Faillace, M.P., Izquierdo, I., Medina, J.H.: Hippocampal cGMP and cAMP are differentially involved in memory processing of inhibitory avoidance learning. *Neuroreport* 7: 585-588 (1996)
8. Bernabeu, R., Schroder, N., Quevedo, J., Cammarota, M., Izquierdo, I., Medina, J.H.: Further evidence for the involvement of a hippocampal cGMP/cGMP-dependent protein kinase cascade in memory consolidation. *Neuroreport* 8: 2221-2224 (1997b)
9. Blaxton, T.A., Bookheimer, S.Y., Zeffiro, T.A., Figlozzi, C.M., Gaillard, W.D., Theodore, W.H.: Functional mapping of human memory using PET: comparisons of conceptual and perceptual tasks. *Can J Exp Psychol* 50: 42-56 (1996)
10. Bliss, T.V. und Collingridge, G.L.: A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature* 361: 31-39 (1993)
11. Bolhuis, J.J., Stewart, C.A., Forrest, E.M.: Retrograde amnesia and memory reactivation in rats with ibotenate lesions to the hippocampus or subiculum. *Q J Exp Psychol B* 47: 129-150 (1994)
12. Brewer, J.B., Zhao, Z., Desmond, J.E., Glover, G.H., Gabrieli, J.D.: Making memories: brain activity that predicts how well visual experience will be remembered. *Science* 281: 1185-1187 (1998)

13. Cabeza, R. und Nyberg, L.: Imaging cognition II: An empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J Cogn Neurosci* 12: 1-47 (2000)
14. Cahill, L., Haier, R.J., Fallon, J., Alkire, M.T., Tang, C., Keator, D., Wu, J., McGaugh, J.L.: Amygdala activity at encoding correlated with long-term, free recall of emotional information. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8016-8021 (1996)
15. Cermak, L.S. und O'Connor, M.: The anterograde and retrograde retrieval ability of a patient with amnesia due to encephalitis. *Neuropsychologia* 21: 213-234 (1983)
16. Cho, Y.H., Kesner, R.P., Brodale, S.: Retrograde and anterograde amnesia for spatial discrimination in rats: role of hippocampus, entorhinal cortex, and parietal cortex. *Psychobiology* 23: 185-194 (1995)
17. Cohen, N.J. und Squire, L.R.: Retrograde amnesia and remote memory impairment. *Neuropsychologia* 19: 337-356 (1981)
18. Collerton, D.: Cholinergic function and intellectual decline in Alzheimer's disease. *Neuroscience* 19: 1-28 (1986)
19. Decety, J., Grezes, J., Costes, N., Perani, D., Jeannerod, M., Procyk, E., Grassi, F., Fazio, F.: Brain activity during observation of actions. Influence of action content and subject's strategy. *Brain* 120: 1763-1777 (1997)
20. Destrède, C., Gauthier, M., Sif, J.: Sequential intervention of different limbic structures in memory processes. In: Will, B. E., Schmitt, P., Dalrymple-Alford, J. C. (Hrsg) *Brain Plasticity, Learning and Memory*, Plenum, New York, S. 183-192 (1985)
21. Devlin, J.T., Moore, C.J., Mummery, C.J., Gorno-Tempini, M.L., Phillips, J.A., Noppeney, U., Frackowiak, R.S., Friston, K.J., Price, C.J.: Anatomic constraints on cognitive theories of category specificity. *Neuroimage* 15: 675-685 (2002)
22. Dolan, R.J. und Fletcher, P.C.: Dissociating prefrontal and hippocampal function in episodic memory encoding. *Nature* 388: 582-585 (1997)
23. Duncan, C.P.: The retroactive effect of electroshock on learning. *J Comp Physiol Psychol* 42: 32-44 (1949)
24. Eichenbaum, H.: Two Distinct Stages of Memory Consolidation. In: *The cognitive neuroscience of memory*, Oxford University Press, Inc., New York, S. 285-310 (2002)
25. Fernandez, G., Brewer, J.B., Zhao, Z., Glover, G.H., Gabrieli, J.D.: Level of sustained entorhinal activity at study correlates with subsequent cued-recall performance: a functional magnetic resonance imaging study with high acquisition rate. *Hippocampus* 9: 35-44 (1999)
26. Fernandez, G., Weyerts, H., Schrader-Bolsche, M., Tendolkar, I., Smid, H.G., Tempelmann, C., Hinrichs, H., Scheich, H., Elger, C.E., Mangun, G.R., Heinze, H.J.: Successful verbal encoding into episodic memory engages the posterior hippocampus: a parametrically analyzed functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 18: 1841-1847 (1998)

27. Fujii, T., Okuda, J., Kawashima, R., Yamadori, A., Fukatsu, R., Suzuki, K., Ito, M., Goto, R., Fukuda, H.: Different roles of the left and right parahippocampal regions in verbal recognition: a PET study. *Neuroreport* 8: 1113-1117 (1997)
28. Gabrieli, J.D., Brewer, J.B., Desmond, J.E., Glover, G.H.: Separate neural bases of two fundamental memory processes in the human medial temporal lobe. *Science* 276: 264-266 (1997)
29. Gaffan, D.: Additive effects of forgetting and fornix transection in the temporal gradient of retrograde amnesia. *Neuropsychologia* 31: 1055-1066 (1993)
30. Gainotti, G.: What the locus of brain lesion tells us about the nature of the cognitive defect underlying category-specific disorders: a review. *Cortex* 36: 539-559 (2000)
31. Gerard, R.W.: Physiology and Psychiatry. *Am J Psychiatry* 106: 161-173 (1949)
32. Ghaem, O., Mellet, E., Crivello, F., Tzourio, N., Mazoyer, B., Berthoz, A., Denis, M.: Mental navigation along memorized routes activates the hippocampus, precuneus, and insula. *Neuroreport* 8: 739-744 (1997)
33. Grasby, P.M., Frith, C.D., Friston, K., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J.: Activation of the human hippocampal formation during auditory-verbal long-term memory function. *Neurosci Lett* 163: 185-188 (1993)
34. Gron, G., Bittner, D., Schmitz, B., Wunderlich, A.P., Riepe, M.W.: Subjective memory complaints: objective neural markers in patients with Alzheimer's disease and major depressive disorder. *Ann Neurol* 51: 491-498 (2002)
35. Gron, G., Bittner, D., Schmitz, B., Wunderlich, A.P., Tomczak, R., Riepe, M.W.: Hippocampal activations during repetitive learning and recall of geometric patterns. *Learn Mem* 8: 336-345 (2001)
36. Hamann, S.B., Ely, T.D., Grafton, S.T., Kilts, C.D.: Amygdala activity related to enhanced memory for pleasant and aversive stimuli. *Nat Neurosci* 2: 289-293 (1999)
37. Haxby, J.V., Ungerleider, L.G., Horwitz, B., Maisog, J.M., Rapoport, S.I., Grady, C.L.: Face encoding and recognition in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 922-927 (1996)
38. Hebb, D.O.: Development of the Learning Capacity. In: *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, John Wiley and Sons, New York, S. 107-139 (1949a)
39. Hebb, D.O.: Higher and Lower Processes Related to Learning. In: *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, John Wiley and Sons, New York, S. 140-170 (1949b)
40. Hebb, D.O.: The first stage of perception: Growth of the assembly. In: *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*, John Wiley and Sons, New York, S. 60-74 (1949c)

41. Henke, K., Buck, A., Weber, B., Wieser, H.G.: Human hippocampus establishes associations in memory. *Hippocampus* 7: 249-256 (1997)
42. Henson, R.N., Rugg, M.D., Shallice, T., Josephs, O., Dolan, R.J.: Recollection and familiarity in recognition memory: an event-related functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci* 19: 3962-3972 (1999a)
43. Henson, R.N.A., Buechel, C., Josephs, O., Friston, K.: The slice-timing problem in event-related fMRI. *Neuroimage* 9: 125 (1999b)
44. Hess, A., Stiller, D., Kaulisch, T., Heil, P., Scheich, H.: New insights into the hemodynamic blood oxygenation level-dependent response through combination of functional magnetic resonance imaging and optical recording in gerbil barrel cortex. *J Neurosci* 20: 3328-3338 (2000)
45. Holdstock, J.S., Mayes, A.R., Isaac, C.L., Gong, Q., Roberts, N.: Differential involvement of the hippocampus and temporal lobe cortices in rapid and slow learning of new semantic information. *Neuropsychologia* 40: 748-768 (2002)
46. Insausti, R., Amaral, D.G., Cowan, W.M.: The entorhinal cortex of the monkey: II. Cortical afferents. *J Comp Neurol* 264: 356-395 (1987)
47. Izquierdo, I.: Endogenous state dependency: memory depends on the relation between the neurohumoral and hormonal states present after training and at the time of testing. In: Lynch, G., McGaugh, J. L., Weinberger, N. M. (Hrsg) *Neurobiology Learning Memory*, Guilford Press, New York, S. 333-350 (1984)
48. Izquierdo, I., Fin, C., Schmitz, P.K., Da Silva, R.C., Jerusalinsky, D., Quillfeldt, J.A., Ferreira, M.B., Medina, J.H., Bazan, N.G.: Memory enhancement by intrahippocampal, intraamygdala, or intraentorhinal infusion of platelet-activating factor measured in an inhibitory avoidance task. *Proc Natl Acad Sci U S A* 92: 5047-5051 (1995)
49. Izquierdo, I. und McGaugh, J.L.: Retention impairment by post-training epinephrine: role of state dependency and of endogenous opiod mechanisms. *Behav Neurosci* 101: 778-781 (1987)
50. Izquierdo, I. und Medina, J.H.: Memory formation: the sequence of biochemical events in the hippocampus and its connection to activity in other brain structures. *Neurobiol Learn Mem* 68: 285-316 (1997)
51. Kapur, N., Friston, K.J., Young, A., Frith, C.D., Frackowiak, R.S.: Activation of human hippocampal formation during memory for faces: a PET study. *Cortex* 31: 99-108 (1995)
52. Kapur, S., Tulving, E., Cabeza, R., McIntosh, A.R., Houle, S., Craik, F.I.: The neural correlates of intentional learning of verbal materials: a PET study in humans. *Brain Res Cogn Brain Res* 4: 243-249 (1996)
53. Kartsounis, L.D., Rudge, P., Stevens, J.M.: Bilateral lesions of CA1 and CA2 fields of the hippocampus are sufficient to cause a severe amnesic syndrome in humans. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 59: 95-98 (1995)

54. Kelley, W.M., Miezin, F.M., McDermott, K.B., Buckner, R.L., Raichle, M.E., Cohen, N.J., Ollinger, J.M., Akbudak, E., Conturo, T.E., Snyder, A.Z., Petersen, S.E.: Hemispheric specialization in human dorsal frontal cortex and medial temporal lobe for verbal and nonverbal memory encoding. *Neuron* 20: 927-936 (1998)
55. Kopelman, M.D., Stevens, T.G., Foli, S., Grasby, P.: PET activation of the medial temporal lobe in learning. *Brain* 121: 875-887 (1998)
56. Lezak, M.D.: A Compendium of Tests and Assessment Techniques. Memory I: Tests. In: *Neuropsychological assessment*, 3. Aufl, Oxford University Press, New York, S. 429-498 (1995)
57. Maguire, E.A., Burgess, N., Donnett, J.G., Frackowiak, R.S., Frith, C.D., O'Keefe, J.: Knowing where and getting there: a human navigation network. *Science* 280: 921-924 (1998)
58. Maguire, E.A., Frackowiak, R.S., Frith, C.D.: Learning to find your way: a role for the human hippocampal formation. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 263: 1745-1750 (1996)
59. Marslen-Wilson, W.D. und Teuber, H.-L.: Memory for remote events in anterograde amnesia: Recognition of public figures from newsphotographs. *Neuropsychologia* 13: 353-364 (1975)
60. Martin, A., Wiggs, C.L., Ungerleider, L.G., Haxby, J.V.: Neural correlates of category-specific knowledge. *Nature* 379: 649-652 (1996)
61. Martin, A., Wiggs, C.L., Weisberg, J.: Modulation of human medial temporal lobe activity by form, meaning, and experience. *Hippocampus* 7: 587-593 (1997)
62. Matthies, H.: Neurobiological aspects of learning and memory. *Annu Rev Psychol* 40: 381-404 (1989)
63. Mayes, A.R. und Montaldi, D.: Exploring the neural bases of episodic and semantic memory: the role of structural and functional neuroimaging. *Neurosci Biobehav Rev* 25: 555-573 (2001)
64. McGaugh, J.L.: Time-Dependent Processes in Memory Storage. *Science* 153: 1351-1358 (1966)
65. McGaugh, J.L.: Hormonal influences on memory. *Annu Rev Psychol* 34: 297-323 (1983)
66. McGaugh, J.L. und Herz, M.J.: Memory consolidation: Dependency on Protein synthesis. In: *Memory Consolidation*, Albion, San Francisco, S. 51-64 (1972)
67. Milner, B., Corkin, S., Teuber, H.-L.: Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome. *Neuropsychologia* 6: 215-234 (1968)
68. Moscovitch, M.: Recovered consciousness: a hypothesis concerning modularity and episodic memory. *J Clin Exp Neuropsychol* 17: 276-290 (1995)

69. Müller, G.E. und Pilzecker, A.: Experimentelle Beiträge zur Lehre vom Gedächtnis. Zeitschrift für Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane : 32-45 (1900), Barth, Leipzig.
70. Nadel, L. und Moscovitch, M.: Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Curr Opin Neurobiol* 7: 217-227 (1997)
71. Nyberg, L., McIntosh, A.R., Houle, S., Nilsson, L.G., Tulving, E.: Activation of medial temporal structures during episodic memory retrieval. *Nature* 380: 715-717 (1996)
72. Nyberg, L., Tulving, E., Habib, R., Nilsson, L.G., Kapur, S., Houle, S., Cabeza, R., McIntosh, A.R.: Functional brain maps of retrieval mode and recovery of episodic information. *Neuroreport* 7: 249-252 (1995)
73. Price, C.J., Wise, R.J., Watson, J.D., Patterson, K., Howard, D., Frackowiak, R.S.: Brain activity during reading. The effects of exposure duration and task. *Brain* 117 (Pt 6): 1255-1269 (1994)
74. Reymann, K.: Mechanisms underlying synaptic long-term potentiation in the hippocampus: Focus on postsynaptic glutamate receptors and protein kinases. *Funct Neurol* 8: 7-32 (1993)
75. Roland, P.E. und Gulyas, B.: Visual memory, visual imagery, and visual recognition of large field patterns by the human brain: functional anatomy by positron emission tomography. *Cereb Cortex* 5: 79-93 (1995)
76. Rombouts, S.A., Machielsen, W.C., Witter, M.P., Barkhof, F., Lindeboom, J., Scheltens, P.: Visual association encoding activates the medial temporal lobe: a functional magnetic resonance imaging study. *Hippocampus* 7: 594-601 (1997)
77. Rosen, H.J., Gorno-Tempini, M.L., Goldman, W.P., Perry, R.J., Schuff, N., Weiner, M., Feiwell, R., Kramer, J.H., Miller, B.L.: Patterns of brain atrophy in frontotemporal dementia and semantic dementia. *Neurology* 58: 198-208 (2002)
78. Rother, J., Knab, R., Hamzei, F., Fiehler, J., Reichenbach, J.R., Buchel, C., Weiller, C.: Negative dip in BOLD fMRI is caused by blood flow--oxygen consumption uncoupling in humans. *Neuroimage* 15: 98-102 (2002)
79. Rugg, M.D., Fletcher, P.C., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J.: Brain regions supporting intentional and incidental memory: a PET study. *Neuroreport* 8: 1283-1287 (1997)
80. Schacter, D.L., Alpert, N.M., Savage, C.R., Rauch, S.L., Albert, M.S.: Conscious recollection and the human hippocampal formation: evidence from positron emission tomography. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 321-325 (1996)
81. Schacter, D.L., Buckner, R.L., Koutstaal, W., Dale, A.M., Rosen, B.R.: Late onset of anterior prefrontal activity during true and false recognition: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 6: 259-269 (1997a)

82. Schacter, D.L., Reiman, E., Uecker, A., Polster, M.R., Yun, L.S., Cooper, L.A.: Brain regions associated with retrieval of structurally coherent visual information. *Nature* 376: 587-590 (1995)
83. Schacter, D.L., Uecker, A., Reiman, E., Yun, L.S., Bandy, D., Chen, K., Cooper, L.A., Curran, T.: Effects of size and orientation change on hippocampal activation during episodic recognition: a PET study. *Neuroreport* 8: 3993-3998 (1997b)
84. Scoville, W.B. und Milner, B.: Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20: 11-21 (1957)
85. Spear, N.E. und Mueller, C.W.: Consolidation as a function of retrieval. In: Weingartner, H., Parker, E. S. (Hrsg) *Memory Consolidation*, Erlbaum, Hillsdale, N.J., S. 111-147 (1984)
86. Squire, L.R., Chace, P., Slater, P.C.: Retrograde amnesia following electroconvulsive therapy. *Nature* 260: 755-777 (1976)
87. Squire, L.R. und Cohen, N.J.: Memory and amnesia: Resistance to disruption develops for years after learning. *Behav Neural Biol* 25: 115-125 (1979)
88. Squire, L.R., Cohen, N.J., Nadel, L.: The medial temporal region and memory consolidation: a new hypothesis. In: Weingartner, H., Parker, E. S. (Hrsg) *Memory Consolidation*, Erlbaum, Hillsdale, NJ, S. 185-210 (1984)
89. Squire, L.R., Ojemann, J.G., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Videen, T.O., Raichle, M.E.: Activation of the hippocampus in normal humans: a functional anatomical study of memory. *Proc Natl Acad Sci U S A* 89: 1837-1841 (1992)
90. Squire, L.R., Slater, P.C., Chace, P.: Retrograde amnesia: temporal gradient in very long-term memory following electroconvulsive therapy. *Science* 187: 77-79 (1975)
91. Squire, L.R. und Zola, S.M.: Structure and function of declarative and nondeclarative memory systems. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 13515-13522 (1996)
92. Stern, C.E., Corkin, S., Gonzalez, R.G., Guimaraes, A.R., Baker, J.R., Jennings, P.J., Carr, C.A., Sugiura, R.M., Vedantham, V., Rosen, B.R.: The hippocampal formation participates in novel picture encoding: evidence from functional magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93: 8660-8665 (1996)
93. Suzuki, W.A. und Amaral, D.G.: Perirhinal and parahippocampal cortices of the macaque monkey: cortical afferents. *J Comp Neurol* 350: 497-533 (1994b)
94. Suzuki, W.A. und Amaral, D.G.: Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J Neurosci* 14: 1856-1877 (1994a)
95. Toumane, A., Durkin, T., Marighetto, A., Galey, D., Jaffard, R.: Differential hippocampal and cortical cholinergic activation during the acquisition, retention, reversal and extinction of a spatial discrimination in an 8-arm radial maze by mice. *Behav Brain Res* 30: 225-234 (1988)

96. Tulving, E.: Relation between encoding specificity and levels of processing. In: Cermak, L. S., Craik, F. I. M. (Hrsg) Levels of processing in human memory, Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ, S. 397-420 (1979)
97. Tulving, E.: Memory and consciousness. *Am Psychol* 26: 1-12 (1985)
98. Tulving, E.: Episodic and semantic memory. In: Tulving, E., Donaldson, W. (Hrsg) Organization of memory, Academic Press, New York, S. 381-403 (1972)
99. Tulving, E., Markowitsch, H.J., Craik, F.E., Habib, R., Houle, S.: Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cereb Cortex* 6: 71-79 (1996)
100. Van Hoesen, G.: Ventromedial temporal lobe anatomy, with comments on Alzheimer's Disease and temporal Injury. In: Salloway S, Malloy P, Cummings J L (Hrsg) The neuropsychiatry of limbic and subcortical disorders, American Psychiatric Press, Washington DC, S. 19-29 (1997)
101. Van Hoesen, G. und Pandya, D.N.: Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. I. Temporal lobe afferents. *Brain Res* 95: 1-24 (1975a)
102. Van Hoesen, G., Pandya, D.N., Butters, N.: Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. II. Frontal lobe afferents. *Brain Res* 95: 25-38 (1975)
103. Van Hoesen, G.W. und Pandya, D.N.: Some connections of the entorhinal (area 28) and perirhinal (area 35) cortices of the rhesus monkey. III. Efferent connections. *Brain Res* 95: 39-59 (1975b)
104. Van Swieten, J.C.: Fronto-temporal dementia. *Rev Neurol (Paris)* 157: 28 (2001)
105. Vandenberghe, R., Price, C., Wise, R., Josephs, O., Frackowiak, R.S.: Functional anatomy of a common semantic system for words and pictures. *Nature* 383: 254-256 (1996)
106. Victor, M. und Agamanolis, D.: Amnesia due to lesions confined to the hippocampus: a clinico-pathologic study. *J Cogn Neurosci* 2: 246-257 (1990)
107. Wagner, A.D., Schacter, D.L., Rotte, M., Koutstaal, W., Maril, A., Dale, A.M., Rosen, B.R., Buckner, R.L.: Building memories: remembering and forgetting of verbal experiences as predicted by brain activity. *Science* 281: 1188-1191 (1998)
108. Wiggs, C.L., Weisberg, J., Martin, A.: Neural correlates of semantic and episodic memory retrieval. *Neuropsychologia* 37: 103-118 (1999)
109. Zhuo, M., Hu, Y., Schultz, C., Kandel, E.R., Hawkins, R.D.: Role of guanylyl cyclase and cGMP-dependent protein kinase in long-term potentiation. *Nature* 368: 635-639 (1994)
110. Zornetzer, S.F.: Neurotransmitter modulation and memory: A new neuropharmacological phrenology? In: Lipton, M. A., Di Mascio, A., Killam, K. F.

(Hrsg) Psychopharmacology: A generation of progress, Raven Press, New York, S.
632-650 (1978)