



**Randolf Menzel**

---

## **Struktur und neuronale Grundlage des Gedächtnisses**

(Akademievorlesung am 20. April 1995)

In: Berichte und Abhandlungen / Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften  
(vormals Preußische Akademie der Wissenschaften) ; 2.1996, S. 261-283

Persistent Identifier: [urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29441](https://nbn-resolving.org/urn:nbn:de:kobv:b4-opus-29441)

---

Die vorliegende Datei wird Ihnen von der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften unter einer Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International (cc by-nc-sa 4.0) Licence zur Verfügung gestellt.



Randolf Menzel

# Struktur und neuronale Grundlage des Gedächtnisses

(Akademievorlesung am 20. April 1995)

## 1 Vorbemerkung

Während Sie diesen Text lesen, spielt sich in Ihrem Gehirn ein Trommelfeuer von elektrischen Entladungen, chemischen Umsätzen und energieverbrauchenden Reaktionen und Transporten ab. Dies alles investiert ihr Körper, um ihrem Gehirn Bewußtsein, Aufmerksamkeit, Denken und Gedächtnis zu verleihen. Ihre Sinne und ihre Aufmerksamkeit vermitteln ihnen Gehirnzustände, die ständig mit bereits vorhandenen, in ihrem Gedächtnis gespeicherten verglichen werden. Ihr Gehirn akzeptiert nicht einfach alles, was ihre Sinnesorgane mitteilen. Ständig werden die von den Sinnesorganen ausgehenden elektrischen Erregungsverteilungen interpretiert, für eine kurze Spanne gespeichert und daraufhin untersucht, ob sie etwas Unerwartetes oder Neues enthalten. Ist dies der Fall, werden die Erregungsmuster für eine weitere Zeitspanne erhalten, Aufmerksamkeitszentren zusätzlich aktiviert und Erregungsmuster vorbereitet, die es ermöglichen, das neu Erfahrene dem früher Erfahrenen hinzuzufügen. „*Das Gedächtnis leistet nützliche und eigentlich wunderbare Dinge*“ sagt Montaigne, „*ohne seine Hilfe kann der Verstand kaum arbeiten.*“ Wir müssen sagen: „*... kann der Verstand überhaupt nicht arbeiten.*“ Genau betrachtet, beruhen nämlich alle Leistungen unseres Gehirns und des Nervensystems der Tiere darauf, daß Wahrnehmungen und Verhaltensweisen Spuren der Erinnerung hinterlassen, und daß alle zukünftigen Verhaltensweisen, Wahrnehmungen von Umweltsignalen und die Orientierung in Raum und Zeit von früheren Erfahrungen abhängen.

Das Gedächtnis ist also die Leistung des Gehirns, die die Vergangenheit für die Zukunft erhält und so die Gegenwart schafft. Damit wird das Gedächtnis zu einer Vorrichtung des Gehirns, mit der die Welt organisiert wird, unsere

Wahrnehmungen, Reaktionen, unsere emotionale Anteilnahme und unser Denken erst möglich werden. Was uns auch immer begegnet, wir beziehen es auf bereits Bekanntes, Erinnertes.

An dieser Stelle muß ich das allgemein-sprachliche Verständnis des Begriffs „Gedächtnis“ verlassen und will Sie verleiten, sich mit der Denkweise der Neurowissenschaftler einzulassen, die verstehen wollen, wie das Gehirn Gedächtnis schafft. Ein wichtiger erster Schritt ist die Einsicht, daß Gedächtnis eine elementare Leistung aller Nervensysteme und aller Teile des Nervensystems ist, und nicht nur das Erinnern an Zurückliegendes, wie es uns Menschen bewußt wird. Auch einfache Wahrnehmungsleistungen und Verhaltensweisen beruhen fast immer auf der Lernfähigkeit des Nervensystems und auf dem Erhalt des Gelernten über die Zeit. In der Sicht der Neurobiologen ist somit Gedächtnis das „Anhalten des Gelernten über die Zeit“ und das Wirksamwerden dieser erfahrungsabhängigen neuronalen Anpassungen zu einem späteren Zeitpunkt. Ein solches operationales Verständnis entledigt sich natürlich vielem, was umgangssprachlich und in anderen wissenschaftlichen Disziplinen unter Gedächtnis verstanden wird, z. B. daß es ein Thesaurus allen Wissens darstellt, eine Art globaler Speicher für bewußt werdendes Erinnern, ein Wieder-Lebendigwerden einer früheren Erfahrung als eine frühere Erfahrung und viele andere Aspekte. Die Neurowissenschaften gewinnen aber mit ihrem vereinfachten Verständnis ein ganzes Forschungsprogramm, mit dem sich Gedächtnis mit denselben Methoden untersuchen läßt, mit denen die Funktionen des Nervensystems sowieso untersucht werden.

Weil Gedächtnis in diesem Verständnis eine elementare Eigenschaft des Nervensystems ist, muß es auf allen Ebenen des Nervensystems studiert werden, in bestimmten Regionen des Gehirns, in Schaltkreisen von Nervenzellen, an einzelnen Nervenzellen und deren synaptischen Schaltstellen und an den Molekülen der Neurone, die für ihre Funktionsweise zuständig sind. Auf all diesen Ebenen stellt sich die Frage nach dem Gedächtnis. Wenn dem so ist, dann sollte sich eine solche Leistung wie „Gedächtnis“ in elementare Funktionen aufteilen lassen. Die Fülle des Gedächtnisses, sein Thesaurus-Charakter und die Tatsache, daß vieles – aber bei weitem nicht alles – uns Menschen bewußt werden kann, müssen wir auf die hohe Komplexität des Nervensystems, die riesige Zahl der Schaltelemente und die vielfältigen Strategien der anpaßbaren Verschaltungen dieser Elemente zurückführen. Bei diesem reduktionistischen Vorgehen war die Neurowissenschaft vor allem in den letzten 20 Jahren sehr erfolgreich. Das hat dazu geführt – und das will ich Ihnen darstellen –, daß man heute recht gut versteht, wie Gedächtnis in seinen Elementen auf der Ebene der Zellen und Moleküle entsteht und

dort niedergelegt ist. Wir wissen aber noch wenig darüber, wo das Gedächtnis für Erinnerungseinheiten liegt, wie etwa das Gedächtnis für Gegenstände, Personen, Wörter, Geschichten und Raumvorstellung aus den Elementen der Gedächtnisbildung erwächst und wie Einheiten der Erinnerung entstehen. Auch wenn das enttäuschend ist, so sind doch wichtige Einsichten in Richtung eines Verständnisses auf dieser synthetischen Ebene gewonnen worden.

## 2 Die Bauelemente des Nervensystems und ihre Eigenschaften

Die zellulären Elemente des Nervensystems sind die Neurone (Nervenzellen), die in einer riesigen Gestaltfülle auftreten. *Neurone* sind über *Synapsen* zu komplexen Nervennetzen verschaltet. Das menschliche Gehirn enthält mehr als 10 Milliarden Neurone, 100 000 Milliarden Synapsen und etwa 340 000 km Nervenfasern. An den Synapsen kommunizieren die Neurone, indem von dem einen Neuron bei elektrischer Erregung ein *Transmitter* (= primärer Botenstoff) ausgeschüttet wird, der in dem anderen Neuron wieder zu einer elektrischen Erregung führt. Die *elektrische Erregung* (weiterhin werde ich nunmehr von „Erregung“ sprechen) besteht in einer Bewegung von geladenen Atomen (Ionen) durch die Membran. Die Folge ist eine Veränderung der elektrischen Spannung über der Membran. Diese Spannung breitet sich über die Fortsätze des Neurons aus.

Die Synapse ist das wichtigste Element im Dickicht der verschalteten Neuronketten. Hier treffen sich Erregungsströme von mehreren bis vielen Neuronen, hier wirkt sich die Umgestaltung von Neuronen in Folge von Anpassungsprozessen aus, weil neue synaptische Kontakte geknüpft werden und andere aufgegeben werden, und hier bewirkt die Veränderung der Erregungsstärke eines Neurons Anpassungsreaktionen an den nachgeschalteten Neuronen. Die Erregungsübertragung an den Synapsen ist polarisiert; sie erfolgt im Regelfall von der *präsynaptischen Seite*, wo der Transmitter ausgeschüttet wird, zur *postsynaptischen Seite*, wo der Transmitter nach Verbindung mit Rezeptormolekülen die Ionenleitfähigkeit von *Kanalmolekülen* steuert. Darüber hinaus beeinflusst der Transmitter auch eine Fülle von *enzymatischen Reaktionswegen*, bei denen *sekundäre Botenstoffe* eine wichtige Rolle spielen. Diese vermitteln zwischen den elektrischen Erregungszuständen an der Membran und dem Stoffwechsel des Neurons, indem sie Enzyme einschalten, Gene aktivieren, Wachstumsprozesse auslösen und den Stofftransport in der Zelle dirigieren.

### 3 *Wie entsteht Gedächtnis auf der Neuron-Ebene?*

Neurone und Synapsen sind in keinem Moment in Ruhe. Ständig ereignen sich Ionenströme, Transmitterbewegungen und Enzymreaktionen. Wann und genau wo soll dann eine Erfahrung, also das ihr korrespondierende Erregungsmuster in den beteiligten Neuronen, zu einer Änderung in der Verschaltung führen, sozusagen eingebrannt werden, und zu einer auslesbaren und andauernden Spur dieses Erregungsmusters werden?

Die Regeln dafür wurden bereits in den griechischen und römischen Rhetorikschulen ausgearbeitet, als es darum ging, große Texte sicher zu memorieren. Man erkannte, daß die Inhalte aneinander gehängt werden müssen, assoziiert werden müssen, um sicher eingespeichert zu werden. Aristoteles nennt in seinem „*De memoria et reminiscencia*“ drei Regeln des assoziativen Lernens: (1) gemeinsames Auftreten der zu lernenden Inhalte (Kontiguitätsregel), (2) Gleichartigkeit der Inhalte und (3) Kontrast, d. h. Neuheits- oder Überraschungscharakter des Inhalts. Aristoteles bezog diese Regeln auf das bewußt werdende Gedächtnis des Menschen und hob dieses vom „sensorischen Gedächtnis“ ab, das er auch den Tieren zusprach. Im Mittelalter haben die Empiristen (Thomas Hobbes, John Locke, Thomas Willis) die aristotelischen Assoziationsregeln auf alle Formen des Wissensgewinns ausgedehnt, ja sie zur einzigen Quelle des Wissens gemacht. Heute haben wir nach einem Jahrhundert intensiver vergleichender Studien über Lernregeln bei Tieren und beim Menschen die Vorstellung, daß vor allem die 1. und 3. Regel (Kontiguität und Kontrast) für die vielfältigen Formen des assoziativen Lernens gelten, auch für so einfaches Lernen wie die *Pavlovsche Konditionierung*: Treten Klingelton und Futter mehrmals gemeinsam auf (Kontiguität), reagiert die Speicheldrüse mit Sekretion auch auf den Klingelton, was sie vorher nur als Reaktion auf das Futter tat. Ist das Tier allerdings nicht über das Auftreten der Reize überrascht, assoziiert das Tier diese Reize nicht, lernt also nichts hinzu.

Descartes war wohl der erste, der versuchte, diese Regeln in ein Gehirnmodell einzubauen. In seiner Vorstellung war es die unpaare, in der Tiefe des Gehirns sitzende Zirbeldrüse (*Epiphyse*), die den Antrieb für das *Pneuma*, den „esprit animaux“ darstellte, also jenes superfluide Gas des „Lebensgeistes“, das sich nach seiner Vorstellung über die Ventrikel des Gehirns verteilt und in den hohlen Nerven fortpflanzt. Descartes' Schüler, Louis de la Forge, der Descartes' Schriften herausgab, vor allem sein 1664 posthum erschienenenes Werk „*Traité de l'Homme*“, faßte seine Vorstellung über die Vorgänge beim assoziativen Lernen so zusammen: „Wenn zwei Objekte ihre entsprechenden Ströme im Gehirn zusammenführen und die beiden Ströme sich irgendwo im

Gehirn treffen, ... dann genügt es häufig, daß in der Zukunft ein Strom, wenn er alleine wieder in der Zirbeldrüse auftritt, auch wenn er schwächer ist, und ursprünglich nicht in der Lage war, einen irgendwie gearteten Effekt allein zu erzielen, all die früheren Vorgänge auslöst, die sich bei ihrem gemeinsamen Auftreten einstellten“ (Finger 1994, 335).

Descartes hat damit das Wesentliche des neuronalen Substrats für assoziatives Lernen richtig erkannt: Zwei Erregungsströme konvergieren, und der eine – „der schwächere“ – erlangt die Fähigkeit, nun alleine die „früheren Vorgänge“ zu steuern. Mit anderen Worten und unter Berücksichtigung vieler Jahrzehnte intensiver Lernforschung: Ein neuer Gedächtnisinhalt wird dann gebildet, wenn der Strom von Erregungsmustern, der durch die Sinnesorgane dem Gehirn aufgeprägt wird (oder der aus dem Gehirn selbst entstammt), auf ein *Bewertungssignal* trifft. Das *Bewertungssignal* ist im Gehirn ebenfalls als ein Erregungsmuster repräsentiert und entstammt z. B. einem bedeutungsvollen äußeren Reiz (z. B. Futter für ein hungriges Tier), oder es wird durch einen Überraschungseffekt erzeugt (z. B. wenn ein Sinnesreiz erwartet wird, aber nicht auftritt), oder das Gehirn erzeugt das Bewertungssignal selbst, z. B. durch gerichtete Aufmerksamkeit. Die These lautet also, ein Gedächtnis wird dadurch gebildet, daß eine Assoziation zwischen zwei Erregungsmustern, dem zu lernenden (schwachen) und dem bewertenden (starken), gebildet wird. Dies geschieht dadurch, daß die Erregungsmuster an gemeinsamen Neuronen eintreffen, dort konvergieren. Salopp formuliert: Es gilt der Satz „Wired together what fires together“, womit unter „fire“ der Erregungsstrom in den beteiligten Neuronen gemeint ist.

Die Aufgabe der Neurowissenschaft besteht nun darin, die Erregungsmuster der zu lernenden Inhalte und der Bewertungssignale aufzufinden, zu überprüfen, ob und wo diese an gemeinsamen Strukturen konvergieren, und wie die Kontiguität der Erregung zu anhaltenden Veränderungen der beteiligten Neurone führt. Ich will an zwei Beispielen die Strategie neurowissenschaftlicher Forschung illustrieren:

### *1. Beispiel:*

Einer Forschergruppe um Herrn Schultz in Fribourg (Schweiz) gelang es kürzlich nachzuweisen, daß eine bestimmte Gruppe von Neuronen in den Basalganglien, die den Transmitter Dopamin enthalten, Eigenschaften besitzen, die sie als die *Bewertung vermittelnden Neurone* kennzeichnen (Abb. 1). Während man von diesen Neuronen die Erregung ableitet, werden Rhesusaffen darauf dressiert, auf ein Signal hin eine Armbewegung durchzuführen. Anfänglich reagieren diese Neurone nur auf die Belohnung, codieren also das starke, die Bewertung vermittelnde Signal, in dieser Lernaufgabe. Wenn das Tier die Aufgabe beherrscht, reagieren sie nun auf das Hinweissignal, also auf

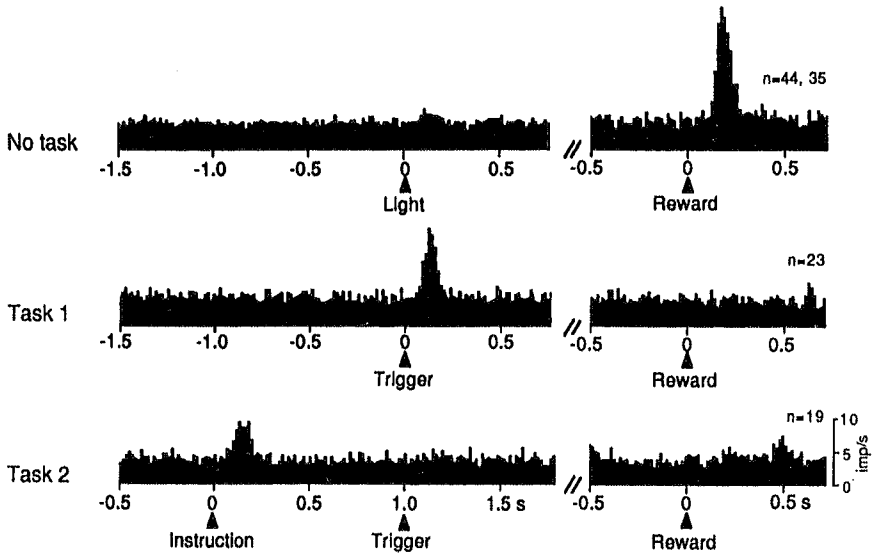


Abb. 1

Neuronale Aktivität Dopamin-haltiger Neurone im Basalganglion von Rhesusaffen während einer Lernaufgabe. Die Höhe der dicht nebeneinander stehenden Balken gibt die Zahl der Nervenimpulse pro sec an (siehe rechts unten: Eichung). Die Neurone reagieren anfänglich nur auf die Futterbelohnung (reward), nicht auf das später gelernte Lichtsignal (light), (obere Spur: no Task). Nach dem assoziativen Lernen des Licht-Triggersignals reagieren die Neurone auf dieses Signal (Spur: Task 1). Nach einem zweiten Lernversuch, in dem das Licht-Triggersignal mit Futterbelohnung nach einem Instruktionssignal gegeben wurde, reagieren die Neurone bereits auf das Instruktionssignal (Spur: Task 2). Als Folge dieser Lernvorgänge reagieren diese Neurone nicht mehr auf das Belohnungssignal (rechts unten: reward; nach Schultz et al. 1993).

die erwartete Bewertung (Belohnung). Wenn im weiteren Verlauf die Tiere die Armbewegung aus freien Stücken auf ein Instruktionssignal hin durchführen, gehen stets Erregungen dieser Neurone der Bewegung voraus. Dies spricht dafür, daß die ursprünglich von einem bedeutsamen Reiz (Futterbelohnung) angetriebenen Neurone durch Lernen zu einer neuronalen Repräsentation der Motivation zum Handeln mit einem bestimmten Ziel (Futtererlangen) geworden sind.

## 2. Beispiel:

Wenn man verstehen möchte, was auf der Ebene der Synapsen geschieht, müßte man nun während des Lernvorganges von allen beteiligten Neuronen,

also mindestens von drei verschiedenen, die für den Lernvorgang entscheidenden (das Hinweissignal und das bewertende Signal codierende Neuron, sowie das die Assoziation auslesende Neuron) Membranspannungen registrieren. Dies gelingt bei Säugetieren nicht. Bei Tieren mit einfacheren Nervensystemen, z. B. dem von Schnecken und Insekten, sind solche Experimente möglich, weil einzelne, identifizierbare Neurone in ihrem Nervensystem immer wieder erkannt und untersucht werden können.

Im Gehirn der Honigbiene wurde ein Neuron (das VUMmx1, ventrales, unpaares medianes Neuron 1 im Maxillarneuromer) gefunden, das die Futterbelohnung mit Zuckerlösung während des Duftlernens vermittelt (Hammer 1993; Hammer/Menzel 1995). Dieses Neuron konvergiert an drei Stellen des Gehirns mit den Neuronen, die Duftreize codieren (Abb. 2). Für zwei dieser Konvergenzstellen (den Antennallobus und den Lippenbereich der Pilzkörper) wurde inzwischen nachgewiesen, daß dort in der Tat Duftgedächtnisse gebildet werden. Der Nachweis, daß das VUMmx1 die Belohnungsfunktion beim Lernen vermittelt, gelang dadurch, daß mit einer intrazellulären Elektrode das Neuron kurz nach der Duftpräsentation so erregt wurde, also so viele Aktionspotentiale bildete wie es bei Reizung mit Zuckerlösung bilden würde. Nach einer Paarung von Duft und Erregung nur dieses einen Neurons reagiert das Tier später genauso mit einer gelernten Reaktion auf den Duft wie nach einer Paarung von Duft und Zuckerbelohnung (Abb. 3). Als Kontrolle für gleichartige assoziative Lernvorgänge bei diesen beiden Versuchssituationen kann gewertet werden, daß in beiden Fällen die Tiere den Duft nicht lernen, wenn der zu lernende Stimulus (Duft) *nach* dem bewertenden Stimulus (Zuckerlösung oder intrazelluläre Stimulation des VUMmx1) gegeben wird. In der zeitlichen Aufeinanderfolge der Erregung in den duftcodierenden Neuronen und im VUMmx1 schlägt sich somit die Kontiguitätsregel nieder.

Darüber hinaus läßt sich auch die Kontrastregel in Eigenschaften des VUMmx1-Neurons erkennen. Hammer hat zeigen können, daß VUMmx1 selbst in Folge des Lernvorgangs seine Reaktion auf den Duftstimulus verändert, also den Duft lernt. Reagiert es nun mit Erregung auf den Duft, dann vermag ein unmittelbar folgender Zuckerstimulus das Neuron nicht mehr zu erregen. Die Folge ist, daß ein durch den gelernten Duftstimulus angekündigter, bewertender Stimulus seine Eigenschaft als bewertender und damit assoziatives Lernen ermöglichender Stimulus verliert. Dies ist genau das, was aufgrund der Kontrastregel zu erwarten ist. Die von der experimentellen Psychologie entwickelten Tests zu diesem Problemkreis, die sogenannten *Blockierungspadigmen*, wurden auf das Duftlernen von Bienen angewandt und führen zu dem Schluß, daß in der Tat die assoziative Konditionierung der Biene dem Blockierungsphänomen unterliegt (Smith/Cobey 1994). Es liegt



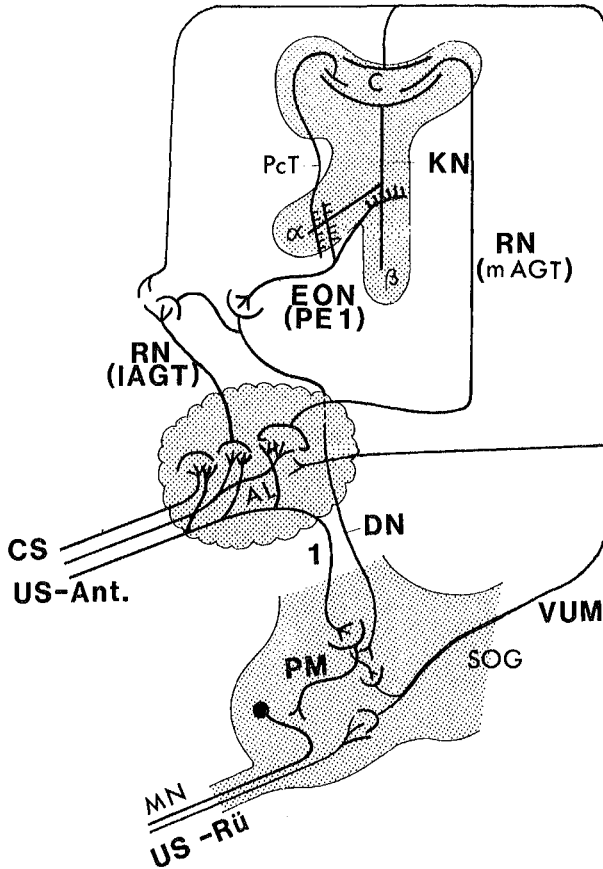


Abb. 2

Schema der neuronalen Verschaltung im Bienenhirn, die dem olfaktorischen Lernen zugrunde liegt. Das olfaktorische Hinweissignal (CS) wird in der Erregung der Neurone der Chemorezeptoren auf der Antenne codiert. Im Antennallobus (AL) wird die Erregung auf Projektionsneurone übertragen (RN: mAGT, RN: IAGT), die in zwei Gehirnbereiche projizieren, den Lippenbereich (C) der Pilzkörper, die aus Kenyonzellen (KN) bestehen, und in den lateralen Gehirnbereich (links bei RN: IAGT). Aus dem Pilzkörperausgangsbereich (EON (PE1)) und dem lateralen Gehirnbereich projizieren absteigende Neurone (DN) in das motorische Zentrum (SOG) für die Mundwerkzeuge, deren Muskel über Motorneurone (MN) angesteuert werden. Das bewertende Signal (Zuckerlösung, US) wird in der Erregung von Chemorezeptoren auf der Antenne (US-Ant.) und des Rüssels (US-Rü) codiert. Im Gehirn repräsentiert die Erregung in einem Neuron, dem ventralen unpaaren medianen Neuron (VUM) die bewertende Wirkung beim Assoziationsprozeß (siehe Abb. 3). Das VUM-Neuron konvergiert mit den das Hinweissignal codierenden Neuronen an drei Stellen im Gehirn, im Antennallobus (AL), im Lippenbereich des Pilzkörpers (C) und im lateralen Gehirnbereich (nach Menzel 1990; Menzel et al. 1993; Menzel et al. 1994)

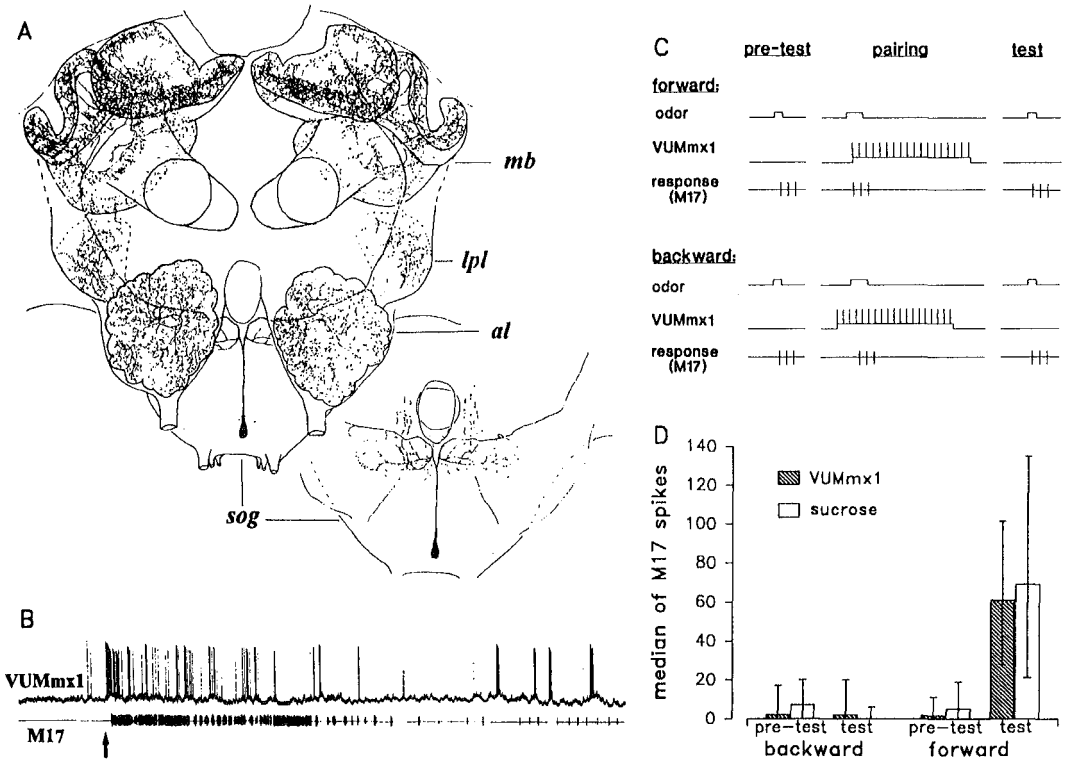


Abb. 3

**A:** Darstellung der Verzweigungen des VUMmx1-Neurons im Bienenhirn. Dieses Neuron verzweigt in den paarigen Antennalloben (al), lateralen Gehirnbereichen (lpl) und den Lippenbereichen des Pilzkörpers (mb). Im unteren Gehirnbereich (sog) liegt der Zellkörper des VUM-Neurons, und dort befinden sich die Teile des Neurons, die mit den Zuckerrezeptoren verschaltet sind.

**B:** Die intrazelluläre Ableitung des VUMmx1-Neurons zeigt, daß dieses auf Zuckerreizung reagiert. Gleichzeitig dokumentiert die elektrische Registrierung der Muskelkontraktion eines beim Rüsselausstrecken beteiligten Muskels (M17), daß die Zuckerstimulation zum reflexartigen Ausstrecken des Rüssels führt.

**C:** Schema des Experimentes, mit dem geprüft wird, daß eine Assoziation von Duftstimulation und intrazellulärer Reizung des VUMmx1-Neurons nur dann zu einem Lernerfolg führt, wenn die Paarung vorwärts erfolgt (zuerst Duftstimulation und dann VUM-Erregung), nicht dagegen, wenn die Paarung rückwärts erfolgt (zuerst Beginn der VUM-Erregung und dann Duftstimulation).

**D:** Ergebnis dieses Experiments (siehe Text). Die offenen Balken geben die Ergebnisse für eine Stimulation mit Zucker als bewertendem Signal an, die dunklen Balken für eine VUMmx1-Erregung in Abwesenheit von Zuckerstimulation (nach: Hammer 1993).

also nahe zu schließen, daß dem Blockierungsphänomen, zumindest bei der Biene, eine Eigenschaft der den bewertenden Stimulus codierenden Neurone zugrunde liegt. Dieses Ergebnis ist deshalb von grundsätzlicher Bedeutung, weil Blockierungsphänomene beim assoziativen Lernen als Indizien für kognitive Strukturen einfacher Lernvorgänge interpretiert werden (Rescorla/Wagner 1972). Die kognitive Struktur besteht darin, daß ein gelernter Stimulus die Repräsentation des bewertenden Stimulus aktiviert und anschließendes Lernen davon abhängt, ob zwischen dem erwarteten und dem tatsächlich eintretenden Stimulus ein Unterschied besteht (sog. Delta-Regel des assoziativen Lernens; Sutton/Barto 1981). Es wird Aufgabe weiterer Untersuchungen sein herauszuarbeiten, ob die kognitive Ebene der Stimulusrepräsentation hinreichend durch die besonderen Erregungseigenschaften eines einzelnen Neurons erfaßt wird.

#### 4 Molekulare Elemente assoziativen Lernens: Gibt es Gedächtnismoleküle?

Im Wirbeltiergehirn ist einer der wichtigsten erregungsübertragenden Transmitter das Glutamat (Glu). Wie für die meisten Transmitter gibt es auch für Glu mehrere Sorten von Rezeptormolekülen. Unter diesen hat einer die Bezeichnung NMDA-Rezeptor (nach der pharmakologischen Substanz N-Methyl-D-Aspartat, die den Rezeptor auch öffnet). Der NMDA-Rezeptor hat eine für die Verknüpfung von gleichzeitig an einem postsynaptischen Neuron eingehende Erregung besonders interessante Eigenschaft (Abb. 4). Bindet Glu am Rezeptor, öffnet sich das Rezeptorkanalmolekül und läßt  $\text{Ca}^{2+}$  und  $\text{Mg}^{2+}$ -Ionen in den Kanal. Dort werden die Mg-Ionen aber festgehalten und verschließen den Kanal wieder, so daß keine anderen Ionen (z. B.  $\text{Ca}^{2+}$ ) einströmen können (Abb. 4a). Ist aber die postsynaptische Zelle gleichzeitig weniger negativ geladen als in ihrem Ruhezustand, dann können die Mg-Ionen nicht gebunden werden, und durch den nun offenen Kanal strömen Ca-Ionen ein. Wird die Verschiebung der Membranspannung zu positiven Werten durch eine andere Synapse an diesem postsynaptischen Neuron verursacht (wie das in Abb. 4 dargestellt ist), dann stellt der NMDA-Rezeptor einen molekularen Koinzidenzdetektor für zwei über getrennte neuronale Erregungswege verlaufende und auf das postsynaptische Neuron konvergierende neuronale Erregungswege dar. Diese *logische „und“-Schaltung* ist deshalb ein so wirksamer Mechanismus für die langfristige Verstellung der synaptischen Erregungsübertragung, weil das einströmende  $\text{Ca}^{2+}$  als eine zweite Botensubstanz Kaskaden von enzymatischen Reaktionen in der postsynaptischen Zelle auslöst (Ca-

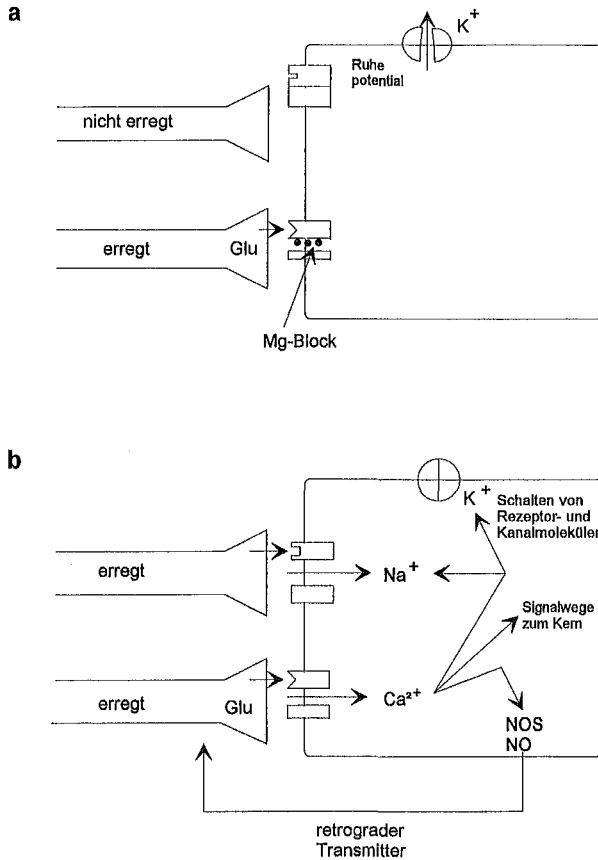


Abb. 4

Lang anhaltende assoziative Veränderung der synaptischen Erregungsübertragung unter Mitwirkung des NMDA-Rezeptormoleküls.

**a.** Wird nur Glutamat (Glu) von einem präsynaptischen Neuron ausgeschüttet, führt dies zu keiner Erregung im postsynaptischen Neuron, weil die NMDA-Rezeptoren bei Ruhepotential durch Mg-Ionen blockiert sind.

**b.** Sorgt ein anderes präsynaptisches Neuron dafür, daß das postsynaptische Neuron depolarisiert ist (Na<sup>+</sup>-Einstrom), dann bewirkt die Glu-Ausschüttung einen Einstrom von Ca<sup>2+</sup>. Der Ca<sup>2+</sup>-Anstieg führt unter Beteiligung weiterer intrazellulärer Reaktionen zur Veränderung an Rezeptor- und Kanalstrukturen, zur spezifischen Genaktivierung und zur Stimulation der Stickstoffmonoxid-Synthase (NOS). Das entstehende NO diffundiert als Gas zu präsynaptischen Endigungen, in denen in Abhängigkeit von vorangegangener Erregung molekulare und strukturelle Anpassungsprozesse ausgelöst werden (nach: Burnashev 1994; Schuman/Madison 1994).

abhängige Prozesse). So werden z. B. Enzyme aktiviert, die Rezeptor- und Kanalmoleküle ein- oder ausschalten, so daß die Spannungsänderung des Neurons auf später eingehende Erregungen verstellt werden. Außerdem können Signalmoleküle aktiviert werden, die zum Zellkern wandern und dort spezifische Gene aktivieren, was wiederum zu Strukturveränderungen in dem Neuron führt. Die Veränderungen sind aber nicht auf die postsynaptische Seite beschränkt. Man beobachtet, daß auch eine ganze Reihe von Anpassungen auf der präsynaptischen Seite auftreten, die ebenfalls die Stärke der synaptischen Erregungsübertragung erhöhen können. Ursache ist ein recht ungewöhnlicher Vorgang: Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Einstrom aktiviert auch ein Enzym in der postsynaptischen Zelle, das einen gasförmigen Botenstoff, das Stickstoffmonoxid (NO) synthetisiert, der in ganz unkonventioneller Weise als retrograder Transmitter aus dem postsynaptischen Neuron herausdiffundiert und zu präsynaptischen Endigungen gelangt. Dort wiederum werden Reaktionskaskaden angeworfen, die aber unterschiedliche Stoffwechselwege einschlagen, je nach dem, ob die präsynaptische Endigung kurz vorher erregt war oder nicht. War die präsynaptische Seite kurz vorher erregt, dann verstärken sich dort die Vorgänge, die zu einer Verbesserung der Erregungsübertragung führen: es werden mehr Transmittervesikel ausgeschüttet, die vorhandene Synapse vergrößert sich, neue Synapsen werden durch Auswachsen des Neurons angelegt. War dagegen die präsynaptische Seite vorher nicht aktiv, verschlechtert sich die Erregungsübertragung. Da sich die Gestalt des Neurons und die Zahl der Synapsen unter dem Einfluß dieser prä-/postsynaptischen Erregungskoinzidenz bzw. Nicht-Koinzidenz verändern, paßt sich das ganze Netzwerk auch in seiner anatomischen Struktur an.

Daß der NMDA-Rezeptor ein molekulares Substrat für die Koinzidenzdetektion beim assoziativen Lernen sein könnte, geht aus folgenden Beobachtungen hervor: Schaltet man pharmakologisch die NMDA-Rezeptoren in einer Gehirnregion (dem Hippokampus, über den ich noch reden werde) aus, dann sind die Tiere nicht mehr in der Lage, eine Raumorientierung nach fernen Landmarken zu lernen, sie können aber die Erkennungsmarken von Ortszielen nach wie vor gut lernen. Bei transgenen Mäusen, die über keine funktionierenden NMDA-Rezeptoren verfügen, fällt die Raumorientierung ebenfalls aus, während die Zielorientierung nicht eingeschränkt ist. Welche anderen molekularen Koinzidenzdetektoren im Säugergehirn neben dem NMDA-Rezeptor existieren, ist noch unbekannt. Vieles spricht dafür, daß mehrere, vielleicht viele solcher doppelt geregelten Moleküle in Reaktionskaskaden zusammenwirken und zu langanhaltenden Veränderungen der Erregungsbahnen führen.

Für die Existenz von vielen molekularen Koinzidenzdetektionsmechanismen sprechen auch die Befunde, die an Meeresschnecken und Insekten (der Fruchtfliege *Drosophila* und der Biene) gewonnen wurden. Diese Tiere mögen zwar auch über Glutamat-Rezeptoren in ihrem Nervensystem verfügen, es gibt aber bisher erst einen Hinweis dafür, daß sie eine ähnliche Rolle beim Lernen spielen könnten wie bei Säugetieren (Lin/Glanzmann, 1994). Die Koinzidenz detektierenden Moleküle bei Invertebraten sind intrazellulär liegende Enzyme, die erregungsabhängige Reaktionskaskaden umlenken (Abb. 5). Ein solches Molekül ist z. B. die Adenylatcyclase (AC), die den intrazellulären Botenstoff cAMP (zyklisches Adenosinmonophosphat) unter der Kontrolle von zwei kooperierenden Reaktionswegen synthetisiert: dem zum Anstieg von intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -führenden Weg (linker Pfeil neben AC in Abb. 5) und dem über ein G-Protein vermittelten Weg einer Transmitter-Rezeptor-Interaktion (rechter Pfeil neben AC in Abb. 5). Der  $\text{Ca}^{2+}$ -Anstieg ist Folge der Erregung, die von dem hinweisenden Stimulus (markiert mit CS) verursacht wird. Der G-Protein vermittelte Weg repräsentiert die Erregung, die von dem bedeutungsvermittelnden Stimulus verursacht wird (mit US markiert). Neben der Adenylatcyclase treten aber auch weitere Moleküle in Invertebratenneuronen auf, die der Koinzidenzdetektion dienen können, z. B. die Phospholipase C (PLC) und die Proteinkinase A (PKA), letztere in einer bestimmten Form ihres Reaktionszyklus (Rp).

Die Reaktionswege, in denen die doppelt geregelten Enzyme einbezogen sind, sind sowohl seriell als auch parallel zueinander angeordnet und repräsentieren das molekulare Substrat für verschiedene Gedächtnisphasen. Der über PLC und PKC (Proteinkinase C) verlaufende Weg führt z. B. bei der Meeresschnecke *Aplysia* zu einer recht kurzfristigen Veränderung der Erregbarkeit in dem betreffenden Neuron, während der über AC und PKA verlaufende Weg bei entsprechend starker Anregung auch zu einer langfristigen Veränderung der Erregung und zu strukturellen Umbauten und damit zu lang andauerndem Gedächtnis führt. Grund dafür ist, daß die cAMP-abhängigen Signalmoleküle im Zellkern zu spezifischer Genaktivierung führen, was sich in der Neusynthese von Proteinen und in Strukturveränderungen ausdrückt. Das Gedächtnis ist also weder in seinem Inhalt, noch in seinem Mechanismus in einem Molekül verankert, wie dies etwa bei der die Erbinformation tragenden DNA der Fall ist. Der Gedächtnismechanismus beruht vielmehr auf Reaktionsketten, wobei die Reaktionsketten in ihrer Vermaschung zu multiplen Gedächtnisspuren führen, die insgesamt den Gedächtnisinhalt repräsentieren.

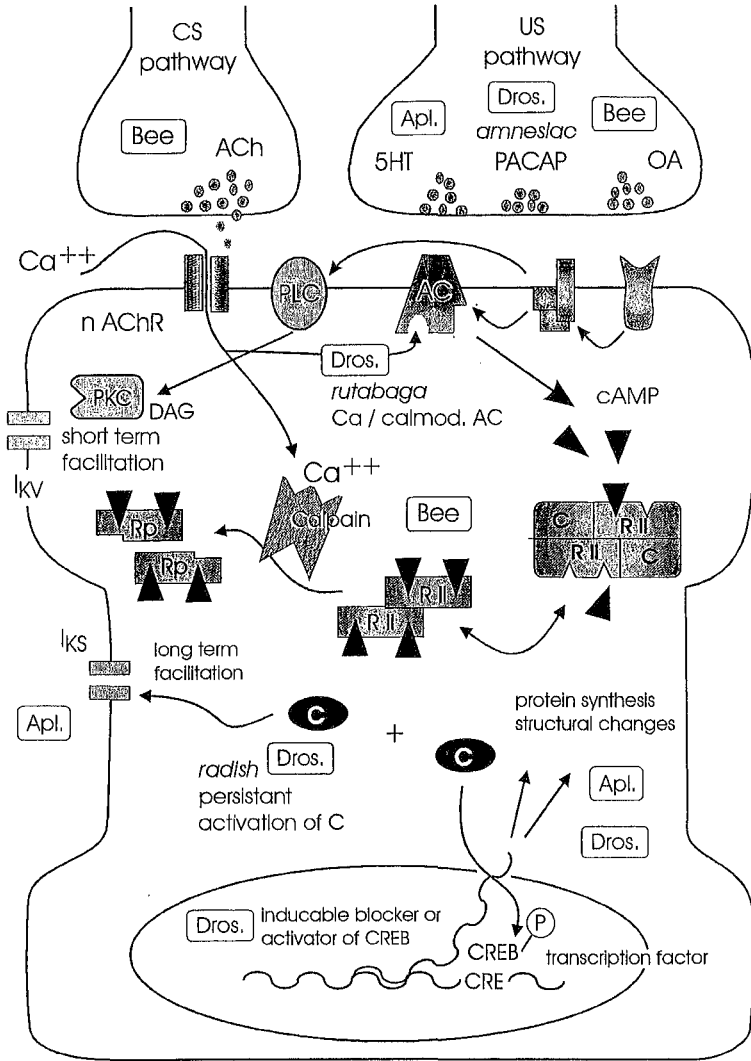


Abb. 5

Intrazelluläre Reaktionswege, die der assoziativen Plastizität von drei gut untersuchten Invertebratenspecies (Aplysia, Drosophila, Biene) zugrunde liegen (siehe Text). Die experimentellen Belege, die an den Studien an Aplysia entstammen, sind mit Apl. markiert; die, die aus den molekulargenetischen Untersuchungen mit Drosophila geschlossen werden, mit Dros. (die Mutanten von Drosophila sind jeweils an der entsprechenden Stelle angegeben: rutabaga, amnesiac, dunce, DCO); und die, die auf Untersuchungen an Bienen beruhen, mit bee. Abkürzungen soweit nicht im Text erklärt: Ach: Azetylcholin, 5-HT: Serotonin, PACAP: Peptid, das als Transmitter wirkt. Die Proteinkinase A ist als tetramere Form (CRII) und als dimere Form (RII, Rp) angegeben (nach: Menzel/Müller, 1996).

## 5 Die Suche nach dem Ort des Gedächtnisses

In unserer heutigen Vorstellung sind die durch Erregungsassoziationen veränderbaren Synapsen die Elemente, wir könnten sagen: die Buchstaben des Gedächtnisses. Aber wo stehen die Wörter, die ganzen Sätze und Geschichten, die aus diesen Buchstaben-Elementen zusammengesetzt werden und den Gedächtnisinhalt ausmachen? Wenn wir uns an ein Objekt, an eine Situation, an eine Aussage erinnern, wird sie uns als eine Einheit bewußt, aber die korrespondierenden Erregungen befinden sich an vielen, mitunter weit auseinander liegenden Stellen des Gehirns, weil verschiedene Sinnesorgane ursprünglich an der Wahrnehmung und dann am Aufbau der Gedächtnisspur beteiligt waren. Hinter diesem Phänomen der vielfältigen Repräsentation von Wahrnehmungs- und Erlebniseinheiten an unterschiedlichen Stellen des Gehirns verbirgt sich eines der ganz großen ungelösten Probleme der Neurowissenschaften. Noch verstehen wir nicht, was die gleichzeitig an weit auseinander liegenden Gehirnarealen erzeugten Erregungsmuster, die die verschiedenen Aspekte eines wahrgenommenen Objektes neuronal repräsentieren, zu einer Wahrnehmung und zu einem Erinnerungsobjekt zusammenbindet. Sehr unwahrscheinlich ist, daß es irgendwelche höchste Zentren, vielleicht gar einzelne „gnostische Neurone“ (wie der berühmte polnische Neurophysiologe Konorski sie nannte) gibt, die die „Einheiten der Wahrnehmung“ und damit vielleicht auch „Einheiten der Erinnerung“ darstellen. Solche Neurone wurden nicht gefunden, und ihre Existenz ist auch aufgrund der schier unbegrenzten Zahl von Wahrnehmungs- und Erinnerungseinheiten nicht wahrscheinlich. Wo dann sitzt das Gedächtnis?

*René Descartes* griff in seinem Buch „*Traité de l'Homme*“ (1664) eine Vorstellung auf, die man auch bei Sokrates und Platon findet: Das Gedächtnis als ein Pragemuster auf einer Wachsplatte (Abb. 6). Descartes, der sich, wie ich schon sagte, das Gehirn wie eine hydraulische Maschine vorstellte, in der das pneuma (esprit animaux) aus den Gehirnventrikeln kommend in die hohlen Nerven gelangt, verglich den Gedächtnisinhalt mit einem Lochmuster, wie es die Stofffärber mit Stanzeisen erzeugen. Übertragen auf unser Synapsenmodell der Gedächtnisspeicherung ist diese Vorstellung erstaunlich aktuell, weil sie den Gedächtnisinhalt als ein Muster von Bahnungsstellen (Löcher) versteht, die beim Lernen („Einprägen“) gebildet werden. Beim Abrufen soll dem pneuma (die Erregungsströme) durch Wiederöffnen der Löcher das ursprüngliche Strömungsmuster wieder aufgeprägt werden.

Descartes versuchte mit diesem Modell auch das Phänomen der partiellen Erinnerung zu erklären, der Erinnerung an Teilaspekte, die durch das Gedächtnis komplettiert wird: Werden durch die Erinnerung nur einige Löcher



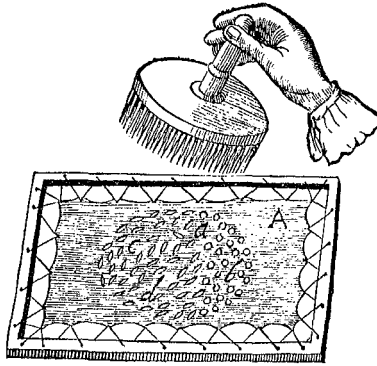


Abb. 6

René Descartes' Analogie des Gedächtnisses (siehe Text; aus Blakemore 1977).

wieder geöffnet, „... dann führt dieser Vorgang für sich alleine dazu, daß die anderen zum gleichen Muster gehörenden Löcher sich ebenfalls öffnen, insbesondere wenn alle diese Löcher mehrmals gleichzeitig geöffnet worden waren. ... zum Beispiel, wenn ich zwei Augen sehe und eine Nase, stelle ich mir sofort ein ganzes Gesicht vor, mit Mund und allen anderen Teilen ...“ Descartes beschreibt ein Phänomen, das aus Modellrechnungen mit sogenannten künstlichen neuronalen Netzen mit vielen Verknüpfungsstellen gut bekannt ist und von dem man glaubt, daß es auch für reale neuronale Netze zutrifft: Wird nur ein Teilmuster aktiviert, kann dennoch das ganze Muster regeneriert werden. Die Verteilung der gespeicherten Information über viele Stellen hat noch eine weitere sehr wichtige Konsequenz: werden Teile des neuronalen Netzes zerstört, kann dennoch das gespeicherte Muster, wenn auch mit gewissen Einbußen, wieder generiert werden (Rolls 1990). *Komplettierung* und *Robustheit* gegen teilweise Schädigung sind zwei Eigenschaften, die man auch von Gedächtnisspeichern in natürlichen neuronalen Netzen kennt. Man nimmt heute an, daß diese Eigenschaften und einige weitere, auf die ich jetzt zu sprechen kommen werde, für ein Phänomen verantwortlich sind, das in der ersten Hälfte dieses Jahrhunderts die Gedächtnisforschung wesentlich beeinflusst hat und manche Forscher schier zur Verzweiflung getrieben hat: Die Beobachtung nämlich, daß sich Gedächtnisse scheinbar nicht lokalisieren lassen.

Es liegt ja nahe, den Ort einer Leistung im Nervensystem dadurch zu bestimmen, daß man Teile des Nervensystems zerstört und die resultierenden Ausfallserscheinungen registriert. Tatsächlich kennen wir die Lokalisation von Wahrnehmungsleistungen, motorischen Steuerungen und kognitiven Fähig-

keiten im menschlichen Gehirn vor allem aus Beobachtung von Verletzungen und Infarkten. Wendet man diese Methode auf die Suche nach dem Gedächtnis an, stellt sich für den Kortex ein erstaunliches Ergebnis ein: Gedächtnis-spuren lassen sich nicht in kortikalen Schaltkreisen lokalisieren, vor allem nicht im frontalen Kortex, dem sog. Assoziationskortex. Der amerikanische Forscher *Lashley*, der in den 30er und 40er Jahren umfangreiche Studien an Mäusen, Ratten, Katzen, Hunden und Affen auf der Suche nach dem „Engramm“ durchführte, kommt zu dem Schluß, daß sich spezifische Gedächtnis-spuren für senso-motorische Assoziationen im Kortex nicht lokalisieren lassen. Die Gedächtnisverluste nach kortikalen Läsionen stehen nicht im Zusammenhang mit dem Ort der Läsion, sondern nur mit ihrem Ausmaß: je mehr Kortex (vor allem der frontalen Loben) zerstört wurde, um so weniger erinnerten sich die Tiere an die erlernte Aufgabe. Außerdem konnten die Tiere eine verlorene Leistung meist wieder erlernen. Da dieses Ergebnis seinen und den Erwartungen vieler seiner Kollegen völlig widersprach, stellt er deprimiert am Ende seines Buches mit dem Titel „In Search of the Engram“ fest: *„Diese Serie von Experimenten hat eine Fülle von Informationen darüber ergeben, wo die Gedächtnis-spur nicht ist. Nichts wurde damit über die Natur des Engramms herausgefunden. Manchmal glaube ich, wenn ich mir die Ergebnisse der Experimente zur Suche nach dem Ort des Gedächtnisses vergegenwärtige, daß eine unvermeidliche Schlußfolgerung ist: Lernen ist gar nicht möglich.“* (Lashley 1950, 477f.). Im Rückblick und auf der Grundlage neuer Befunde können wir vier Gründe nennen, warum Lashley zu diesem Ergebnis kam und können daraus gleichzeitig vier Thesen ableiten.

- (1) Aufgrund der netzwerkartigen Verschaltung und der Beteiligung von sehr vielen Synapsen (erinnern Sie sich an die anfänglich genannte Zahl >100000 Milliarden Synapsen im Cortex), die in unterschiedlicher Konstellation an der Speicherung von vielen überlappenden Inhalten beteiligt sind, ist ein eng begrenzter Gedächtnisverlust bei teilweiser Zerstörung nicht zu erwarten. Hinzu kommt die parallele und multiple, auf verschiedene Teilaspekte fokussierte Repräsentation von Sinnesdaten in den sensorischen Kortexarealen und die teilweise und multiple Codierung der Gedächtnisse in verschiedenen molekularen Reaktionswegen.
- (2) Lashley und seine Kollegen argumentierten, daß sich eine Gedächtnis-spur besonders dann präzise lokalisieren lassen sollte, wenn sie das Ergebnis eines einfachen Lernvorganges ist, also ein einfaches Gedächtnis darstellt, z. B. Rechts/links-Wendung in einem Laufgang, Konditionierung eines Fluchtsprungs auf ein Lichtsignal hin, etc. Das ist wahrscheinlich eine unzutreffende Annahme. Möglicherweise sind gerade komplexe kognitive

Leistungen, die die Beteiligung mehrerer sensorischer und motorischer Subsysteme erfordern, im Kortex, insbesondere im frontalen Kortex, stärker lokalisiert und beziehen nicht multiple neuronale Bahnen auch in den Basalhirnbereichen mit ein, wie dies für einfache, besonders bedeutungsvolle Lernvorgänge gilt.

(3) Lashley ging von der Annahme aus, daß die Gedächtnisspuren, nach denen er suchte, für verschiedene Gedächtnisse prinzipiell gleichartig seien, sich eben nur in dem Ort unterscheiden sollten, an dem sie niedergelegt sind. Dies muß nicht so sein. Die Art, wie und wo Gedächtnisse gebildet werden, könnte von ihrem kognitiven Gehalt abhängen, z. B. davon, ob es sich um emotional gefärbte Inhalte handelt, um bewußt werdende, um unbewußt trainierte Fertigkeiten, etc.

(4) Seit den berühmten Untersuchungen von *Herrmann Ebbinghaus* (1885) Ende des vorigen Jahrhunderts hier in Berlin ist gut belegt: *Gedächtnis ist in der Zeit strukturiert*; es gibt unterschiedliche Gedächtnisse zu verschiedenen Zeitpunkten nach dem Lernen. Frühe und vorübergehende Gedächtnisse könnten daher andere Teile des Gehirns und andere neuronale Mechanismen involvieren als späte und stabile Gedächtnisse. Das könnte bedeuten, daß im Verlauf der Gedächtnisbildung (seiner *Konsolidierung*) ein Gehirnteil einen anderen trainiert und dabei Ordnungsverhältnisse schafft, die nicht so sehr nach den sensorischen Eingängen und den motorischen Ausgängen strukturiert sind, sondern nach eigenständigen, intrinsischen Organisationsprinzipien des Gehirns, über die wir aber noch wenig wissen.

## 6 Die Rolle des Hippokampus für das Speichern deklarativen Wissens

Zur Erläuterung der vier obigen Aussagen möchte ich abschließend auf Untersuchungen eingehen, die die Bedeutung einer bestimmten Gehirnstruktur des Säugergehirns für das Erlernen bestimmter Inhalte zeigen.

Um die Jahrhundertwende beschrieb der russische Neurologe *Vladimir Bechterew* eine Patientin mit massiven Gedächtnisverlusten. Bei der Autopsie wurde eine Schädigung des Hippokampus festgestellt. Aber erst nach 1950 wurde die Rolle des Hippokampus für das Gedächtnis deutlich, als der *Patient H. M.* nach einer beidseitigen Entfernung von 2/3 des Hippokampus (sowie des anschließenden parahippokampalen Gyrus, des anterioren temporalen Kortex und der Amygdala) von der kanadischen Psychologin *Brenda Millner* ausführlich und über viele Jahre untersucht wurde. H. M. wurde wegen einer lebensbedrohlichen Epilepsie von dem Neurochirurgen William Scoville 1953 als 27jähriger operiert. Vom Tag der Operation an konnte H. M. sich nicht

mehr das Zimmer merken, in dem er lebte, keine neuen Namen und Gesichter von Personen behalten und war sich des Jahres und der Tageszeit nicht bewußt. Brenda Millner fand, daß sein Altgedächtnis, das bis kurze Zeit vor die Operation reichte, in keiner Weise beeinträchtigt war, während das langfristige Neulernen von Faktenwissen, Raum- und Zeitorientierung und alles, was durch Sprache zugänglich ist und bewußt wird, zerstört war. Seine anterograde Amnesie bezog sich also auf *deklarative Inhalte* (auch *explizites Wissen* genannt), während motorische Fertigkeiten wie Spiegelschriftschreiben, im Spiegel einer Sternfigur nachfahren oder eine Maschine (wie z. B. eine Drehbank) bedienen, H. M. genauso gut lernte, wie andere Personen. Sein *prozedurales Lernen* (auch *implizites Wissen* genannt) war also nicht beeinträchtigt. H. M. erinnerte sich aber nie daran, daß er so eine Aufgabe erlernt hatte, auch wenn er sie schon häufig geübt hatte und vollständig beherrschte.

Die Untersuchungen einer ganzen Reihe von Patienten nach Operationen oder Infarkten im Bereich des tieferen Temporallobus ergaben, daß der Hippokampus des Menschen spezifisch ist für den Neuerwerb deklarativen Gedächtnisses, selbst aber nicht der Ort des Gedächtnisses ist, und auch nicht zum Auslesen des früher gespeicherten deklarativen Gedächtnisses notwendig ist (Squire 1986). Der Hippokampus ist über reziproke Bahnen mit vielen Arealen des Neokortex, besonders des frontalen Kortex, verbunden. Man nimmt daher an, daß er ein Organisator für die Einspeicherung deklarativen Wissens ist, das an anderen Stellen, wahrscheinlich in vielfältiger Form und verteilt im Neokortex gespeichert wird.

Aus Untersuchungen über die Rolle des Hippokampus bei Säugetieren und Vögeln läßt sich eine Vorstellung entwickeln, wie dieser Gedächtnisorganisator arbeiten könnte: er ordnet möglicherweise deklarative Inhalte nach der Raum-/Zeitstruktur, die mit der Erfahrung dieser Inhalte verbunden ist, und prägt dem korrespondierenden Gedächtnis diese Struktur in konfiguraler Weise auf. Hinweise für diese Vorstellung kommen aus Beobachtungen, die zeigen, daß der mediale Hippokampus innig mit der Orientiertheit in Raum und Zeit verknüpft ist.

- (1) Vögel, wie z. B. der Eichelhäher und viele Meisenarten, die sich Hunderte von Orten merken können, an denen sie Körner für den Winter versteckt haben, weisen einen größeren Hippokampus auf, als vergleichbare Vögel, die dies nicht tun. Die Fähigkeit zu diesem riesigen und präzisen Raumgedächtnis entwickelt sich bei den heranwachsenden Tieren parallel mit der Vergrößerung und Ausdifferenzierung des Hippokampus (Healey et al. 1994).
- (2) Leitet man die elektrische Erregung von Pyramidenzellen im Hippokampus von Ratten ab, während diese sich im Raum orientieren und neue

Raumkonstellationen erlernen, dann zeigt sich, daß die Pyramidenzellen in anpaßbarer Weise den Raum repräsentieren (Wilson/McNaughton 1993).

Ich hatte bereits über ein pharmakologisches Experiment berichtet, das die Schlußfolgerung unterstützt, daß der Hippokampus in seiner hochgeordneten Struktur von Pyramidenzellen ein adaptives Netzwerk zur kartenartigen Raumrepräsentation darstellt. Schaltet man pharmakologisch oder durch genetische Manipulation selektiv die doppelt geregelten NMDA-Glutamatrezeptoren aus, dann können die Tiere nicht mehr im Raum navigieren, sich also nicht mehr nach der relativen Lage zu fernen Landmarken orientieren, während sie alle anderen Lernaufgaben, wie z. B. Zielorte an ihren Marken am Ort zu erkennen, nach wie vor gut lernen (Morris et al. 1982; Bourchuladze et al. 1994).

(3) Auch für die Zeitstruktur beim Lernen ist der Hippokampus zuständig. Tiere lernen rasch, eine Vergleichsaufgabe nach einer zeitlichen Verzögerung durchzuführen. Affen meistern z. B. eine Vergleichsaufgabe auch bei einer zeitlichen Verzögerung von mehreren Minuten. Ist der Hippokampus lädiert, bricht die Leistung schon nach wenigen Sekunden zusammen (Squire 1986).

Dem medialen Temporallappensystem und hier hauptsächlich dem Hippokampuskomplex kommt offensichtlich die Aufgabe zu, die vielfältigen Repräsentationen der gesamten Umgebung, die während des Lernens präsent sind, zeitlich und räumlich zu verketten. Das aktuelle Lernen wird damit in den gesamten Kontext eingefügt und assoziativ mit diesem verknüpft. Die raumzeitliche Struktur wird damit zum konfiguralen Organisator für neue (beim Menschen: deklarative) Gedächtnisinhalte. Diese Interpretation wird auch gestützt durch Beobachtungen an Menschen mit krankhaft entwickeltem *Supergedächtnis*. Einen solchen Patienten, den Moskauer Reporter und Briefträger S., untersuchte der russische Neurologe Luria viele Jahre und fand, daß er seine schier unbegrenzte Gedächtniskapazität dadurch erreichte, daß er zwanghaft alle Inhalte, auch abstrakte wie Formeln, Zahlenreihen, Wörter unbekannter Sprachen, etc., in bildhafte Vorstellungen verwandelte und diese Bilder memorierte. *Cicero* beschrieb dieses Phänomen bereits bei dem Dichter *Simonides*, der ebenfalls über ein Supergedächtnis verfügte: „... *Simonides empfahl Personen, die die Fähigkeiten ihres Gedächtnisses trainieren wollen, sie sollten sich Plätze in der Stadt vorstellen, und dann alle die Dinge, die sie sich merken wollen, so in ihrer Vorstellung auf dem Platz verteilen, daß die Ordnung zwischen diesen Dingen erhalten bleibt. Diese Vorstellung wird dann die Dinge wieder in der richtigen Reihenfolge hervorrufen wie das die Buchstaben auf einem Wachstablett tun, wenn sie darauf ordentlich eingraviert wurden.*“

### *Abschließende Bemerkung*

Ich habe Ihnen die heutige Sicht der Neurowissenschaften dargestellt und auf folgende Aspekte vor allem abgehoben:

(1) Auf der Netzwerkebene läßt sich die Gedächtnisbildung als eine Kooperation zwischen konvergierenden Neuronen verstehen. Vor allem das Studium identifizierter einzelner Neurone im Nervensystem von Schnecken und Insekten hat zu wesentlichen Einsichten in die neuronalen Mechanismen und deren repräsentationale Struktur geführt.

(2) Die *Speicherelemente* sind die Synapsen. Ihre Struktur, Verteilung, Häufigkeit und die Stärke ihrer Erregungsübertragung ändert sich unter der Kontrolle prä-/postsynaptischer Erregungskorrelation. Die molekularen Instanzen hierfür sind doppelt geregelte Moleküle, z. B. der Glu-(NMDA-)Rezeptor, die Adenylatcyclase, u. a.

(3) Die *Gedächtnisinhalte* sind in Matrizen sehr vieler Synapsen verteilt gespeichert. Ein Modell ist die assoziative Korrelationsmatrix; die experimentelle Evidenz für die Gültigkeit dieser Modellvorstellung ist aber noch schwach.

(4) Zur Bindung der als einheitlich erfahrenen, aber verteilt gespeicherten Inhalte bedarf es beim Einspeichervorgang organisierender Vorgänge im Gehirn. Solche sind:

- die vorübergehende Zwischenspeicherung in einem Arbeitsgedächtnis, von dem aus in einem Konsolidierungsvorgang langsam und unter Berücksichtigung neuer Erfahrung das dauerhafte Gedächtnis parallel in meist mehreren Strukturen gebildet wird.
- Die konfigurale Einbeziehung deklarativer Inhalte in die Raum- und Zeitstruktur aller gleichzeitig wahrgenommener und früherer Ereignisse.

Meine Ausführungen haben wohl auch gezeigt, wie weit die Neurowissenschaften von einem Verständnis des Gedächtnisses, vor allem der hoch organisierten Gehirne, noch entfernt sind.

### *Literatur*

#### *Monographien*

- Blakemore, C. (1977): *Mechanics of the mind*, Cambridge, UK: Cambridge University Press.
- Ebbinghaus, M. (1885): *Über das Gedächtnis*, Leipzig: K. Buehler.
- Finger, S. (1994): *Origins of neuroscience. A history of explorations into brain function*. New York: Oxford University Press.

*Zeitschriften*

- Bourtchuladze, R. et al. (1994): Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. In: *Cell*, 79, S. 59–68.
- Burnashev, N. et al. (1994): Control by asparagine residues of calcium permeability and magnesium blockade in the NMDA receptor. In: *Science*, 257, S. 1415–1419.
- Hammer, M. (1993): An identified neuron mediates the unconditioned stimulus in associative olfactory learning in honeybees. In: *Nature*, 366, S. 59–63.
- Hammer, M. & R. Menzel (1995): Learning and memory in the honeybee. In: *J Neurosci*, 15 (3), S. 1617–1630.
- Healy, S. D. et al. (1994): Development of hippocampal specialisation in two species of tit (*Parus spp.*). In: *Behav Brain Res*, 61, S. 23–28.
- Lashley, K. S. (1950): In search of the engram. In: *Symp Soc exp Biol*, 4, S. 454–482.
- Lin, X. Y. & D. L. Glanzman (1994): Hebbian induction of long-term potentiation of *Aplysia* sensorimotor synapses: partial requirement for activation of an NMDA-related receptor. In: *Proc. R. Soc. Lond. B*, 255, S. 215–221.
- Menzel, R. & U. Müller: Learning and memory in honeybees: From behavior to neural substrates. [In Press] *Ann Rev Neurosci* 1996.
- Morris, R. G. M. et al. (1982): Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. In: *Nature*, 297 (5868), S. 681–683.
- Schultz, W. et al. (1993): Responses of monkey dopamine neurons to reward and conditioned stimuli during successive steps of learning a delayed response task. In: *J Neurosci*, 13, S. 900–913.
- Schuman, E. M. & D. V. Madison (1994): Nitric oxide and synaptic function. In: *Ann Rev Neurosci*, 17, S. 153–183.
- Smith, B. H. & S. Cobey (1994): The olfactory memory of the honey bee, *Apis mellifera*. II: Blocking between odorants in binary mixtures. In: *J exp Biol*, 195, S. 91–108.
- Squire, L. R. (1986): Mechanisms of memory. In: *Science*, 232, S. 1612–1619.
- Sutton, R. S. & A. G. Barto (1981): Toward a modern theory of adaptive networks: Expectation and prediction. In: *Psychol Rev*, 88, S. 135–170.
- Wilson, M. A. & B. L. McNaughton (1993): Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. In: *Science*, 261, S. 1055–1058.

*Sammelbände*

- Menzel, R. (1990): Learning, memory, and “cognition” in honey bees. In: Kesner, R. P., Olten, D. S., (Hg.), *Neurobiology of comparative cognition*, Hillsdale, N.J.: Erlbaum Inc, S. 237–292.

- Menzel, R. et al. (1993): Functional organization of appetitive learning and memory in a generalist pollinator, the Honey Bee. In: Papaj, D. & A. C. Lewis (Hg.), *Insect learning: Ecological and evolutionary perspectives*. New York: Chapman & Hall, S. 79–125.
- Menzel, R. et al. (1994): The mushroom bodies in the honeybee: From molecules to behavior. In: Schildberger, K. & N. Elsner (Hg.), *Neural basis of behavioral adaptations*. Fortschritte der Zoologie Vol. 39, Stuttgart: Gustav Fischer Verlag, S. 81–102.
- Rescorla, R. A. & A. R. Wagner (1972): A theory of classical conditioning: variations in the effectiveness of reinforcement and non-reinforcement. In: Black, A. H. & W. F. Prokasy (Hg.), *Classical conditioning II: Current research and theory*. New York: Appleton-Century-Crofts, S. 64–99.
- Rolls, E. T. (1990): Theoretical and Neurophysiological Analysis of the Functions of the Primate Hippocampus in Memory. In: *Cold Spring Harbour Symposia on Quant Biol*, LV, S. 995–1006.