



Nikolai Axmacher

Abteilung für Neuropsychologie, Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Fakultät für Psychologie, Ruhr-Universität Bochum GAFO 05/616, Bochum, Deutschland

Auf der Suche nach dem menschlichen Engramm

Was ist das Engramm?

Das Gedächtnis ist nicht nur eine wichtige kognitive Fähigkeit des Menschen neben anderen; es ist konstitutiv für ein kontinuierliches Bild von uns selbst und damit für unsere Identität. Wir „sind“ unsere Erinnerung – daher fühlen wir uns auch fundamental bedroht durch Krankheiten wie die Alzheimer-Demenz, bei der das Gedächtnis verloren geht. In der Psychologie sind bereits zahllose Studien zu Gedächtnisprozessen durchgeführt worden, und aus den Neurowissenschaften ist viel über die neuronalen Mechanismen von Lernen und Gedächtnis bekannt. Der Fokus lag jedoch bislang auf der Erforschung genereller Prozesse der Gedächtnisbildung und nicht auf der Identifikation einzelner Gedächtnisspuren. Es wird beispielsweise untersucht, unter welchen Bedingungen wir uns generell besser an Gesichter erinnern, welche Gehirnsysteme für das Lernen eines Instruments wichtig sind oder wie Fakten im Unterschied zu einzelnen Episoden gespeichert werden. Es fehlen noch weitestgehend Studien dazu, wie das Erlebnis *dieser* Situation oder die Fähigkeit, *jenes* Lied spielen zu können, im Gehirn repräsentiert und in eine dauerhafte Gedächtnisspur überführt wird; wie bei der Erinnerung an einen Freund ein ganz bestimmtes Bild dieser Person im Geist reaktiviert wird; und warum mir mein Beitrag zu einer Theateraufführung in der Schule mit zunehmendem Alter als immer glänzender erscheint. Diese Fragen betreffen ein zentrales Konzept, das lange Zeit als eine Art heiliger Gral der Gedächtnisforschung erschien, ohne dass es realistisch war, es jemals beim Menschen beobachten zu können: das

Engramm. Darunter versteht man die spezifische Spur, die eine Erfahrung im Gehirn hinterlässt und die sich von der Spur aller anderen Erfahrungen unterscheidet. In seiner klassischen Arbeit „In search of the engram“ fasste Karl Spencer Lashley 1950 eine Vielzahl bis zu diesem Zeitpunkt durchgeführter Läsionsstudien zusammen, die das Ziel hatten, Engramme zu lokalisieren [6]. Trotz umfangreicher Läsionen zeigten sich dabei überraschend geringe Gedächtnisdefizite, sodass Lashley zur Schlussfolgerung kam: „It is not possible to demonstrate the isolated localization of a memory trace anywhere within the nervous system.“ Erst seit Kurzem scheint der Traum, das Engramm direkt zu beobachten, und darüber hinaus auch noch bei Menschen, in greifbare Nähe zu rücken: Auf verschiedenen Ebenen, von der Aktivität einzelner Nervenzellen über die spezifische Aktivität kleinerer und größerer Netzwerke bis hin zu komplexen Mustern weit verteilter Gehirnaktivität ist es gelungen, Elemente einzelner Gedächtnisspuren bei Menschen zu identifizieren. Darüber hinaus gibt es erste Hinweise, dass inhaltspezifische Repräsentationen – Engramme – bei der Alzheimer-Erkrankung beeinträchtigt sind, und Überlegungen, wie sie wiederhergestellt werden könnten.

Engramme: Von Einzelzellen zu Netzwerken

Trotz ihrer Komplexität gilt die Nervenzelle als elementare Einheit der Informationsverarbeitung im Gehirn. Bei Menschen ist es meist nicht möglich, die Aktivität einzelner Nervenzellen zu messen; eine Ausnahme sind Ableitungen bei Epi-

lepsiepatienten, denen im Rahmen einer Operationsplanung Mikroelektroden in das Gehirn implantiert wurden. Bei diesen Patienten konnte gezeigt werden, dass die Aktivität einzelner Zellen im Hippocampus selektiv dann ansteigt, wenn die Patienten in einer virtuellen Navigationsaufgabe einen bestimmten Ort besuchen [4], entsprechend „*place cells*“ bei Nagetieren. Andere Zellen im Hippocampus reagieren spezifisch auf die Präsentation des Bildes einer bestimmten Person ([7]; **Abb. 1**). Besonders bemerkenswert ist dabei die perzeptuelle Invarianz dieser Repräsentationen, was zu ihrer Bezeichnung als „*concept cells*“ geführt hat. Aufgrund ihrer Inhaltsselektivität könnten sowohl *place cells* als auch *concept cells* eine zelluläre Basis des Engramms darstellen. Allerdings werden Inhalte nicht nur durch eine einzelne Zelle repräsentiert, sondern durch Hunderttausende oder sogar Millionen von Zellen; und jede Zelle im Hippocampus scheint nicht nur an einem, sondern an mehreren solcher Netzwerke beteiligt zu sein. Diese Untersuchungen ermöglichen faszinierende Einsichten in die neuronale Grundlage von Engrammen auf einer zellulären Ebene. Es sind allerdings noch viele Fragen offen, beispielsweise wie bestimmt wird, welche Zelle für die Repräsentationen von welchem Inhalt verantwortlich ist, durch welchen Mechanismus Zellen bei der Gedächtnisbildung in die relevanten Netzwerke eingebunden werden und wie sich Repräsentationen durch synaptische Plastizität ändern.

Da inhaltspezifische Zellen stets in größere Netzwerke eingebunden sind, erscheint es realistisch, dass Engramme auch auf der Ebene dieser Netzwerke erfasst werden können. Die Aktivi-

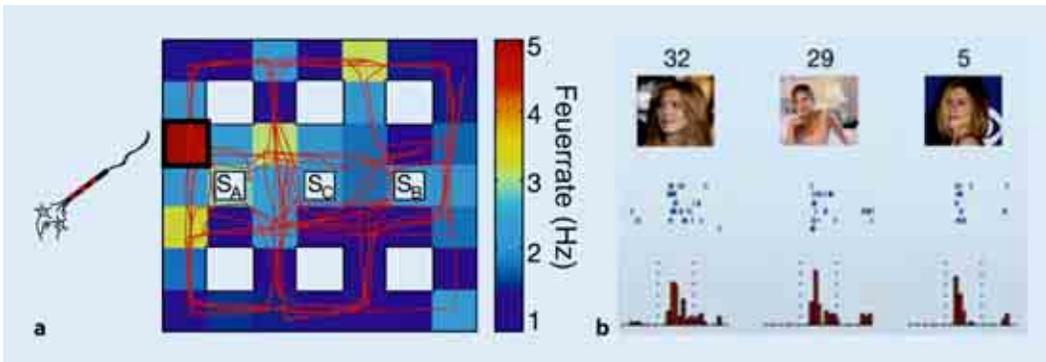


Abb. 1 ▲ Stimuluspezifische Repräsentationen in einzelnen Zellen. Einzelzelleitungen zeigen erhöhte Aktivität einzelner Zellen im menschlichen Hippocampus während virtueller Navigation an einem bestimmten Ort (a) oder bei Präsentation einer bestimmten Person (b). a Farbkodierte Anzahl der Aktionspotenziale abhängig von der räumlichen Position. b *Oben*, präsentiertes Bild; *Mitte*: Aktionspotenziale während wiederholter Darbietung des Bildes; *unten*: Häufigkeit von Aktionspotenzialen. Abbildungen mit Genehmigung und modifiziert nach [4] (a) und [7] (b)

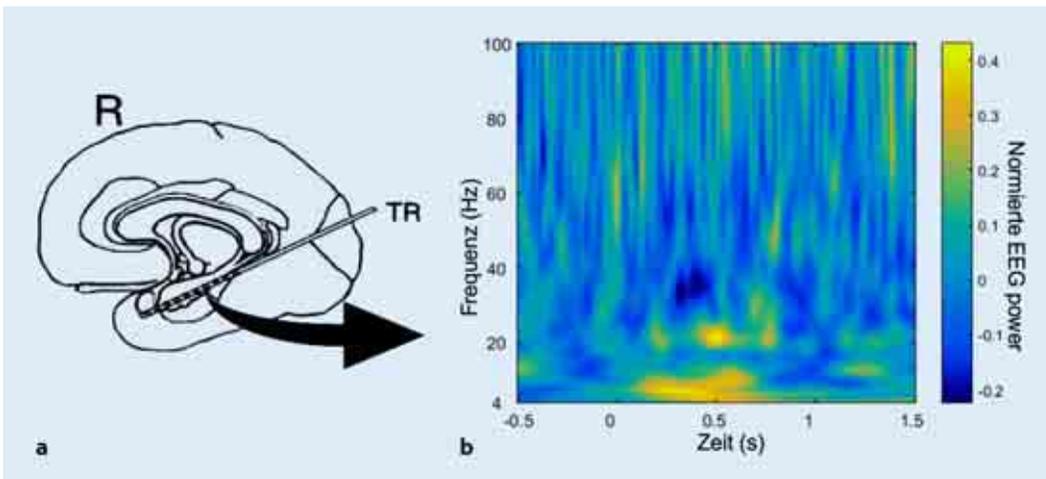


Abb. 2 ◀ Zeit-Frequenzmuster von Aktivität in neuronalen Netzwerken. Intrakranielle EEG-Ableitungen bei Epilepsiepatienten (a, schematische Abbildung mit einer Tiefenelektrode im Hippocampus) erlauben es, das Zeit-Frequenz-Muster neuronaler Netzwerke auch in tief liegenden Hirnregionen zu erfassen (b). Abbildung von Hui Zhang

tät kleinerer neuronaler Netzwerke im menschlichen Hippocampus (oder auch in anderen Bereichen, z. B. in der Hirnrinde) kann mittels Mikroelektroden auf der Ebene lokaler Feldpotenziale untersucht werden. Darüber hinaus können größere Netzwerke im intrakraniellen EEG gefunden werden. Dieses wird mit implantierten Elektroden mit einem Durchmesser von 1–1,5 Millimetern gemessen, wie sie zur Planung eines epilepsiechirurgischen Eingriffs verwendet werden. Die Aktivität dieser Netzwerke zeichnet sich durch ein hochspezifisches Muster von rhythmischer und arrhythmischer Aktivität in verschiedenen Frequenzen aus (▣ Abb. 2). Ganz allgemein reflektiert das Ausmaß der Netzwerkaktivität die Erregbarkeit seiner Nervenzellen. Spezifisch hängt das genaue Aktivitätsmuster von einer Vielzahl anatomischer und physiologi-

scher Parameter wie der Anzahl der beteiligten Zellen, ihrem Aktivitätszustand und ihrer Verknüpfung ab. Dieses Muster kann dynamisch adjustiert werden, um situationsabhängig bestimmte kognitive Aufgaben und Verhaltensanforderungen zu erfüllen. Neuere Studien konnten zeigen, dass der funktionelle Zustand von Netzwerken, wie er sich im intrakraniellen EEG abbildet, nicht nur eine wichtige generelle Rolle für die Gedächtnisbildung spielt, sondern sich je nach verarbeitetem Inhalt unterscheidet und damit tatsächlich eine Basis für Engramme auf Netzwerkebene darstellen könnte. Beispielsweise gelang es mittels intrakranieller EEG-Ableitungen, die Repräsentation einzelner Buchstaben [9] oder Orte [10] zu erfassen (▣ Abb. 3). Zentral für diese Studien war der Einsatz multivariater Mustererkennungs-Algorithmen (mit-

tels *multivariate pattern classification analysis*, MVPA), die ursprünglich in der Informatik und der künstlichen Intelligenzforschung entwickelt wurden. Diese Methode ermöglicht es, spezifische Inhalte aus der Aktivität von Netzwerken zu „dekodieren“. Für diese Arten von Netzwerkrepräsentationen ist dabei nicht nur das Ausmaß (die Amplitude) rhythmischer und arrhythmischer Aktivität in bestimmten Frequenzbändern relevant, sondern auch die Phase der entsprechenden Oszillationen, die mit der Depolarisation von Nervenzellen und damit dem Ausmaß ihrer Erregbarkeit korreliert. Diese Forschung ist jedoch nach wie vor ganz am Anfang, und viele Fragen sind offen: Gibt es tatsächlich einen kausal relevanten Netzwerkcode im Gehirn, d. h. kann das Gehirn den Gesamtaktivitätszustand dieser lokalen Netzwerke „auslesen“, oder spielt letztlich

nur die Aktivität der einzelnen Zellen dieser Netzwerke eine Rolle? Wenn es verschiedene „Codes“ gibt, welcher wird dann unter welchen Bedingungen verwendet? Und wie hängen Netzwerk-Engramme mit den Gedächtnisspuren in einzelnen Nervenzellen zusammen?

Den meisten Menschen müssen glücklicherweise keine Elektroden implantiert werden. Auch bei gesunden Probanden kann aber, wenn jedoch auf indirektere Weise, die Aktivität größerer Hirnbereiche gemessen werden – durch konventionelle EEG-Ableitungen, bei denen Elektroden an der Kopfhaut angebracht werden, wie auch durch die aktuell wohl wichtigste Methode der Kognitiven Neurowissenschaft, die funktionelle Magnetresonanztomografie (fMRT). Auch diese Methoden haben Wichtiges zur Erforschung des Engramms beigetragen. Eine Vielzahl von fMRT-Studien hat gezeigt, dass stimuluspezifische Repräsentationen aus verteilten BOLD-Aktivitätsmustern im Neokortex dekodiert werden können. Interessanterweise ist es deutlich schwieriger, inhaltspezifische Repräsentationen aus dem Hippocampus zu dekodieren. Dies könnte damit zusammenhängen, dass benachbarte Neurone im Hippocampus sehr unterschiedliche Inhalte zu repräsentieren scheinen, was dazu führen würde, dass die über jeweils viele Zellen gemittelte Aktivität in verschiedenen fMRT-Voxeln sich nur geringfügig voneinander unterscheidet. Durch fMRT-Studien konnte auch das weitere „Schicksal“ perzeptueller Repräsentationen bei der Verfestigung von Gedächtnisspuren im Rahmen der Konsolidierung untersucht werden: So konnte beispielsweise gezeigt werden, dass stimuluspezifische Repräsentationen im ruhigen Wachzustand und im Schlaf spontan erneut auftreten und dadurch anschließend besser erinnert werden können ([3, 8]; **Abb. 4**). Dieser Prozess besitzt funktionelle Ähnlichkeiten zur vielfach untersuchten Reaktivierung von *place cells* bei Nagetieren, auch wenn er in einem zeitlich und räumlich sehr viel ausgedehnteren Maßstab geschieht. Ein großes Potenzial besitzen gleichzeitige EEG- und fMRT-Messungen, da sie es erlauben, den Zusammenhang der Aktivität tiefliegender

Neuroforum 2016 · 22:45–51 DOI 10.1007/s12269-016-0041-9
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2016

N. Axmacher

Auf der Suche nach dem menschlichen Engramm

Zusammenfassung

Es ist bereits viel über die neuronalen Grundlagen des Gedächtnisses bei Menschen bekannt. Allerdings war es lange Zeit nicht möglich, stimuluspezifische Gedächtnisspuren – „Engramme“ – direkt zu beobachten. In diesem Artikel stelle ich neuere Entwicklungen dar, die erste Hinweise zu den Mechanismen der Bildung, Modifikation und Beeinträchtigung von Engrammen bei Menschen liefern. Stimulus-spezifische Gedächtnisspuren scheinen auf verschiedenen Ebenen der Hirnorganisation aufzutreten, von der Feuerrate einzelner Zellen über die Zeit-Frequenz-Signatur kleinerer Netzwerke bis hin zu weit verteilten Aktivitätsmustern. Gedächtnisinhalte werden

allerdings bei jedem Abruf transformiert. Daher sind neue Analysemethoden erforderlich, um auch substanziell modifizierte Engramme zu identifizieren. Schließlich sind Engramme bei einer Reihe von Krankheiten beeinträchtigt, die zu Gedächtnisdefiziten führen; zum Schluss stelle ich neue translationale Forschungsergebnisse vor, die sich mit veränderten inhaltspezifischen Gedächtnisspuren im Kontext der Alzheimer-Erkrankung beschäftigen.

Schlüsselwörter

Engramm · Dekodierung · Generatives Gedächtnis · Alzheimer-Erkrankung

In search of the human engram

Abstract

Despite abundant knowledge on the neural basis of memory functions in the human brain, stimulus-specific memory traces – “engrams” – have long remained elusive. Here, I review recent developments that start to shed light on the mechanisms underlying the formation, modification and potential degradation of engrams. Stimulus-specific memory representations appear to occur at different levels of brain organization, from spike rates of individual cells via time-frequency signatures of small-scale neural networks to distributed activity patterns. However, memories undergo

transformation whenever they are recalled. Thus, novel methodological approaches need to be employed in order to identify considerably modified engrams. Finally, engrams are impaired in a number of diseases involving memory dysfunction; I will finish by describing recent translational work on altered content-specific memory representations in the context of Alzheimer's disease.

Keywords

Engram · Decoding · Generative memory · Alzheimer's disease

Gehirnregionen wie des Hippocampus – dessen Aktivität indirekt mittels fMRT erfasst werden kann – mit stimulus-spezifischen Repräsentationen in Form von EEG-Oszillationen zu untersuchen. Dadurch kann erfasst werden, wie der Hippocampus – oder auch andere Regionen wie der präfrontale Kortex – die Bildung stimuluspezifischer Repräsentationen und ihre Transformation in Engramme kontrolliert. Darüber hinaus können durch Messungen mit immer höheren Magnetfeldstärken immer kleinere Hirnregionen bis hin zu einzelnen Zellschichten untersucht werden, was die Prüfung deutlich mechanistischerer Hypothesen ermöglicht, wie sie z. B. aus

Tierexperimenten, durch invasive intrakranielle EEG-Messungen oder auch ausgehend von Computersimulationen generiert werden.

Aufbewahrung versus Transformation

Das Gedächtnis ist nicht nur ein passiver Speicher. Auch wenn es wichtig sein kann, Informationen genauso abzurufen, wie sie vorher gelernt wurden (beispielsweise, wenn ich meine Einkaufsliste vergessen habe und versuche, mich zu erinnern, welche Lebensmittel ich kaufen wollte), verfährt das Gedächtnis in vielen Fällen selektiv und konstruktiv, und dies

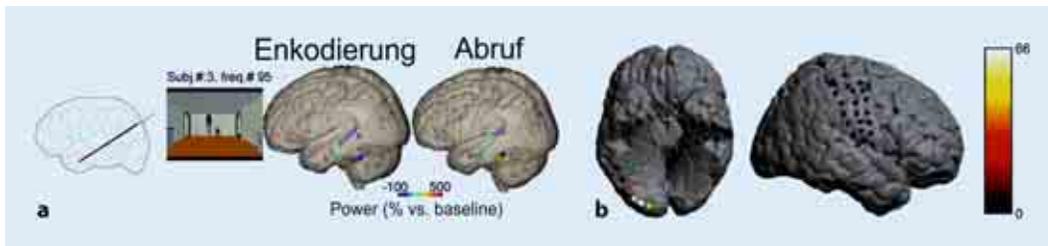


Abb. 3 ▲ Stimuluspezifische Repräsentationen in Netzwerken (intrakranielles EEG). Intrakranielle EEG-Ableitungen zeigen spezifische Aktivitätsmuster während der Navigation durch virtuelle Räume (a) oder bei Präsentation verschiedener Buchstaben (b). **a** Schnappschuss während der Navigation durch einen Raum und farbkodierte Aktivitätsverteilung im Gehirn während des Lernens („Enkodierung“) oder Abrufs dieses Raums. **b** Farbkodiert ist der Beitrag der Aktivität in einzelnen Elektroden zur Unterscheidung zwischen einzelnen Buchstaben. Abbildungen mit Genehmigung und modifiziert nach [10] (a) und [9] (b)

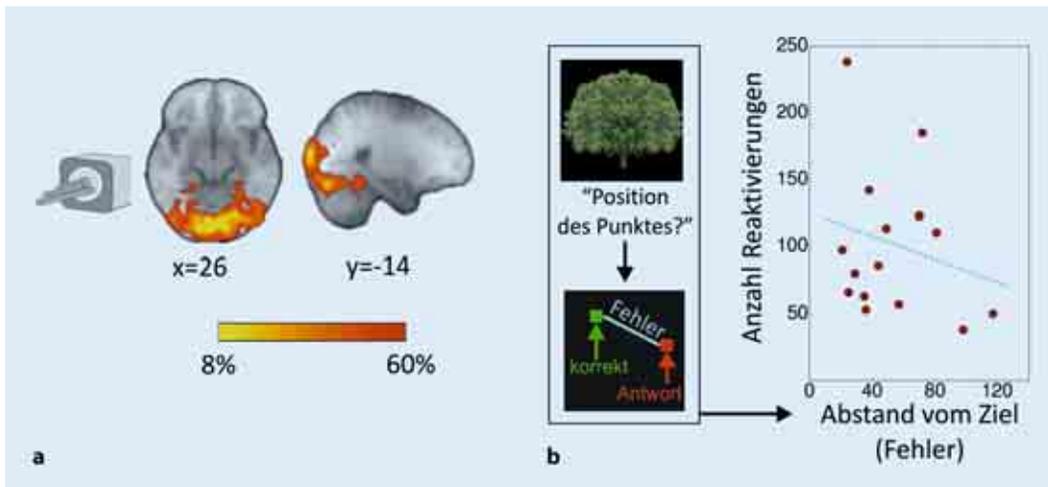


Abb. 4 ▲ Stimuluspezifische Repräsentationen in Netzwerken (funktionelle Magnetresonanztomografie, fMRT). Messungen mittels fMRT zeigen, dass die Reaktivierung spezifischer Gedächtnisspuren im ruhigen Wachzustand und im Schlaf förderlich für die Gedächtniskonsolidierung ist. **a** Relevante Gehirngebiete. **b** Intra-individuelle Korrelation zwischen der Häufigkeit der Reaktivierung spezifischer Gedächtnisspuren und dem anschließenden Gedächtnis an die entsprechenden Inhalte. Je häufiger eine spezifische Gedächtnisspur reaktiviert wird („Anzahl Reaktivierungen“), desto geringer ist der Fehler beim anschließenden Abruf („Abstand vom Ziel“). Abbildung von Lorena Deuker

aus guten Gründen. So erinnere ich mich genau an die Aspekte einer Episode, die in einer bestimmten Situation wichtig sind, und blende andere aus. Ich kann mich je nach Erfordernis entweder auf spezifische Details konzentrieren (wo genau habe ich gestern mein Auto geparkt?) oder auf allgemeine Sachverhalte (wie groß muss ein Parkplatz sein, damit ich gut hineinkomme?). Und an unangenehme und konfliktbelastete Interaktionen erinnere ich mich am liebsten möglichst wenig – aber wenn, dann so, dass meine Rolle dabei nicht zu negativ erscheint. Auf diese Weise re-konstruiert das Gedächtnis unsere Lebensgeschichte immer wieder neu; so haben eine Reihe von Studien beispielsweise von Elizabeth Loftus ergeben, dass Versuchspersonen durch

suggestive Befragung dazu gebracht werden können, auch niemals erlebte Episoden als Teil der eigenen Geschichte zu sehen. Es ist anzunehmen, dass ähnliche Modifikationen auch im Alltag stattfinden und dadurch die Sicht auf unsere Vergangenheit – unsere autobiografische Erinnerung – durchaus flexibel ist. Auch eine Reihe neurowissenschaftlicher Studien bei Nagetieren sowie psychologische Experimente an Menschen haben gezeigt, dass Gedächtnisspuren durch ihren Abruf wieder in eine labilere Form überführt werden. Anschließend können sie entweder gelöscht, mehr oder weniger stark modifiziert oder aber auch in einem Prozess der Rekonsolidierung erneut verfestigt werden. Geradezu „einzelmentierte“, für alle Zeiten unveränderli-

che Gedächtnisspuren scheinen nicht der Normalzustand zu sein, sondern eher bei psychiatrischen Erkrankungen aufzutreten. Insbesondere bei der Posttraumatischen Belastungsstörung erleben Patienten in Form von *flashbacks* und Intrusionen dieselben traumatischen Episoden immer wieder auf identische Weise, ohne sich von ihnen distanzieren oder sie in die Strukturen ihres bestehenden autobiografischen Gedächtnisses integrieren zu können.

In den Kulturwissenschaften ist die Dichotomie zwischen einem Speicher- und einem konstruktivistischen oder generativen Modell des Gedächtnisses seit Langem bekannt [1]. In den Kognitiven Neurowissenschaften herrscht dagegen nach wie vor ein einseitiges Gedäch-

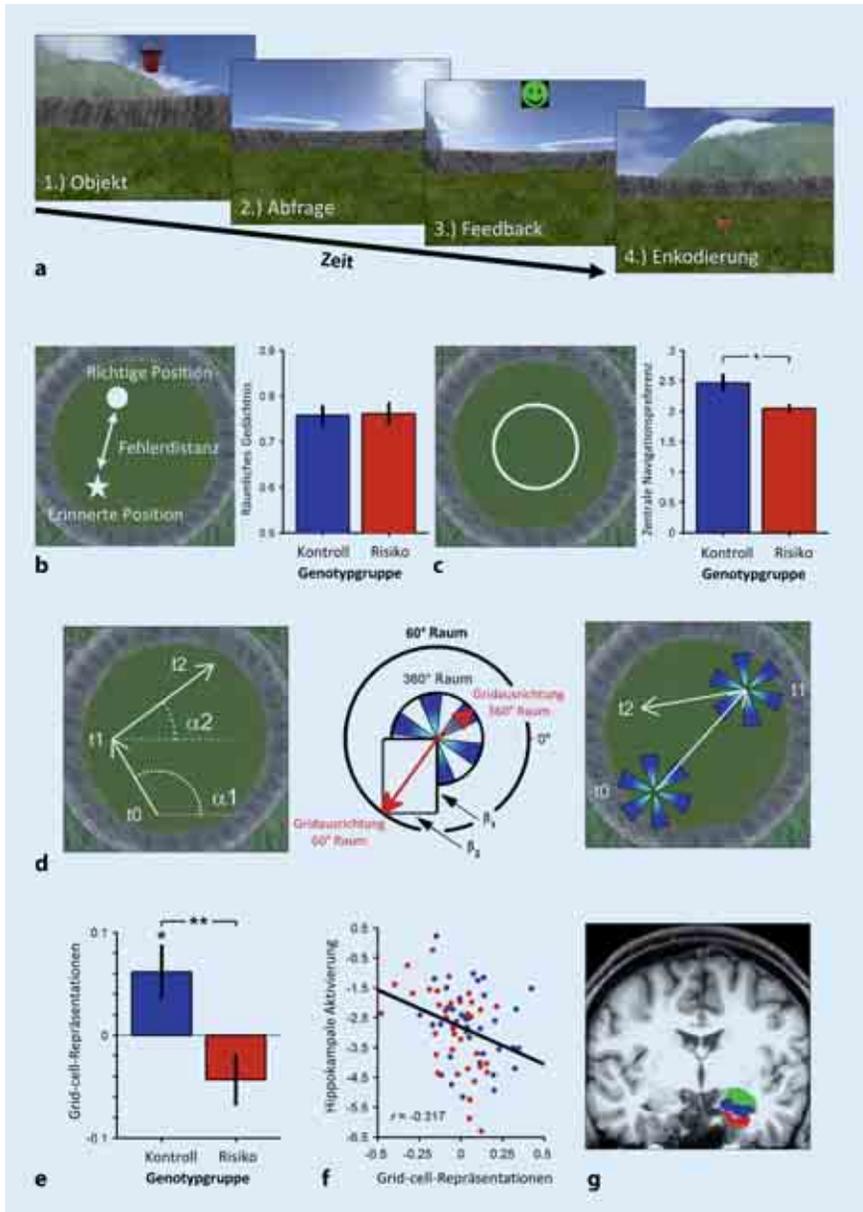


Abb. 5 ▲ Beeinträchtigung von *grid cell*-Repräsentationen im Gehirn genetischer Risikoträger für die Alzheimer-Erkrankung. **a** Virtuelle Navigationsaufgabe im MRT-Scanner. Die Probanden sind instruiert, sich an die Position von Objekten in einer virtuellen Arena zu erinnern und die Objekte an den korrekten Positionen abzulegen. **b** Genetische Risikoträger (*rot*) zeigen keine offensichtliche Beeinträchtigung ihres räumlichen Gedächtnisses im Vergleich zu Kontrollprobanden (*blau*). **c** Risikoträger zeigen eine veränderte Navigationsstrategie: Sie bewegen sich seltener im Zentrum der virtuellen Arena. **d** Analysestrategie für Identifikation von *grid cell*-Repräsentationen in fMRT-Daten: Zu jedem Zeitpunkt während der räumlichen Navigation wird die Bewegungsrichtung erfasst. Daraus werden in einer Hälfte der Daten bevorzugte Richtungen von *grid cell*-Repräsentationen errechnet. Diese Richtungen sind sechsfach rotationssymmetrisch (*blaue Abschnitte* mittlerer und rechter Abbildung). In der anderen Hälfte der Daten wird nun fMRT-Aktivität während Navigation innerhalb und außerhalb dieser bevorzugten Richtungen kontrastiert. **e** Ausprägung der Rasterzell-Repräsentationen bei Kontrollprobanden (*blau*) und bei genetischen Risikoträgern (*rot*). **f** Kompensatorische Mehraktivierung im Hippocampus von Probanden mit verminderten *grid cell*-Repräsentationen. **g** Untersuchte Gehirnregion (entorhinaler Kortex: *rot*) und angrenzende Nachbarregionen (Hippocampus, *blau*; Amygdala, *grün*). Abbildungen von Lukas Kunz

niskonzept im Sinne eines unveränderten Speicherns und Abrufens von Erfahrungen vor [2]. Eine wichtige zukünftige Forschungsrichtung besteht daher darin, sowohl die identische Reproduktion als auch die veränderte (Re-)Konstruktion von Engrammen zu untersuchen. Wann und wie werden Engramme nach ihrer Bildung verändert? Welche Gehirnregionen bewirken eher eine identische Reproduktion, welche eine Modifikation, und welche sogar eine Löschung von Erfahrungen? Wie können schmerzhafte Erfahrungen beispielsweise im Rahmen einer Psychotherapie so transformiert werden, dass sie in unser Selbstbild integriert werden können? Diese Fragen sind nicht nur von grundlagenwissenschaftlichem Interesse, sondern könnten auch zu neuen Therapien bei Erkrankungen wie der Posttraumatischen Belastungsstörung führen. Methodisch sind hier neuere Ansätze wie *forward encoding* Modelle besonders relevant. Diese erstellen basierend auf besonders aufwendigen fMRT-Messungen explizite Modelle der rezeptiven Felder einzelner Voxel, was es anschließend erlaubt, neuronale Repräsentationen direkt zu visualisieren. Dadurch kann nicht nur wie mittels konventioneller MVPA-Ansätze die identische Reaktivierung von Engrammen erfasst werden, sondern gerade auch ihre spezifische Transformation zum Beispiel während des Gedächtnisabrufs, im Rahmen spezifischer sozialer Interaktionen oder auch als Resultat einer Psychotherapie oder einer medikamentösen Intervention.

Das beeinträchtigte Engramm

Gedächtnisstörungen sind nach Aufmerksamkeitsstörungen das zweithäufigste neuropsychologische Defizit und das Kardinalsymptom der Alzheimer-Erkrankung. Diese führt sowohl zur Bildung extrazellulärer Amyloid-Plaques als auch zu intrazellulären Ablagerungen hyperphosphorylierter Tau-Proteine. Mit als erste betroffen sind Hirnregionen, die für das Gedächtnis eine zentrale Rolle spielen. Bei den Patienten sind dabei nicht alle Gedächtnisprozesse gleichermaßen betroffen. Besonders früh kommt es zu Schwierigkeiten bei der präzisen

Unterscheidung relativ ähnlicher Ereignisse. Das legt nahe, dass gerade die Fähigkeit, ganz spezifische Engramme neu zu bilden und aufrechtzuerhalten, beeinträchtigt ist.

Die Alzheimer-Erkrankung ist bisher nicht heilbar, und auch ihre Symptome sind kaum behandelbar, obwohl es in den letzten Jahren eine Vielzahl sehr aufwendiger (und teurer) Versuche mit neuen medikamentösen Ansätzen gab, insbesondere mit verschiedenen Antikörpern. Diese Studien haben jedoch kaum erfolgversprechende Ergebnisse gezeigt. Heißt das, dass dabei ein falscher pathophysiologischer Ansatz verfolgt wurde – dass die Medikamente an der falschen Stelle angreifen? Nicht unbedingt; wahrscheinlicher ist es, dass die bisherigen Therapieversuche zu spät erfolgen, nämlich zu einem Zeitpunkt, an dem bereits große Hirnbereiche von der Alzheimer-Pathologie betroffen und viele Nervenzellen unwiederbringlich zerstört sind. Daher besteht ein Schwerpunkt der aktuellen Forschung zur Alzheimer-Erkrankung darin, möglichst frühe Krankheitsstadien zu untersuchen, die noch pharmakologisch beeinflussbar sind, und entsprechende Risikofaktoren und Biomarker zu identifizieren. Der vermutlich früheste Risikofaktor für die Alzheimer-Erkrankung ist dabei die genetische Ausstattung eines Individuums. Die häufige Form der Alzheimer-Erkrankung (die relativ spät im Leben auftritt) ist dabei nicht durch ein einzelnes Gen determiniert. Allerdings gibt es einen genetischen Risikofaktor, der mehr als alle anderen mit einer erhöhten Erkrankungswahrscheinlichkeit assoziiert ist, die Epsilon 4-Ausprägung des Apolipoprotein E-Gens. Homozygote Apo-E4-Träger besitzen ein mehr als zehnfach erhöhtes Risiko für eine Alzheimer-Demenz; das homozygote Auftreten von Apo-E4 ist jedoch glücklicherweise relativ selten (eine von 100 Personen). Viel häufiger, nämlich mit einer Wahrscheinlichkeit von 1 zu 6, kommt es vor, dass nur ein Apo-E4-Gen vorliegt. Auch dies führt jedoch bereits zu einem dreifach erhöhten Erkrankungsrisiko. Als eine der ersten Hirnregionen ist der entorhinale Kortex von Alzheimer-Pathologien betroffen. Dieser spielt eine wichtige Rolle für das räum-

liche Gedächtnis: Im Jahre 2014 wurde der Nobelpreis für Physiologie oder Medizin für die Entdeckung von *grid cells* im entorhinalen Kortex verliehen, die ein spezifisches sechsfach rotationssymmetrisches Aktivitätsmuster während der räumlichen Navigation aufweisen. Interessanterweise sind die räumlichen Achsen dieses Musters nicht zufällig über die *grid cells* im entorhinalen Kortex verteilt, sondern in allen Zellen relativ gleichförmig. Daher ist es möglich, ihr sechsfach rotationssymmetrisches räumliches Repräsentationsmuster auch anhand makroskopischer Aktivität mittels fMRT zu erfassen und die Ausprägung dieses Musters zwischen verschiedenen Probandenpopulationen zu vergleichen. In einer kürzlich veröffentlichten Studie konnten wir zeigen, dass die vergleichsweise häufigen heterozygoten Apo-E4-Träger bereits im jungen Erwachsenenalter – das heißt mit Anfang 20 – eine deutliche Beeinträchtigung ihrer *grid cell*-Repräsentationen aufweisen ([5]; **Abb. 5**). Zudem zeigten sie ein verändertes Navigationsverhalten, da sie sich häufiger am Rand einer virtuellen Arena aufhielten als Kontrollprobanden ohne Apo-E4-Allel. Sichtbare Defizite im räumlichen Gedächtnis traten jedoch nicht auf, vermutlich aufgrund einer kompensatorischen Mehraktivierung des Hippocampus bei Probanden mit verminderten *grid cell*-Repräsentationen. Wie beschrieben, wurden in dieser Studie *grid cell*-Repräsentationen nur indirekt mittels fMRT gemessen; in Nachfolgestudien muss daher untersucht werden, wie diese Netzwerkrepräsentationen mit der Aktivität einzelner Zellen zusammenhängen. Aus klinischer Sicht ist zudem interessant, ob Veränderungen von *grid cell*-Repräsentationen und von Engrammen spezifischer räumlicher Positionen tatsächlich mit frühen Alzheimer-Pathologien zusammenhängen, und ob sie als neue Biomarker für die Früherkennung der Alzheimer-Demenz bei älteren Menschen in möglicherweise noch behandelbaren Krankheitsstadien dienen könnten.

Ausblick

Durch die zunehmende Anwendung fortgeschrittener Analyseverfahren kön-

nen bei Menschen inhaltspezifische Gedächtnisspuren – Engramme – in einzelnen Zellen, lokalen EEG-Rhythmen und verteilten fMRT-Aktivitätsmustern erfasst werden. Dadurch kann auf einer mechanistischen Ebene untersucht werden, wie spezifische Erfahrungen zu Gedächtnisspuren werden, welche Transformationen diese anschließend durchlaufen und wie sie durch neurologische und psychiatrische Erkrankungen beeinträchtigt werden. In Zukunft kann so besser verstanden werden, warum manche Erinnerungen dauerhaft stabil bleiben, während sich andere im Laufe des Lebens ändern, und wie es zu komplexen Verzerrungen der Erinnerungen kommt. Damit können neurowissenschaftliche Forschungen auch einen Beitrag zur Beantwortung von Fragen liefern, die traditionell eher in den Bereich der Geisteswissenschaften fallen: Wie nehmen wir die Welt wahr? Wie erinnern wir sie? Wie entwickelt sich aus unseren Erinnerungen unsere Identität?

Korrespondenzadresse



Prof. Dr. N. Axmacher

Abteilung für Neuropsychologie, Institut für Kognitive Neurowissenschaft, Fakultät für Psychologie, Ruhr-Universität Bochum GAFO 05/616
Universitätsstraße 150,
44801 Bochum, Deutschland
nikolai.axmacher@rub.de

Prof. Dr. Nikolai Axmacher studierte Medizin und Philosophie in Berlin und Paris. Nach einer Promotion am Institut für Physiologie der Charité und am Innovationskolleg für Theoretische Biologie der Humboldt-Universität zu Berlin wechselte er an die Klinik für Epileptologie der Universität Bonn, wo er sich 2009 im Bereich Kognitive Neurowissenschaft habilitierte und 2011 Emmy Noether-Arbeitsgruppenleiter wurde. Im gleichen Jahr wurde er außerdem Leiter einer Junior-Arbeitsgruppe am Deutschen Zentrum für Neurodegenerative Erkrankungen in Bonn. 2014 erhielt er den Ruf an den Lehrstuhl für Neuropsychologie der Fakultät für Psychologie an der Ruhr-Universität Bochum. Seine Forschungsschwerpunkte sind die neuronalen Mechanismen von Gedächtnisprozessen (Aufrechterhaltung im Kurzzeitgedächtnis, Langzeitgedächtnisbildung, Gedächtniskonsolidierung, autobiografisches Gedächtnis) und Gedächtnisdysfunktionen (durch Verdrängung intrapsychischer Konflikte, bei der Posttraumatischen Belastungsstörung und im Rahmen der Alzheimer-Erkrankung). Er kombiniert fMRT-, EEG und simultane EEG/fMRT-Ableitungen bei gesunden Probanden und bei Alzheimer-Risikoträgern mit intrakraniellen EEG-Ableitungen bei neurologischen und psychiatrischen Patienten.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. N. Axmacher gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine von den Autoren durchgeführten Studien an Menschen oder Tieren.

Literatur

1. Assmann A (1999) Erinnerungsräume. Formen und Wandel des kulturellen Gedächtnisses. C.H. Beck, München
2. Axmacher N, Do Lam AT, Kessler H, Fell J (2010) Natural memory beyond the storage model: repression, trauma, and the construction of a personal past. *Front Hum Neurosci* 22(4):211
3. Deuker L, Olligs J, Fell J, Kranz TA, Mormann F, Montag C, Reuter M, Elger CE, Axmacher N (2013) Memory consolidation by replay of stimulus-specific neural activity. *J Neurosci* 33(49):19373–19383
4. Ekstrom AD, Kahana MJ, Caplan JB, Fields TA, Isham EA, Newman EL, Fried I (2003) Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature* 425(6954):184–188
5. Kunz L, Schröder TN, Lee H, Montag C, Lachmann B, Sariyska R, Reuter M, Stirnberg R, Stöcker T, Messing-Floeter PC, Fell J, Doeller CF, Axmacher N (2015) Reduced grid-cell-like representations in adults at genetic risk for Alzheimer's disease. *Science* 350(6259):430–433
6. Lashley KS (1950) In search of the engram. *Symp Soc Exp Biol* 4:454–482
7. Quiroga RQ, Reddy L, Kreiman G, Koch C, Fried I (2005) Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435(7045):1102–1107
8. Staresina BP, Alink A, Kriegeskorte N, Henson RN (2013) Awake reactivation predicts memory in humans. *Proc Natl Acad Sci USA* 110(52):21159–21164
9. van Gerven MA, Maris E, Sperling M, Sharan A, Litt B, Anderson C, Baltuch G, Jacobs J (2013) Decoding the memorization of individual stimuli with direct human brain recordings. *Neuroimage* 15(70):223–232
10. Zhang H, Fell J, Staresina BP, Weber B, Elger CE, Axmacher N (2015) Gamma power reductions accompany stimulus-specific representations of dynamic events. *Curr Biol* 25(5):635–640

Kompakter Überblick zur Zell- und Molekularbiologie

Daniel Boujard et al.

Zell- und Molekularbiologie im Überblick

2014. XI, 487 S. mit 411 Abb. Br.

ISBN 978-3-642-41760-3

€ (D) 39,99 | € (A) 41,11 | *sFr 50,00

Neu



Dieses Buch gibt einen Überblick über die Gebiete der Zellbiologie und der Molekularbiologie (Genexpression, Kompartimentierung, Bioenergetik, Immunsystem etc.) sowie die entsprechenden experimentellen Methoden (Elektrophorese, Immunopräzipitation, Fluoreszenz u.a.). Die Darstellung (mit biomedizinischem Fokus) ist an die Bedürfnisse der Studierenden angepasst, die sich auf eine Prüfung vorbereiten: 200 Themen der Zell- und Molekularbiologie in leicht zu erlernenden Zusammenfassungen ermöglichen ein effizientes Erlernen des Stoffs, der anhand von ca. 160 Multiple-Choice-Fragen und den korrekten Antworten überprüft werden kann.

€ (D) sind gebundene Ladenpreise in Deutschland und enthalten 7% MwSt. € (A) sind gebundene Ladenpreise in Österreich und enthalten 10% MwSt. Die mit * gekennzeichneten Preise sind unverbindliche Preisempfehlungen und enthalten die landesübliche MwSt. Preisänderungen und Irrtümer vorbehalten.