

GEDÄCHTNIS EIN NETZ VON ERINNERUNGEN

Bereits vor mehr als 100 Jahren vermuteten Forscher, dass jedes neue Erlebnis eine physische Gedächtnisspur im Gehirn hinterlässt. Doch erst jetzt fanden sie heraus, wie Neurone Erinnerungen zu einem Gesamtbild verknüpfen.



Alcino J. Silva ist Direktor des Integrative Center for Learning and Memory an der University of California in Los Angeles. Er untersucht mit seiner Arbeitsgruppe die molekularen Mechanismen von Gedächtnisprozessen, die Ursachen von Gedächtnisstörungen sowie entsprechende Therapiemöglichkeiten.

» [spektrum.de/artikel/1547041](https://www.spektrum.de/artikel/1547041)

Manche Menschen haben ein phänomenales Gedächtnis: Sie erinnern sich etwa an ein bestimmtes Gesicht, an einen einzelnen Vogel oder an die Details einer Landschaft, die sie vor Jahren einmal gesehen haben. Isolierte Erinnerungen sind im Alltag aber nicht besonders nützlich – wir müssen sie stets in den richtigen Kontext setzen. So reicht es beispielsweise nicht allein zu wissen, wie ein Löwe oder eine Schlange aussieht. Wir müssen zudem berücksichtigen, dass wir ihnen in der afrikanischen Savanne besser aus dem Weg gehen sollten, während wir uns im Zoo in aller Ruhe ihre Machtkämpfe ansehen können.

Auch den weniger exotischen Gefahren des Alltags können wir nur entgehen, wenn wir Erinnerungen dauerhaft verknüpfen können. Wollen wir zum Beispiel beurteilen, ob es sinnvoll ist, eine Eigentumswohnung zu kaufen, müssen wir uns daran erinnern können, wie viel Geld wir zur Verfügung haben. Daher speichert das Gehirn die Gedächtnisinhalte nie getrennt ab; es fasst sie stets zu einem zusammenhängenden Bild zusammen.

Erst allmählich beginnen Neurowissenschaftler zu verstehen, wie das im Detail abläuft. Bisher ergründeten sie vor allem, wie das Gehirn Erinnerungen abspeichert, wieder aufruft und verändert. Doch das geschieht nie isoliert: Wenn uns eine vergangene Szene in den Sinn kommt, ruft dies Gedanken an eine andere hervor und so weiter. So entstehen komplexe Sequenzen von Erinnerungen, die uns helfen, Zusammenhänge zu erfassen und kommende Ereignisse vorauszusehen.

Als ich mit meinem Team an der University of California in Los Angeles Ende der 1990er Jahre begann, die Facet-

ten des menschlichen Gedächtnisses zu erforschen, gab es weder geeignete Methoden noch hatten wir das nötige Grundwissen dafür. Dennoch puzzelten wir uns gemeinsam mit Kollegen nach und nach immer mehr Erkenntnisse zu einem Gesamtbild zusammen.

Ein erster wichtiger Schritt war die Entdeckung der Allokation (Zuweisung) von Gedächtnisinhalten: Das Gehirn weist erlernte Informationen bestimmten Neuronengruppen zu, und zwar nach festgelegten Regeln. Dieses wichtige Prinzip der Gedächtnisbildung entdeckten wir eher zufällig, nachdem ich mich 1998 mit Mike Davis von der Yale University in New Haven (Connecticut) unterhalten hatte. Der heute in Atlanta an der Emory University forschende Neurowissenschaftler berichtete mir von einer Studie an gentechnisch manipulierten Ratten, die in einem kleinen Abschnitt der Amygdala – eines wichtigen Zentrums des emotionalen Gedächtnisses – verstärkt ein Protein namens CREB bildeten. Zu meiner Überraschung verbesserte dieser Kniff das Erinnerungsvermögen der Nager an emotionale Ereignisse deutlich.

Wie wir von vorangegangenen Experimenten bereits wussten, ist das CREB-Protein für die stabile Speicherung von Erinnerungen unabdingbar, da es die Aktivität wichtiger »Gedächtnis-Gene« reguliert. Das Prinzip dahinter: Während des Lernens werden Synapsen strukturell verstärkt. Das CREB-Protein dient dabei als eine Art molekularer Architekt. Ohne seine Hilfe würden die meisten Erfahrungen rasch wieder vergessen.

In den Monaten nach meinem Besuch in Yale fragte ich mich immer wieder, ob die Erinnerung womöglich in ebenjenen Neuronen gespeichert wurde, die besonders



KOPF: GETTY IMAGES / DIGITAL VISION / ANDREAS KUEHN,
NETZWERK: DENTIO / GETTY IMAGES / ISTOCK,
COMPOSING: SCIENTIFIC AMERICAN

viel CREB-Protein enthielten. Schließlich hatten Davis und sein Team die Menge des Moleküls lediglich in einem winzigen Bereich der Amygdala erhöht. Wäre es möglich, dass CREB nicht nur Erinnerungen stabilisiert, sondern dass die das Protein vermehrt bildenden Neurone bevorzugt an der Gedächtnisbildung mitwirken?

Wir gingen daher der Funktion des Proteins weiter auf den Grund – und zwar in zwei bekannten Gedächtnisarealen des Gehirns: in der Amygdala, die vor allem beteiligt ist, wenn wir uns an emotionale Erlebnisse erinnern, sowie im Hippocampus, der unter anderem eine mentale Karte unserer Umwelt speichert.

Meine damalige Mitarbeiterin Yu Zhou veränderte eine kleine Gruppe von Neuronen in der Amygdala von Mäusen so, dass sie sowohl mehr CREB produzierten als auch zusätzlich ein Protein, das es uns erlaubte, die CREB-Neurone zu einem beliebigen Zeitpunkt »stillzulegen«. Als wir allein die Nervenzellen mit viel CREB ausschalteten, funktionierte das emotionale Gedächtnis der Mäuse nicht mehr richtig. Das bewies: Um emotionale Ereignisse im Gedächtnis zu speichern, sind insbesondere Nervenzellen mit viel CREB vonnöten. Offenbar entscheidet seine Konzentration darüber, welche Zellen eine bestimmte Information speichern. Damals wussten wir allerdings noch nicht, welcher physiologische Mechanismus dem zu Grunde liegt.

Ein molekularer Lotse für Gedächtnisinhalte: Das CREB-Protein

Um das herauszufinden, veränderte Zhou zunächst wiederum Amygdalaneurone gentechnisch so, dass sie mehr CREB produzierten. Mit Hilfe von Mikroelektroden prüfte sie dann deren Erregbarkeit. Und tatsächlich waren die modifizierten Zellen leichter aktivierbar als unveränderte.

Anschließend untersuchte Zhou die Synapsen der Neurone. Wie schon lange bekannt, werden synaptische Verbindungen verstärkt, wenn wir Erinnerungen abspeichern. Die Neurowissenschaftlerin erzeugte bei Mäusen angstbesetzte Erinnerungen und verglich dann die Stärke

der Synapsen von Amygdalazellen mit erhöhter CREB-Expression mit solchen, die eine normale Menge des Proteins enthielten. Dazu stimulierte sie die Synapsen mit einem schwachen elektrischen Stromimpuls und zeichnete deren Reaktion mit Mikroelektroden auf. Tatsächlich verfügten die CREB-Neurone über stärkere Synapsen als die Vergleichszellen. Ganz offensichtlich haben die manipulierten Zellen die emotionale Erinnerung gespeichert.

Sheena A. Josselyn, heute an der University of Toronto, und ihrem Team gelang es später sogar, den Speicherort für angstbesetzte Erinnerungen in der Amygdala künstlich vorzugeben. Die Forscher veränderten die Zellen so, dass sie einen bestimmten Typ von Ionenkanal enthielten, der die Neurone leichter erregbar machte. Diese Zellen speicherten dann die Erinnerungen.

An entsprechenden Orten des Parcours feuerten die manipulierten Neurone eher

Ähnliches zeigte der Neurowissenschaftler Albert Lee vom Howard Hughes Medical Institute in Ashburn (Virginia). Er steigerte vorübergehend die Erregbarkeit einiger Hippocampusneurone von Versuchstieren, während diese sich an bestimmten Orten an einem Pfad aufhielten. Liefen die Tiere später erneut durch den Parcours, feuerten an den entsprechenden Orten die manipulierten Zellen mit größerer Wahrscheinlichkeit.

Einen weiteren Beweis dafür, dass Erinnerungen in Nervenzellen mit hohem CREB-Gehalt gespeichert werden, lieferte ein Experiment mit einer innovativen Technik namens Optogenetik. Sie erlaubt es Forschern, Nervenzellen mit Licht einer bestimmten Wellenlänge spezifisch anzuregen oder zu hemmen. Nachdem wir wieder einige Amygdalaneurone von Mäusen so verändert hatten, dass sie mehr CREB bildeten, versahen wir die Zellen zusätzlich mit dem Gen für den Ionenkanal Channelrhodopsin 2, der sich durch blaues Licht aktivieren lässt.

Strahlten wir nun solches Licht auf die Nervenzellen mit hoher CREB-Konzentration, löste das typische Angstreaktionen aus – die Tiere schienen sich an ein vorangegangenes beängstigendes Ereignis zu erinnern. Setzten wir dagegen Neurone mit Channelrhodopsin 2, aber geringerer CREB-Konzentration blauem Licht aus, reagierten die Tiere nicht. Offenbar war die Furcht auslösende Erinnerung nur in den Zellen mit großen Mengen des Proteins gespeichert.

Doch wie verknüpft das Gehirn verschiedene Gedächtnisinhalte über die Zeit hinweg? Offenbar bestimmt CREB, welche Zellen eine Erinnerung speichern. Deshalb nahmen wir an, dass dieses Prinzip auch beteiligt ist, wenn Gedächtnisinhalte verknüpft werden. Wir nannten die Idee Allocate-to-Link-Hypothese (Verknüpfung durch Zuweisung): Neue Erinnerungen werden jeweils einer Gruppe von Nervenzellen zugewiesen, die besonders viel CREB enthalten. Weil diese leichter erregbar sind, beteiligen sie sich auch eher am Speichern einer weiteren Erfahrung.

AUF EINEN BLICK FEINMECHANIK DES ERINNERNS

- 1** Das Gehirn verteilt Gedächtnisinhalte von Erlebnissen nicht zufällig auf verschiedene Nervenzellen. Vielmehr bestimmt die Konzentration des Proteins CREB, welche Neurone die Information speichern.
- 2** Kurz aufeinander folgende Erlebnisse werden miteinander verknüpft. Die Erinnerung an eines davon ruft meist auch eine an das andere hervor. Das Gehirn speichert beides in teils identischen Neuronengruppen.
- 3** Im Alter lässt diese Fähigkeit nach. Aber es ist Forschern gelungen, sie künstlich wieder zu stimulieren, indem sie die Erregbarkeit von beteiligten Nervenzellen mit einem technischen Kniff steigerten.

Kommt uns später die eine Erinnerung wieder in den Sinn, aktiviert das oft zugleich die andere.

Der Hintergrund unserer Hypothese: Zwei Erlebnisse, die das Gehirn kurz nacheinander abspeichert, werden mit höherer Wahrscheinlichkeit im Gedächtnis miteinander verknüpft als solche, die zeitlich weit auseinanderliegen. Ist das Zeitintervall zwischen den Erlebnissen zu lang, profitiert die zweite Erinnerung nicht mehr von der gesteigerten Erregbarkeit der mit der ersten Erinnerung befassten Nervenzellen. Daher wird sie in einer anderen Gruppe von Neuronen abgelegt. Dieses Prinzip ist durchaus sinnvoll. Denn zwei Ereignisse, die innerhalb eines Tages stattfinden, haben in der Regel mehr miteinander zu tun als solche mit einer Woche Abstand.

Déjà-vu im Tierlabor: Wann ein Stromschlag rückwirkend Angst macht

Wie lässt sich unsere Allocate-to-Link-Hypothese überprüfen? Die Neurowissenschaftlerin Denise Cai, damals gerade neu in unserem Team, hatte eine raffinierte Idee. Sie setzte Mäuse erst in einen bestimmten Käfig und fünf Stunden später in einen anderen. Im zweiten Käfig gab sie den Tieren einen leichten Stromschlag, der sie erstarren ließ – ein typisches Zeichen für Angst. Wie erwartet, zeigten die Mäuse später dieses Verhalten immer dann, wenn sie in die mit dem Stromschlag assoziierte Kammer gesetzt wurden. Überraschenderweise reagierten die Tiere ähnlich, wenn sie wieder in den ersten Käfig kamen, in dem sie keinerlei Stromstöße erhalten hatten. Offenbar war die Erinnerung daran mit derjenigen an den zweiten Käfig verknüpft worden. Lagen allerdings statt nur fünf Stunden sieben Tage zwischen dem Besuch des ersten und des zweiten Käfigs, verbanden sie die Erlebnisse nicht miteinander. Sie verhielten sich bei einem erneuten Besuch im neutralen Käfig völlig normal.

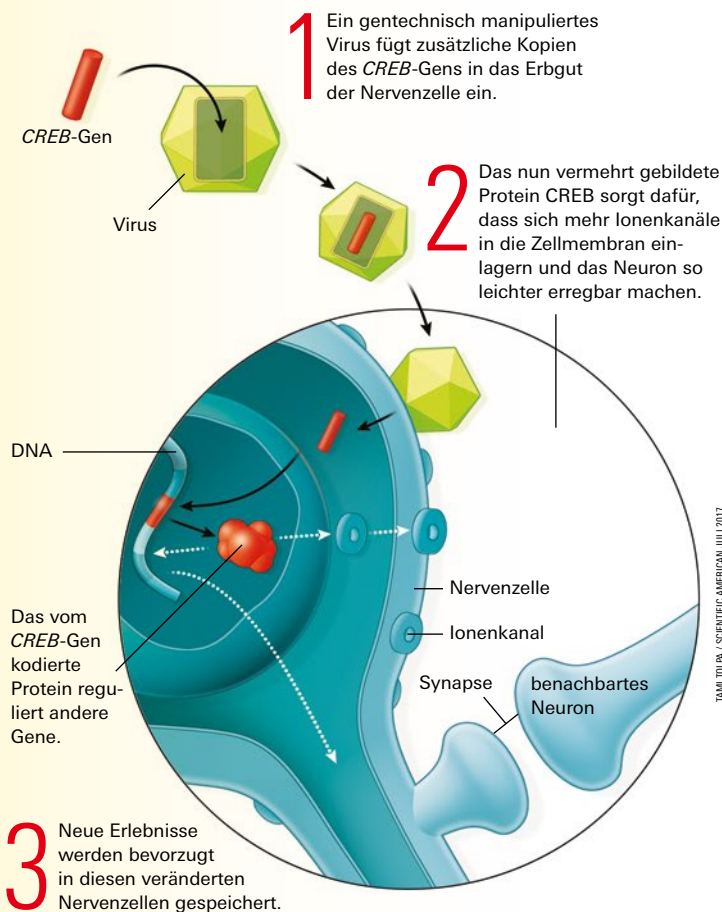
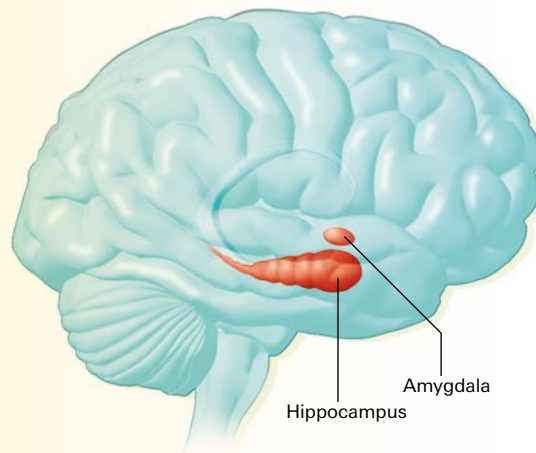
Diese Beobachtung war zwar hochinteressant, klärte aber noch nicht, ob die kurz aufeinander folgenden Erlebnisse in Gruppen von teilweise denselben Neuronen gespeichert wurden. Um das zu testen, hätten wir die Nervenzellen direkt beobachten müssen. Doch das war mit den damals verfügbaren Methoden noch nicht möglich. Für einen Blick ins Gehirn hätten wir den Kopf der Tiere auf einem feststehenden, großen Mikroskop fixieren müssen – ein Verfahren, das sich natürlich nicht für Verhaltensstudien eignet.

Glücklicherweise hörte ich zu dem Zeitpunkt einen Vortrag von Mark Schnitzer von der Stanford University (Kalifornien) über ein miniaturisiertes Mikroskop, das er mit seinem Team entwickelt hatte, um die Aktivität von Neuronen in frei umherlaufenden Mäusen zu beobachten. Das nur rund drei Gramm schwere Gerät ließ sich wie ein Hut auf dem Kopf der Tiere befestigen (Foto S. 59). Es war genau das, was wir brauchten.

Wir waren so begeistert von dieser Idee, dass wir eine abgewandelte Version davon konstruierten. Ähnlich wie das »Miniskop« des Schnitzer-Teams verfügt auch unser Gerät über eine winzige Linse, die sich sehr nahe an den Hirnzellen implantieren lässt. Es wird auf eine kleine Trägerplatte gesteckt, die am Schädel des Tieres befestigt ist.

Wie Erinnerungen entstehen

An der Gedächtnisbildung sind ganz verschiedene Hirnareale beteiligt. Die Amygdala etwa verarbeitet und speichert vor allem emotionale Inhalte, während der Hippocampus unter anderem Ortsinformationen kodiert. Die Konzentration des Proteins CREB in den Zellen bestimmt, welche Neurone daran mitwirken. Forschern gelang es, den Speicherort für Erinnerungen künstlich vorzugeben, indem sie die CREB-Menge in bestimmten Zellen erhöhten.



Mit dieser winzigen Apparatur beobachteten wir die neuronale Aktivität im Gehirn gentechnisch manipulierter Mäuse, die ein Gen für einen so genannten Kalziumindikator trugen. Ihre Nervenzellen begannen zu fluoreszieren, sobald deren Aktivität und damit auch der Kalziumspiegel anstieg. Wir konzentrierten uns dabei auf die Region CA1 im Hippocampus, da sie eine besondere Bedeutung für das Ortsgedächtnis hat, das wir in unseren Verhaltensstudien untersuchten.

Wir setzten die Versuchstiere nacheinander in die beiden Käfige – zuerst in den »neutralen« und anschließend in

den Käfig, in dem sie einen Stromschlag erhielten. Mit Hilfe der kleinen Mikroskope überprüften wir, ob das zeitliche Intervall zwischen den beiden Erfahrungen einen Einfluss darauf hatte, welche Neurone jeweils aktiviert wurden.

Die Ergebnisse übertrafen unsere Erwartungen. Wenn die Mäuse ihre Erinnerungen an die beiden Kammern verknüpften, wurden viele der CA1-Neurone, die beim Besuch der ersten Kammer aktiv waren, erneut erregt, wenn die Tiere die zweite Kammer erkundeten. Bei einem Intervall von bis zu fünf Stunden bildete sich die Erinnerung an beide Käfige in überlappenden Neuronengruppen.

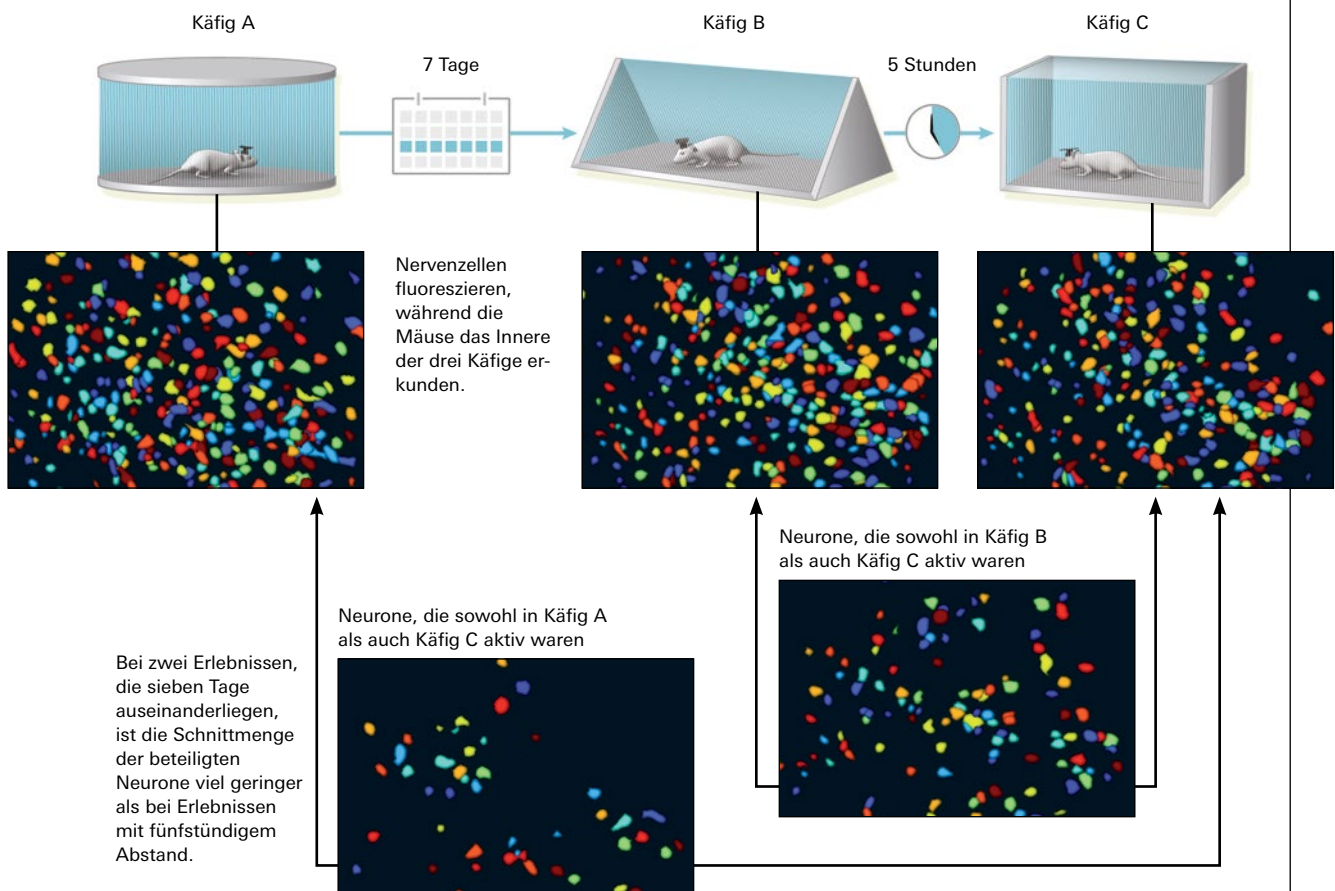
Wenn sich Erinnerungen verbinden

Wie Experimente zeigten, verknüpfen Mäuse, die nacheinander zwei Käfige erkunden, beide Orte in ihrem Gedächtnis. Dies passiert allerdings nur, wenn der Zeitabstand zwischen den Besuchen maximal fünf Stunden beträgt (Käfig B und C im Bild unten). Liegen sieben Tage dazwischen

(A und B sowie A und C), verbinden die Tiere die Erinnerungen nicht.

Forscher beobachteten mit Hilfe eines auf dem Kopf der Mäuse befestigten miniaturisierten Mikroskops die Aktivität der beteiligten Nervenzellen. Die Tiere trugen ein künstlich eingebrachtes Gen für

einen Kalziumindikator, der die Neurone zum Fluoreszieren brachte, sobald deren Aktivität und damit auch der Kalziumspiegel anstieg. So sahen die Forscher, dass die »gedanklich« verknüpften Erlebnisse teilweise in denselben Neuronengruppen abgespeichert wurden.



Betrug der zeitliche Abstand dagegen sieben Tage, war die Schnittmenge zwischen den beteiligten Nervenzellen deutlich kleiner (siehe »Wenn sich Erinnerungen verbinden«, links).

Doppelt hält besser: Erinnerungen werden sowohl übereinander als auch mehrfach gespeichert

Damit war unsere Hypothese bestätigt: Gedächtnisinhalte werden miteinander verknüpft, indem sie in teilweise identischen Neuronengruppen gespeichert werden. Wird später eines der beiden Zellensembles reaktiviert, so stimuliert dieses auch das andere und ruft damit die zugehörige Erinnerung hervor.

Die Arbeitsgruppe von Sheena Josselyn ging noch einen Schritt weiter. Wenn die Reaktivierung der ersten Erinnerung die der zweiten anstößt, müssten sich die beiden Erinnerungen folglich gemeinsam verstärken lassen. Genau das testeten die Forscher. Statt jedoch Mäuse in verschiedene Käfige zu setzen, brachten sie den Tieren bei, auf zwei verschiedene Töne zu reagieren. Und tatsächlich stärkte das Training mit dem ersten Ton die Erinnerung an den zweiten, wenn die Übungsstunden im Abstand von eineinhalb bis sechs Stunden stattfanden. Lagen 18 bis 24 Stunden dazwischen, trat der Effekt nicht ein.

Zuletzt interessierte uns, ob die Fähigkeit, verschiedene Erinnerungen miteinander zu verknüpfen, mit dem Alter nachlässt. Denn im Lauf der Zeit bilden die Nervenzellen immer weniger CREB, wodurch unter anderem die Region

Betagte Mäuse vermochten ihre Erlebnisse in verschiedenen Käfigen nicht mehr zu verknüpfen

CA1 des Hippocampus zunehmend schwerer erregbar wird. Denise Cai wiederholte also ihre Experimente mit älteren Mäusen. Ich weiß noch genau, wie sie atemlos in mein Büro stürzte, um mir von den Ergebnissen zu erzählen. Die betagten Tiere erinnerten sich zwar an jeden einzelnen der besuchten Käfige, es gelang ihnen aber kaum noch, die Erinnerungen miteinander zu verbinden, selbst wenn nur fünf Stunden dazwischenlagen – eine Zeitspanne, die jüngeren Mäusen keinerlei Probleme bereitete. Auch zeigten die Bilder des Mikroskops, dass sich die beteiligten Neuronengruppen im Gehirn deutlich weniger überlappten.

Das ermutigte uns, weiter nachzuforschen. Könnten wir vielleicht die Erregbarkeit von CA1-Neuronen älterer Mäuse künstlich erhöhen und so die Erinnerungen an die beiden Käfige doch zusammenbringen? Um das herauszufinden, nutzten wir eine Technik namens DREADD (designer receptors exclusively activated by designer drugs), die es erlaubt, mit Hilfe gentechnisch modifizierter Oberflächenrezeptoren die Zellfunktion zu verändern. Während die Mäuse die beiden Käfige erkundeten, aktivierten wir die DREADD-Rezeptoren in jeweils derselben Gruppe von Neuronen in der CA1-Region. Das machte die Nervenzellen



MIT FRIEDRICH-ALEXANDER-UNIVERSITÄT ERLANGEN-NÜRNBERG

Diese Maus trägt auf ihrem Kopf ein miniaturisiertes Mikroskop. Mit ihm können Forscher in Echtzeit beobachten, wie Hirnzellen Gedächtnisinhalte speichern.

leichter erregbar, wodurch sich die Erinnerungen an die beiden Erfahrungen verknüpfen sollten.

Ich muss gestehen, dass ich anfangs eher skeptisch war, schließlich gab es eine ganze Reihe von Gründen, die den Erfolg des Experiments unwahrscheinlich machten: An Ortserinnerungen sind nicht nur CA1-Neurone beteiligt, sondern viele Millionen Zellen, die in mehreren miteinander verbundenen Hirnregionen verteilt liegen. So könnten gleich mehrere oder sogar alle beteiligten Regionen vom Alterungsprozess betroffen sein. Und selbst wenn wir die Erregbarkeit in einem Teil der CA1-Neurone erfolgreich erhöhen würden, wären es vielleicht nicht die richtigen.

Aber wir hatten Glück. Tatsächlich gelang es uns, die Erinnerungen an die beiden Käfige künstlich überlappenden Neuronengruppen zuzuweisen und somit zu verknüpfen. So gaben wir den gealterten Tieren eine wichtige Gedächtnisfunktion zurück. Mit einem wachsenden Arsenal experimenteller Techniken zum Messen und Steuern neuronaler Aktivität gelingt es uns und anderen Arbeitsgruppen allmählich, die Mechanismen aufzuklären, mit denen unser Gehirn Informationen speichert. Wie wir in den letzten Jahren gemerkt haben, ist bei der modernen Gedächtnisforschung neben geeigneten Techniken vor allem eines gefordert: eine gute Vorstellungskraft. ◀

QUELLEN

Cai, D. J. et al.: A Shared Neural Ensemble Links Distinct Contextual Memories Encoded Close in Time. In: Nature 534, S. 115–118, 2016

Josselyn, S. A. et al.: Finding the Engram. In: Nature Reviews Neuroscience 16, S. 521–534, 2015

Rashid, A. J. et al.: Competition between Engrams Influences Fear Memory Formation and Recall. In: Science 353, S. 383–387, 2016

Rogerson, T. et al.: Synaptic Tagging during Memory Allocation. In: Nature Reviews Neuroscience 15, S. 157–169, 2014