

Gedächtnisprozesse im medialen Temporallappen: Jenseits des Langzeitgedächtnisses

Memory Processes in the Medial Temporal Lobe: Beyond Long-Term Memory

Autoren

N. Axmacher, J. Fell

Institut

Klinik für Epileptologie Universität Bonn

Schlüsselwörter

- ◉ Arbeitsgedächtnis
- ◉ Gedächtnis-Konsolidierung
- ◉ intrakranielle EEG
- ◉ funktionelle Magnetresonanztomografie
- ◉ Gedächtnissysteme

Key words

- ◉ working memory
- ◉ memory consolidation
- ◉ intracranial EEG
- ◉ functional MRI
- ◉ memory systems

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0030-1252030>
 Klin Neurophysiol 2010; 41: 152–161
 © Georg Thieme Verlag KG
 Stuttgart · New York
 ISSN 1434-0275

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Nikolai Axmacher
 Klinik für Epileptologie
 Universität Bonn
 Sigmund-Freud-Straße 25
 53105 Bonn
 nikolai.axmacher@ukb.uni-bonn.de

Zusammenfassung

Einleitung: Gedächtnis ist kein einheitlicher Prozess, sondern besteht aus verschiedenen Subsystemen, die jeweils unterschiedliche neuronale Korrelate besitzen. Während seit längerem bekannt ist, dass der mediale Temporallappen (MTL) eine zentrale Rolle für die Einspeicherung und den Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte spielt, wurde aufgrund früherer Studien angenommen, dass diese Hirnregion für Arbeitsgedächtnis eher irrelevant ist. Auch über die neuronalen Prozesse, die beim Menschen während der Konsolidierung von Langzeitgedächtnis-Inhalten im MTL auftreten, ist bisher wenig bekannt.

Methodik und Material: In diesem Übersichtsartikel werden mehrere Studien zur Rolle des MTL für Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis-Konsolidierung zusammengefasst, die in der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn während der Jahre 2006–2008 durchgeführt wurden. Methodisch basieren diese Studien einerseits auf intrakraniellen EEG-Ableitungen an Epilepsiepatienten, andererseits auf Messungen mittels funktioneller Magnetresonanztomografie an gesunden Probanden.

Ergebnisse und Diskussion: Anders als lange angenommen zeigte sich, dass der MTL durchaus eine Rolle für die Aufrechterhaltung von Inhalten im Arbeitsgedächtnis spielt. Dies scheint insbesondere dann der Fall zu sein, wenn mehrere Inhalte gleichzeitig gemerkt werden müssen. Studien zur Langzeitgedächtnis-Konsolidierung zeigten, dass hochfrequente Populationsentladungen (sogenannte „ripples“) während des Schlafes im MTL prädiktiv für den Erfolg der Langzeitgedächtnis-Konsolidierung sind. Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass die bisher angenommene exklusive Funktion des MTL für die Einspeicherung und den Abruf deklarativer Gedächtnisinhalte revidiert werden muss.

Abstract

Introduction: Memory is not a unitary process, but can be divided into multiple subsystems with distinct neuronal correlates. While it is well known that the medial temporal lobe (MTL) plays a crucial role in encoding into and retrieval from long-term memory, its relevance for other memory processes is currently under debate. Traditionally, it has been assumed that the MTL only plays a minor role during maintenance of items in working memory. The neural processes in the MTL during consolidation of items in long-term memory still remain to be investigated in humans.

Materials and Methods: In this review, we summarise several studies on the role of the MTL for working memory and long-term memory consolidation, which have been conducted at the Department of Epileptology, University of Bonn, during the years 2006–2008. These studies used intracranial EEG recordings in epilepsy patients as well as functional magnetic resonance imaging in healthy control subjects.

Results and Discussion: Contrary to traditional assumptions, these studies show that the MTL does play a role for maintenance of items in working memory. This appears to be particularly the case when multiple items need to be processed simultaneously. Studies on long-term memory consolidation showed that the incidence of high-frequency population bursts (“ripples”) within the MTL during sleep is predictive for the success of consolidation. These results suggest that the hypothesis of an exclusive function of the MTL for encoding into and retrieval from long-term memory needs to be revised.

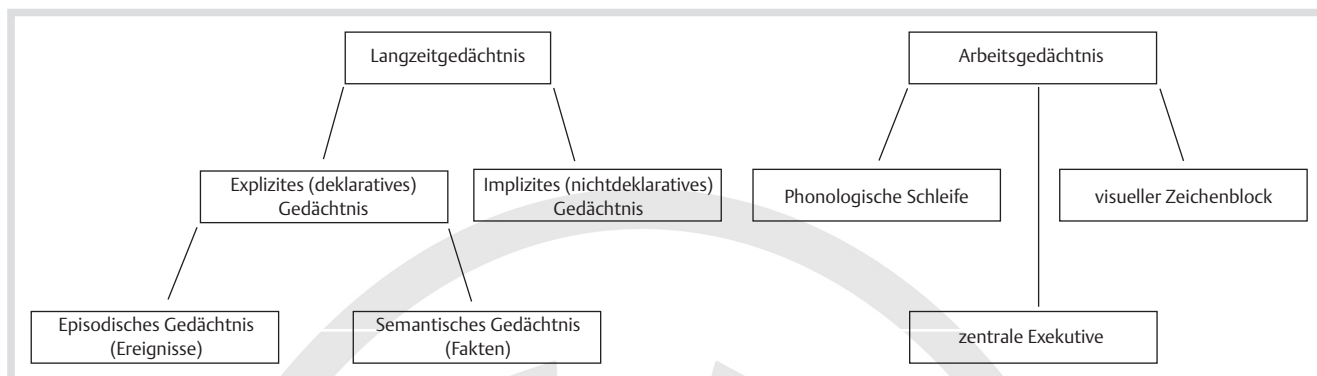


Abb. 1 Unterteilungen von Langzeit- und Arbeitsgedächtnis.

Einleitung

Seit Beginn der quantitativen Untersuchung von Gedächtnisprozessen durch Ebbinghaus [1] wurde zwischen Langzeit- und Kurzzeitgedächtnis unterschieden. Besondere Bedeutung erlangte das Modell von Atkinson und Shiffrin [2], nach dem sensorische Information in einer Reihe aufeinander folgender Gedächtnissysteme verarbeitet wird. Kurzzeitgedächtnis wurde dabei als ein einziger Speicher mit begrenzter Kapazität zwischen sensorischem Speicher und Langzeitgedächtnis verstanden. Dieses Modell wurde in der Folge von Alan Baddeley [3] aufgrund von Befunden kritisiert, die zeigten, dass die simultane Durchführung mehrerer Kurzzeitgedächtnisaufgaben in einigen Fällen ohne Beeinträchtigung möglich war: So führt beispielsweise das Aufrechterhalten mehrerer Wörter über einen Zeitraum von einigen Sekunden nicht zu einer schlechteren Kurzzeitgedächtnisleistung für räumliche Positionen. Daraus folgerte Baddeley, dass das Kurzzeitgedächtnis aus mehreren Modulen aufgebaut ist, die weitgehend unabhängig voneinander Inhalte mit einem bestimmten „Kode“ speichern können; insbesondere wurde ein visueller Speicher, der sogenannte „visuelle Skizzenblock“, von einem verbalen Speicher, der „phonologischen Schleife“, unterschieden. Als dritte Komponente wurde eine „zentrale Exekutive“ angenommen, die eine Kontrollfunktion über die verschiedenen Kurzzeitspeicher ausübt. Baddeleys Modell des „Arbeitsgedächtnisses“ (so genannt, weil die Inhalte der verschiedenen Kurzzeitspeicher für Manipulationen schnell zugänglich sind) löste das frühere modale Modell von Atkinson und Shiffrin bald ab und gilt noch heute als ein wichtiges Modell (für eine aktualisierte Darstellung: [4]).

Neben dem Arbeitsgedächtnis gibt es ein System für die dauerhafte Speicherung von Informationen, das als Langzeitgedächtnis bezeichnet wird. Auch hier wurden wichtige Unterteilungen vorgenommen [5]: Zunächst wurde ein prozedurales, implizites Gedächtnis (z. B. die erlernte Fähigkeit, Fahrrad zu fahren), von bewusst zugänglichem, explizitem (oder auch deklarativem) Gedächtnis unterschieden. Explizites Gedächtnis wiederum wurde in semantisches und episodisches Gedächtnis unterteilt: Das semantische Gedächtnis bezeichnet die Gesamtheit des Wissens über Fakten (z. B. das Wissen darüber, dass Rom die Hauptstadt Italiens ist), jedoch ohne dass Informationen darüber vorliegen, wann und in welcher Situation dieses Wissen erworben wurde. Dagegen stellt das episodische Gedächtnis die erinnerten Sachverhalte in einen räumlich-zeitlichen Kontext (z. B. die Erinnerung an die letzte Geburtstagsfeier). In [Abb. 1](#) ist eine systematische Übersicht dieser Gedächtnissysteme dargestellt.

Schließlich gibt es innerhalb des Langzeitgedächtnisses noch Unterscheidungen zwischen eher vorübergehenden, labilen Formen der Gedächtniseinspeicherung und dauerhafteren Speicherformen, die durch Prozesse der Konsolidierung erlangt werden können. Das Konzept der Konsolidierung deklarativer Gedächtnisspuren basiert auf der Vorstellung, dass Exploration der Umwelt während des Wachzustandes zur Aufnahme von Information führt, die in späteren Ruhe- und Schlafstadien noch einmal verarbeitet und tiefer eingespeichert wird [6, 7]. Neuropsychologisch bedeutet dies, dass vor kurzem eingespeicherte Informationen vorübergehend im Hippocampus gespeichert und damit von dessen Integrität abhängig sind, während bereits konsolidierte Gedächtnisspuren in neocorticalen synaptischen Verknüpfungen gespeichert sind [8]. Als Folge des vermuteten Transfers von Gedächtnisspuren aus dem Hippocampus in den Neocortex [9] kommt es zur Stabilisierung von Gedächtnisspuren gegen Interferenz durch ähnliche Stimuli und zur Einbettung von Informationen in ein reicheres Assoziationsumfeld.

Diese Unterteilung von Gedächtnissystemen kann zunächst auf der Ebene psychischer Prozesse vorgenommen werden, d. h. unabhängig vom neuronalen Substrat der Gedächtnisprozesse im Gehirn. Die Lokalisierung dieser Systeme im Gehirn und die Charakterisierung der zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen sind ein zentrales Thema der kognitiven Neurowissenschaft. Befunde zur neuronalen Verortung von Gedächtnisprozessen können dann zu einer Neukonzeptualisierung der psychischen Systeme führen, wenn gezeigt werden kann, dass neuronale Aktivität in verschiedenen Regionen notwendig zur Ausführung unterschiedlicher Gedächtnisprozesse ist: Eine solche „doppelte Dissoziation“ der neuronalen Basis von Gedächtnisprozessen spricht dafür, dass tatsächlich unterschiedliche Systeme für diese Prozesse zuständig sind. Zentral für eine solche Aufteilung von Gedächtnissystemen waren Befunde an Patienten, die infolge eines Unfalls oder eines neurochirurgischen Eingriffs spezifische Gedächtnisdefizite aufwiesen. Am bekanntesten unter diesen Patienten ist vermutlich H. M., der an einer (zum damaligen Zeitpunkt) medikamentös nicht behandelbaren Form der Temporallappenepilepsie litt und dem beide Hippocampi chirurgisch entfernt wurden ([Abb. 2](#) stellt eine Übersicht über relevante Strukturen des medialen Temporallappens bei einem Epilepsiepatienten mit intrazerebralen Elektroden dar).

Nach dieser Operation zeigte sich, dass die Fähigkeit von H. M., neue Informationen dauerhaft einzuspeichern, vollständig verloren war, d. h. er litt an einer anterograden Amnesie [10, 11]. Auch Ereignisse aus der Zeit unmittelbar vor der Operation waren teilweise verloren, während ältere Ereignisse (z. B. aus der Kindheit des Patienten) weiter erinnert werden konnten. Diese

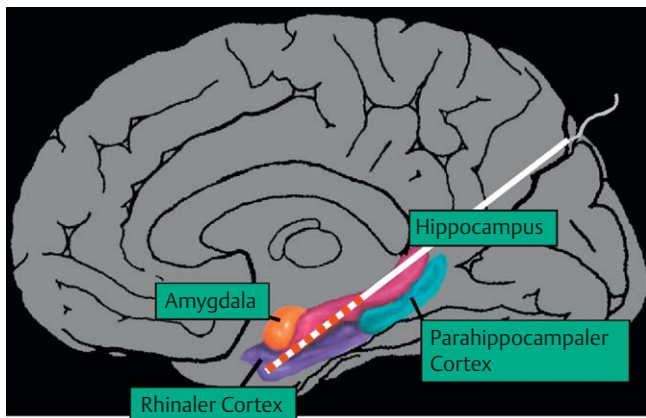


Abb. 2 Übersicht über relevante Strukturen des medialen Temporallappens. Diese Abbildung zeigt ein Schema nach Implantation einer Tiefenelektrode bei Patienten mit pharmakoresistenter Temporallappen-Epilepsie während der präoperativen Abklärung.

Befunde wurden dahingehend interpretiert, dass der Hippocampus für die Einspeicherung neuer Informationen in das explizite Langzeitgedächtnis sowie für die vorübergehende Speicherung von Informationen für einen begrenzten Zeitraum zuständig ist. Andere Arten von Gedächtnis waren jedoch bei H.M. erhalten, insbesondere das prozedurale (nichtbewusste) Langzeitgedächtnis [12]. Auch einfache Formen des Arbeitsgedächtnisses, bei denen ein einzelnes Item für einen kurzen Zeitraum aufrechterhalten werden musste, waren nicht beeinträchtigt, sodass angenommen wurde, dass das Arbeitsgedächtnis unabhängig vom Hippocampus ist [13] und beispielsweise von Regionen des präfrontalen Cortex unterstützt wurde. Neuere Studien weckten allerdings Zweifel an einer solchen doppelten Dissoziation der neuronalen Grundlagen von Arbeits- und Langzeitgedächtnis. Es zeigte sich nämlich, dass Patienten mit Schädigungen des medialen Temporallappens (also z. B. des Hippocampus) durchaus Defizite in komplexeren Arbeitsgedächtnisaufgaben haben, insbesondere wenn mehrere Items [14] oder Assoziationen von Items [15, 16] aufrechterhalten werden müssen. Zweitens ergaben Studien mithilfe der funktionellen Magnetresonanztomografie, dass Arbeitsgedächtnisaufgaben zu einer Aktivierung des medialen Temporallappens führen, und zwar erneut vor allem während der Aufrechterhaltung mehrerer Items oder Assoziationen von Items [17]. Schließlich zeigten elektrophysiologische Untersuchungen an Nagetieren, dass Zellen mit typischen Arbeitsgedächtniseigenschaften im medialen Temporallappen existieren, d. h. Zellen, die ihre Aktionspotenzialfrequenz nach Präsentation eines Stimulus erhöhen und diese Erhöhung ihrer Feuerrate für einige Sekunden nach der Präsentation eines Reizes beibehalten, sodass auch nach Präsentation des Reizes Informationen über dessen Eigenschaften vorliegen [18]. Die hier vorliegende Übersichtsarbeit basiert auf mehreren Studien, die an der Klinik für Epileptologie der Universität Bonn in den Jahren 2006–2008 durchgeführt wurden. Thematisch adressieren wir die Rolle des medialen Temporallappens bei Gedächtnisprozessen jenseits der Einspeicherung und des Abrufs deklarativ Langzeitgedächtnisinhalte. Methodisch beruhen die Studien sowohl auf intrakraniellen EEG-Ableitungen bei Epilepsiepatienten mit Tiefenelektroden im medialen Temporallappen als auch auf Messungen bei gesunden Probanden mittels funktioneller Kernspintomografie. Diese beiden Methoden können als komplementär betrachtet werden: Intrakranielle EEG-Ableitungen erlauben es, neuronale Aktivität direkt aufzuzeichnen

und besitzen eine hohe zeitliche Auflösung (Abtastrate 1 kHz), können jedoch nur bei Patienten und nur in der Region aufgezeichnet werden, in der Elektroden implantiert wurden. Selbstverständlich werden sowohl die Indikation zur Implantation intrakranieller Elektroden als auch die Festlegung des Implantationsortes ausschließlich aus klinischer Sicht gestellt. Demgegenüber ermöglicht es die funktionelle Magnetresonanztomografie, das gesamte Gehirn gesunder Probanden zu untersuchen, hat jedoch aufgrund der relativ trägen und variablen Kopplung der Hämoglobin-Oxygenierung an die neuronale Aktivität eine vergleichsweise geringe zeitliche Auflösung (im Sekundenbereich). Zudem beruht sie auf einem Surrogatmarker für neuronale Aktivität, sodass nur indirekte Rückschlüsse auf letztere möglich sind (der komplexe Zusammenhang zwischen neuronaler Aktivität und der in der funktionellen Magnetresonanztomografie gemessenen BOLD-Antwort wurde kürzlich in einer Übersichtsarbeit dargestellt [19]).

Konsolidierung von deklarativem Langzeitgedächtnis im MTL

▼ In einer Reihe von Studien mit intrakraniellen EEG-Ableitungen bei Epilepsiepatienten wurde die Rolle des Schlafes für die Konsolidierung vorher erworbener Gedächtnisinhalte untersucht. In einer ersten Studie [20] wurde die Hypothese getestet, dass Schlaf nicht nur eine direkte Rolle für Gedächtniskonsolidierung besitzt, sondern auch zu einem verbesserten Lernen und zu Konsolidierung während des unmittelbar auf den Schlaf folgenden Wachzustandes führt. Intrakranielles EEG aus dem Hippocampus und rhinalen Cortex von Epilepsiepatienten wurde aufgezeichnet, während diese Patienten Informationen wieder abriefen, die entweder vor 15 min oder vor einem „Nickerchen“ am frühen Nachmittag gelernt worden war. Zusätzlich wurden alle Patienten an einem Kontrolltag ohne Nickerchen untersucht, an dem ebenfalls zwei Lernsituationen stattfanden (s. **Abb. 3a** für eine Übersicht über das Paradigma). Es wurden zwei alternative Hypothesen zur Rolle des Schlafes für Gedächtniskonsolidierung getestet. Eine Reihe von Studien weisen darauf hin, dass Gedächtniskonsolidierung kritisch von Schlaf abhängt [21–23]. Eine solche enge Bindung von Konsolidierung an Schlafzustände würde vorhersagen, dass nur diejenigen Items, die am Tag mit dem Nickerchen vor dem Schlaf gelernt wurden („prä“), konsolidiert und damit zumindest teilweise unabhängig vom Hippocampus sind (s. **Abb. 3b**). Demgegenüber legen neuere Ergebnisse nahe, dass Konsolidierung auch während ruhiger Wachphasen stattfinden kann: Sogenannte physiologische sharp-waves, d. h. intermittierend auftretende synchrone Entladungen großer Populationen von Neuronen, treten spontan im Hippocampus von Nagetieren auf und werden mit Gedächtniskonsolidierung in Verbindung gebracht [6, 24]. Während Explorationsphasen sind dagegen überwiegend Oszillationen im theta- (4–8 Hz) und gamma- (~25–100 Hz) Frequenzbereich sichtbar [25]. O'Neill und Kollegen [26] beobachteten in Ratten physiologische sharp-waves auch während Phasen mit einer hohen Leistung oszillatorischer gamma-Aktivität, die physiologischer Aktivität während des Wachzustandes entsprechen. Foster und Wilson [27] zeigten ebenso am lebenden Nagetier (*in vivo*), dass hippocampale „Ortszellen“, die räumliche Information repräsentieren, diese Information nicht nur während des Schlafes wieder abspielen, sondern auch während Ruhezuständen im Wachen; diese Reaktivierung von Gedächtnisspuren wird mit Konsolidie-

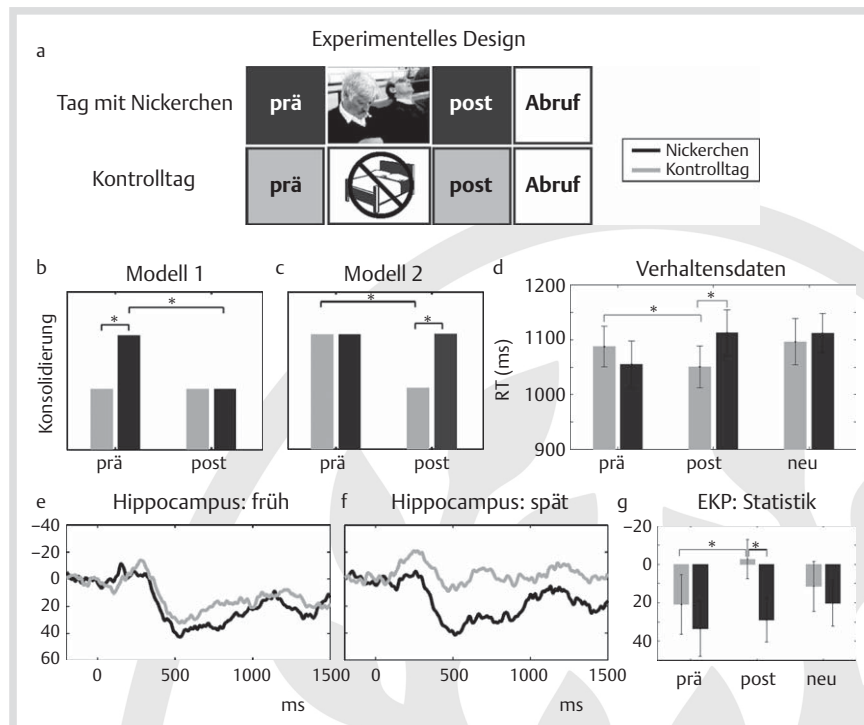


Abb. 3 Schlaf fördert anschließende Konsolidierung. (a) Paradigma: 11 Epilepsiepatienten mit bilateralen Tiefenelektroden im medialen Temporallappen nahmen an zwei aufeinanderfolgenden Tagen an einer deklarativen Gedächtnisaufgabe teil. (b): Modell 1: Konsolidierung findet nur während des Schlafes statt. (c): Modell 2: Konsolidierung findet auch während des Wachzustandes statt, ist aber nach dem Schlaf beschleunigt. (d–g): Die Reaktionszeiten und die intrakraniellen ereigniskorrelierten Potenziale aus dem Hippocampus entsprechen den Vorhersagen von Modell 2.

nung von Gedächtnisinhalten in Verbindung gebracht. Schließlich zeigten Peigneux und Kollegen [28], dass auch in der funktionellen Kernspintomografie bei Menschen eine solche Reaktivierung von Gedächtnissystemen direkt nach dem Lernen auftritt. Auch diese Ergebnisse sind jedoch mit einer wichtigen Funktion von Schlaf für Gedächtniskonsolidierung vereinbar, nämlich mit der sogenannten „synaptic downscaling“-Theorie, der zufolge Schlaf erforderlich ist, um die durch Lernen beanspruchten synaptischen Verbindungen im Hippocampus wieder in den Zustand zu versetzen, neue Information einspeichern zu können [29]. Tatsächlich konnte kürzlich gezeigt werden, dass eine einzige Nacht der Schlafdeprivation zu einer deutlich verminderten hippocampalen Aktivierung während Gedächtnisbildung und zu schlechterem Lernen führt [30]. Diese alternative Theorie würde also vorhersagen, dass Konsolidierung sowohl während des Schlafes als auch während des Wachzustandes stattfindet, aber durch Schlaf beschleunigt wird. Daher müssten die früher gelernten Items an beiden Tagen („prä“) bereits zu einem gewissen Maß konsolidiert sein, jedoch die später gelernten Items („post“) am Tag mit Schlaf besser als am Tag ohne Schlaf (◉ **Abb. 3c**).

Die Auswertung der Verhaltensdaten zeigte, dass spät gelernte Items am Tag ohne Schlaf tatsächlich schneller abrufbar waren als früher gelernte Items am selben Tag, und auch schneller als spät gelernte Items am Tag mit Schlaf. Dieses Muster an Ergebnissen ist mit dem alternativen Modell 2 (◉ **Abb. 3c**) vereinbar; ein beschleunigter Abruf für noch nicht konsolidierte Items lässt sich dadurch erklären, dass Konsolidierung auch mit der Bildung eines reicheren Assoziationsnetzes verbunden ist [31]. Ebenso waren die hippocampalen ereigniskorrelierten Potenziale während des Abrufs von Items für spät gelernte Items am Kontrolltag negativer verglichen mit früher gelernten Items am gleichen Tag sowie mit später gelernten Items am anderen Tag, was darauf hinweist, dass Abruf dieser Items noch zu einem stärkeren Maße vom Hippocampus abhängt. Schließlich war für diese Items auch die oscillatorische Leistung im oberen gamma-Bandbereich (60–90 Hz) erhöht, ebenfalls konsistent mit einer vermehrten hippo-

campalen Beanspruchung. Zusammengefasst wiesen Reaktionszeiten, hippocampale ereigniskorrelierte Potenziale und hippocampale Aktivität im Gamma-Frequenzbereich darauf hin, dass Konsolidierung nicht ausschließlich während des Schlafes stattfindet, aber kurz nach dem Schlaf beschleunigt abläuft.

Das in dieser Studie ebenfalls aufgezeichnete intrakranielle EEG während des Schlafes wurde in einer weiteren Arbeit analysiert [32]. Dabei wurde insbesondere hochfrequente sogenannte „ripple“-Aktivität im Hippocampus und rhinalen Cortex untersucht. Ripple-Oszillationen (Frequenzbereich > 100 Hz) treten bei Nagetieren und Menschen in enger zeitlicher Kopplung mit neokortikalen Schlafspindeln auf [33, 34] und sind ein wahrscheinliches Korrelat für Informationsübertragung aus dem Hippocampus in den Neocortex, da beim Menschen die Anzahl von Schlafspindeln nach dem Lernen erhöht ist [35]. Die Fragestellungen dieser Studie waren insbesondere, ob Ripple-Aktivität durch Ableitungen mit Makroelektroden mit einem Durchmesser von ~1 mm, wie sie üblicherweise für die prächirurgische Epilepsiediagnostik verwendet werden, aufgezeichnet werden kann und ob sie direkt mit einem Verhaltensmaß für Gedächtniskonsolidierung in Beziehung gesetzt werden können (frühere Studien über Ripples bei Menschen wurden mit speziellen Mikroelektroden mit einem Durchmesser von ~40 µm durchgeführt [36]). Die Ergebnisse dieser Studie sind in ◉ **Abb. 4** dargestellt. Tatsächlich traten Ripples mit ähnlichen Zeit- und Frequenzeigenschaften wie bei Tieren auf und waren mit einer bestimmten Phase hippocampaler langsamer Oszillationen gekoppelt, die ihren positiven Spitzen entsprach. Überdies konnte erstmalig beim Menschen eine direkte Korrelation der Inzidenz von Ripples mit einem behavioralen Maß für Konsolidierung nachgewiesen werden, nämlich mit der Anzahl von vor dem Schlaf gelernten Items, die nach dem Schlaf wiedererkannt wurden. Besonders interessant war das Ergebnis, dass Ripples nicht nur während des Tiefschlafes auftraten, sondern darüber hinaus (und sogar häufiger) während des Wachzustandes; dieser Befund war mit dem früheren Ergebnis kompatibel, dass Gedächtniskonsolidierung

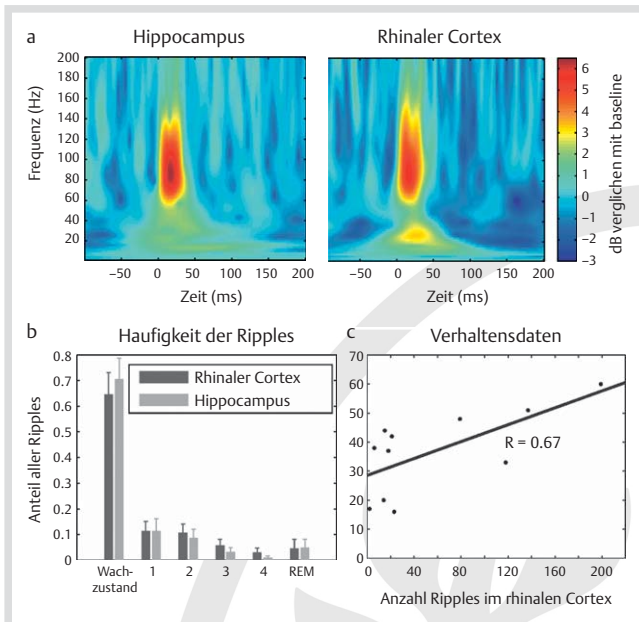


Abb. 4 Hochfrequente „ripple“-Aktivität und Konsolidierung. **(a)**: Zeit-Frequenz-Darstellung von Ripples im Hippocampus und im rhinalen Cortex (Grand Average über 13 Epilepsiepatienten). **(b)**: Verteilung der Ripples über Wachzustand und Schlafstadien. Der höchste Anteil aller Ripples trat während des Wachzustandes auf. **(c)**: Die Anzahl rhinaler, aber nicht hippocampaler Ripples korreliert mit der Qualität des Abrufs von vor dem Schlafen gelernten Material.

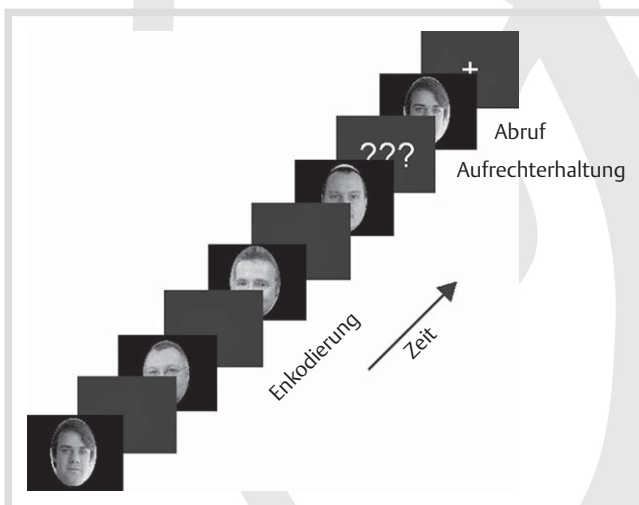


Abb. 5 Sternberg-Paradigma mit sequentieller Präsentation von Gesichtern. Dasselbe Paradigma, lediglich mit leicht modifizierten Zeiten, wurde mittels intrakraniell EEG und funktioneller Kernspintomografie durchgeführt. Jeder Durchlauf besteht aus einer Stimuluspräsentations- (oder Enkodierungs-)Phase, einer Aufrechterhaltungsphase und einer Abrufphase.

auch während des Wachzustandes auftritt, aber durch Schlaf verbessert wird (◉ **Abb. 3**).

Arbeitsgedächtnisprozesse im MTL

In der Einleitung wurden bereits einige neuere Studien dargestellt, die die traditionelle Auffassung infrage stellen, dass der mediale Temporallappen keine Rolle bei Arbeitsgedächtnisprozessen spielt.

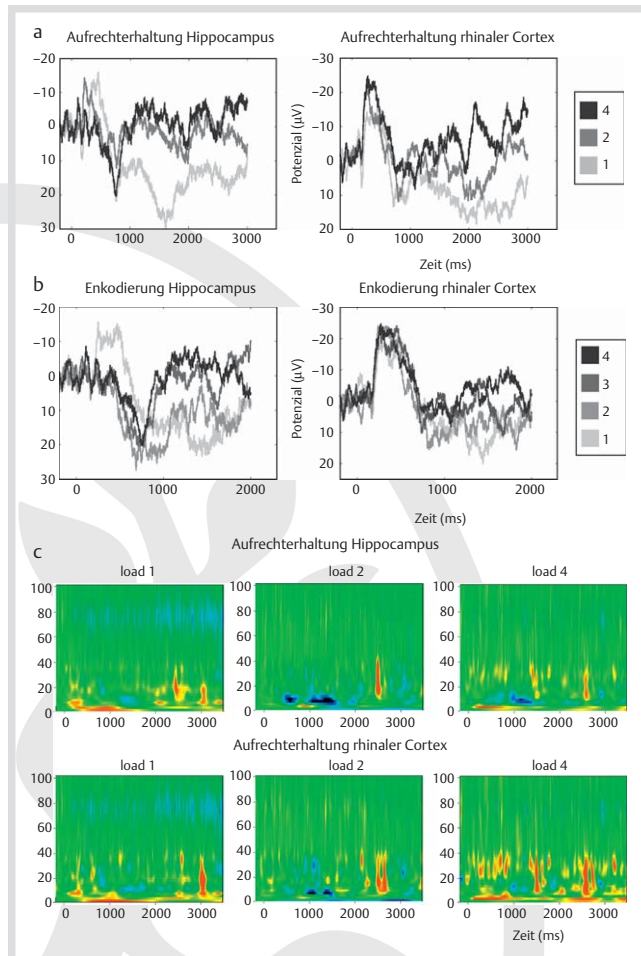


Abb. 6 Arbeitsgedächtnis-Prozesse im medialen Temporallappen: Intrakranielles EEG. **(a)** Load-abhängige Veränderung langsamer Potentiale: Positive DC-Potentiale im Hippocampus und rhinalen Cortex während der Aufrechterhaltung von einem Item und zunehmend negativere Potentiale während der Aufrechterhaltung von mehreren Items. **(b)** Zunehmend negative DC-Potentiale während der Enkodierung von vier aufeinanderfolgenden Stimuli (nur Durchläufe mit 4 Items). **(c)** Zeit-Frequenz-Analyse: Erhöhte Leistung im gamma-Bandbereich (20–98 Hz) während Aufrechterhaltung einer zunehmenden Anzahl von Items.

zessen spielt. In einer Studie, die sowohl mit Epilepsiepatienten mit Tiefenelektroden im medialen Temporallappen als auch mit gesunden Probanden in der funktionellen Kernspintomografie durchgeführt wurde, wurden die neuronalen Prozesse im medialen Temporallappen während der Aufrechterhaltung einer unterschiedlichen Anzahl unbekannter Gesichter im Arbeitsgedächtnis untersucht [37].

Es wurde ein modifiziertes Sternberg-Paradigma mit aufeinanderfolgender Präsentation einer variablen Anzahl von 1, 2 oder 4 unbekanntem schwarz-weiß Gesichtern mit neutralem emotionalen Ausdruck verwendet (s. ◉ **Abb. 5**). Analysiert wurden langsame sogenannte direct current (DC) Potentiale, da diese im Unterschied zu üblichen ereigniskorrelierten Potentialen nicht durch vorübergehende Änderungen neuronaler Aktivität zustande kommen, sondern vermutlich durch länger dauernde Modifikationen der neuronalen Aktivität, welche typisch für Arbeitsgedächtnisprozesse sind [18]. Es zeigte sich, dass während der Aufrechterhaltung von einem Gesicht sowohl im Hippocampus als auch im rhinalen Cortex ein DC-Potenzial mit positiver Steigung sichtbar war, wahrscheinlich entsprechend einer länger dauernden Inhibition neuronaler Aktivität [38–40] (◉ **Abb. 6a**).

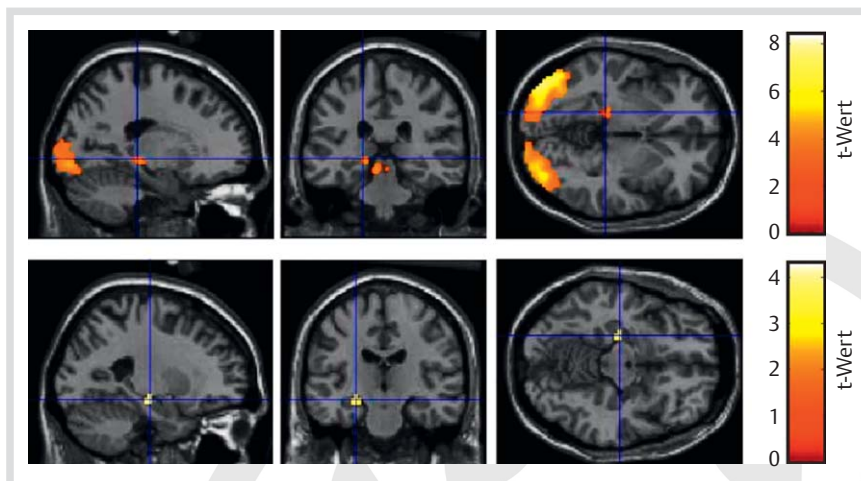


Abb. 7 Arbeitsgedächtnis-Prozesse im medialen Temporallappen: Funktionelle Magnetresonanztomografie. Aktivierung des Hippocampus während Enkodierung (obere Reihe) und Aufrechterhaltung (untere Reihe) einer zunehmenden Anzahl von Items (Kontrast: Verarbeitung von vier vs. Verarbeitung von 1 Item; $p < 0,001$ unkorrigiert; Darstellung in neurologischer Konvention).

Während der Aufrechterhaltung einer zunehmenden Anzahl von Gesichtern traten zunehmend negative DC-Potentiale auf, was entsprechend wohl auf einer länger dauernden Zunahme neuronaler Aktivität beruhte. In Durchläufen mit konsekutiver Präsentation von insgesamt vier Gesichtern zeigte sich, dass diese negativeren DC-Potentiale sich bereits während der Stimuluspräsentations- (oder Enkodierungs-)Phase entwickelten (◉ **Abb. 6b**). Eine Zeitfrequenzanalyse basierend auf wavelet-Transformationen [41] ergab, dass die Aktivitätszunahme während der Aufrechterhaltungsphase nicht unkoordiniert war, sondern auf synchronisierter Aktivität im gamma-Bandbereich (20–98 Hz) beruhte (◉ **Abb. 6c**). Die Durchführung desselben Paradigmas (mit modifizierten Zeiten) mittels funktioneller Magnetresonanztomografie ergab eine Deaktivierung des Hippocampus während der Enkodierung und Aufrechterhaltung von einem Gesicht und eine zunehmende Aktivierung während Enkodierung und Aufrechterhaltung einer zunehmenden Anzahl von Gesichtern (◉ **Abb. 7**).

Zusammenfassend wiesen diese Ergebnisse darauf hin, dass der mediale Temporallappen an der Enkodierung und Aufrechterhaltung mehrerer Gesichter im Arbeitsgedächtnis beteiligt ist. Zudem konnte ein spezifisches neuronales Muster der Arbeitsgedächtnisaktivität im medialen Temporallappen gezeigt werden, das aus einer negativen Verschiebung von DC-Potenzialen, einer erhöhten gamma-Leistung und einer vermehrten BOLD-Antwort bestand.

Aus früheren Studien war bereits bekannt, dass höhere visuelle Areale im inferioren Temporallappen für die Verarbeitung objektspezifischer Informationen wie Gesichtern oder Häusern zuständig sind [42]. Interaktionen zwischen diesen Regionen im inferioren Temporallappen, dem medialen Temporallappen und dem präfrontalen Cortex sind für verschiedene Gedächtnisaufgaben zentral; insbesondere scheinen Wechselwirkungen zwischen dem inferioren Temporallappen und dem medialen Temporallappen für die zeitliche Organisationen von Zellensembles zuständig zu sein, die jeweils einzelne Items repräsentieren [43]. Zudem haben frühere Studien, in denen funktionelle Konnektivität mittels der funktionellen Kernspintomografie untersucht wurde, load-abhängige Interaktionen zwischen präfrontalem Cortex und inferiorem Temporallappen gefunden [44, 45]. Daher wurde in einer weiteren Studie [46] funktionelle Konnektivität während der Aufrechterhaltung einer unterschiedlichen Anzahl von Stimuli (Paradigma s. ◉ **Abb. 5**) mithilfe verschiedener Methoden untersucht: Zunächst wurde Phasensynchronisation im intrakraniellen EEG zwischen dem inferioren Tempo-

rallappen, dem rhinalen Cortex und dem Hippocampus analysiert. Dieses Verfahren ermöglicht es, mit einer hohen zeitlichen Auflösung die frequenzspezifische Kopplung zwischen Hirnarealen zu bestimmen [47–49]. Zweitens wurde die Richtung dieser Kopplung mittels eines Richtungsmaßes gemessen, welches den Einfluss von Oszillationen in einer Region auf Oszillationen in einer anderen Region quantifiziert [50]. Drittens wurde funktionelle Konnektivität in der funktionellen Magnetresonanztomografie untersucht, indem über die Durchläufe Korrelationen von Beta-Schätzern in einer Start-Region (medialer Temporallappen) mit anderen Regionen bestimmt wurden.

Die ◉ **Abb. 8a und b** zeigen die Ergebnisse der Synchronisationsanalysen zwischen inferior temporalem Cortex und rhinalem Cortex bzw. zwischen rhinalem Cortex und Hippocampus. Während bei der Aufrechterhaltung einer zunehmenden Anzahl von Gesichtern eine signifikant erhöhte Synchronisation zwischen inferior temporalem Cortex und rhinalem Cortex im oberen beta-Bandbereich (zwischen 19 und 25 Hz) sichtbar war, stieg die rhinal-hippocampale Synchronisation mit dem load im unteren gamma-Bandbereich (zwischen 26 und 50 Hz) an. Zudem änderte sich die Richtung der Kopplung: Im mittleren gamma-Bandbereich (50–75 Hz) gab es eine zunehmende Top-down-Kontrolle des rhinalen Cortex über den inferior temporalen Cortex. Innerhalb des medialen Temporallappens zeigte sich dagegen kein load-Unterschied in der Richtung der Kopplung. Konsistent mit der vermehrten inferior temporal-rhinalen Synchronisation mit zunehmendem load ergab sich außerdem in der Konnektivitätsanalyse der funktionellen Magnetresonanztomografie-Daten eine mit dem load zunehmende Konnektivität des medialen Temporallappens mit einer inferior temporalen Region (◉ **Abb. 8c**). Zusammengefasst weisen diese Daten darauf hin, dass es während der Aufrechterhaltung einer zunehmenden Anzahl von Items eine vermehrte Interaktion zwischen dem inferior temporalen Cortex und dem medialen Temporallappen im Sinne einer verstärkten Top-down-Kontrolle gibt.

Interaktion von Arbeits- und Langzeitgedächtnis im MTL

▼ Die oben beschriebenen Studien weisen darauf hin, dass der mediale Temporallappen anders als lange angenommen durchaus eine Rolle bei der Durchführung von Arbeitsgedächtnisprozessen ausübt. Da er andererseits auch an Langzeitgedächtnisprozessen beteiligt ist, stellt sich die Frage, wie diese beiden Funktionen

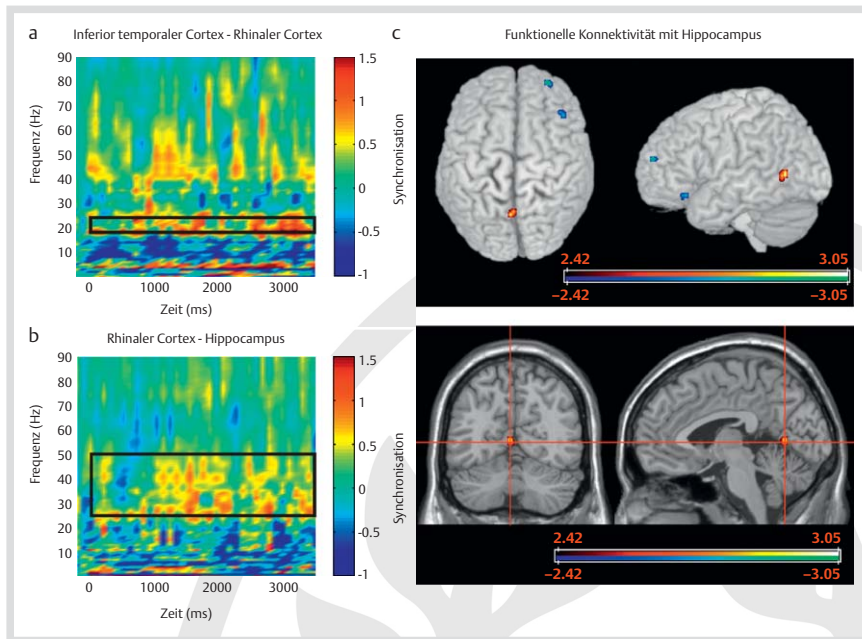


Abb. 8 Load-abhängige funktionelle Konnektivität mit dem medialen Temporallappen. Unterschied der Synchronisation zwischen inferior temporalem Cortex und rhinaler Cortex (**a**) und zwischen rhinaler Cortex und Hippocampus (**b**) während Aufrechterhaltung von vier Gesichtern verglichen mit Aufrechterhaltung von einem Gesicht (vermehrte Synchronisation mit zunehmendem load: rot; verminderte Synchronisation mit zunehmendem load: blau). (**c**) Unterschied der funktionellen Konnektivität mit einer Startregion („seed“) im Hippocampus. Mit zunehmendem load zeigte sich eine erhöhte Korrelation zwischen dem Hippocampus und dem inferior temporalen Cortex (rot) und eine verminderte Korrelation mit zwei präfrontalen Regionen (blau).

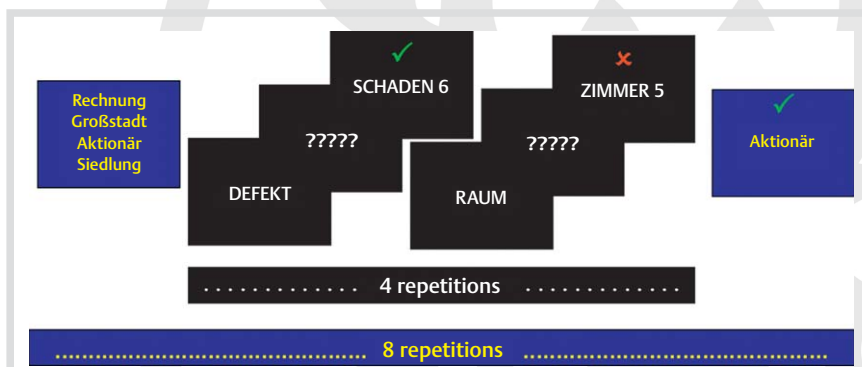


Abb. 9 Paradigma zur Untersuchung der Interaktion von Arbeits- und Langzeitgedächtnis. Dieses Paradigma besteht aus einer modifizierten delayed-matching-to-sample Aufgabe (weiße Schrift auf schwarzem Grund), bei der sowohl die Anzahl von Buchstaben in Wörtern gezählt als auch die Bedeutung des Wortes aufrechterhalten werden musste (Bsp.: „Defekt“:

6 Buchstaben, „Schaden“ ist ein Synonym; „Raum“: zwar ist „Zimmer“ ein Synonym, aber die Anzahl der Buchstaben in „Raum“ ist nicht 5). Diese Aufgabe wurde während der Aufrechterhaltungsphase eines Sternberg-Paradigmas (gelbe Schrift auf blauem Grund) durchgeführt. Anschließend folgte ein Langzeitgedächtnis-Rekognitionstest.

innerhalb des medialen Temporallappens miteinander interagieren. Tatsächlich zeigte sich in früheren Studien mittels der funktionellen Magnetresonanztomografie, dass eine Aktivierung des medialen Temporallappens während der Aufrechterhaltung von Inhalten prädiktiv für die Einspeicherung dieser Inhalte in das Langzeitgedächtnis ist [51, 52]. Insbesondere der parahippocampale Cortex scheint hier eine wichtige Rolle zu spielen [51]. Daher könnte vermutet werden, dass letztlich der gleiche Prozess für Arbeits- und Langzeitgedächtnis zuständig ist: Nach dieser Vorstellung führt eine Aktivierung des parahippocampalen Cortex zur vorübergehenden Aufrechterhaltung von Items im Arbeitsgedächtnis, während eine stärkere Aktivierung eine dauerhaften Einspeicherung im Langzeitgedächtnis bewirkt. Alternativ könnte es sein, dass eine Aktivierung des parahippocampalen Cortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nur dann hilfreich für Langzeitgedächtnisbildung ist, wenn diese Arbeitsgedächtnisaufgabe erfolgreich durchgeführt wurde, aber nicht, wenn die Verarbeitung im Arbeitsgedächtnis fehlerhaft verlief. Diese Möglichkeit konnte in früheren Studien jedoch nicht untersucht werden, da in diesen relativ einfache sogenannte „delayed matching to sample“-Aufgaben benutzt wurden, bei

denen lediglich Information über ein einzelnes Item für einen Zeitraum von einigen Sekunden aufrechterhalten werden musste. Entsprechend führten die Probanden diese Aufgaben nahezu perfekt aus (Fehlerrate z.B. bei Schon und Kollegen [51] <1%). Daher wurde in einer weiteren Studie [53] eine anspruchsvollere Arbeitsgedächtnisaufgabe entwickelt, bei der Probanden ein Wort präsentiert bekamen, von dem sie sowohl die Anzahl der Buchstaben zählen als auch die Bedeutung behalten mussten: Die Abfrage bestand aus einem weiteren Wort und einer Zahl, und die Probanden mussten entscheiden, ob die Zahl der Anzahl der Buchstaben im ersten Wort entsprach *und* das Wort ein Synonym des ersten Wortes war (das Paradigma ist in **Abb. 9** dargestellt). Um diese Aufgabe weiter zu erschweren, musste diese Aufgabe durchgeführt werden, während Wörter aus einer anderen Liste gemerkt werden mussten, was zu einer Vorbelastung des Arbeitsgedächtnisses führte. Anschließend erfolgte ein Rekognitionstest derjenigen Wörter, bei denen die Probanden die Anzahl der Buchstaben zählen mussten. Diese Wörter fielen daher in eine der vier folgenden Kategorien:

- (1) Erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet, erfolgreiche Langzeitkodierung („WM + LTM +“);

- (2) erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet, aber nicht ins Langzeitgedächtnis eingespeichert („WM+LTM-“);
- (3) nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet, aber ins Langzeitgedächtnis eingespeichert („WM-LTM+“);
- (4) nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet und nicht ins Langzeitgedächtnis eingespeichert („WM-LTM-“).

Tatsächlich zeigte sich, dass mithilfe dieses neuen Paradigmas eine ausreichende Anzahl von Items (im Durchschnitt der Probandengruppe >26) in jede der vier Kategorien fiel. Daher war es erstmalig möglich, Gedächtnisbildung (analysiert anhand des „subsequent memory“ Effektes, d.h. anschließend erinnerte vs. nicht erinnerte Items) sowohl für Items, die erfolgreich im

Arbeitsgedächtnis verarbeitet worden waren, als auch für Items, bei denen die Arbeitsgedächtnisaufgabe nicht korrekt gelöst worden war, zu untersuchen. Die Ergebnisse sind in **Abb. 10** dargestellt: Gedächtnisbildung von erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeiteten Items war mit einer erhöhten Aktivität im parahippocampalen Cortex verbunden, was früheren Ergebnissen entspricht [51]. Eine Analyse der Zeitverläufe der BOLD-Aktivität innerhalb des parahippocampalen Cortex bestätigte dieses Ergebnis (**Abb. 10b**). Für solche Items, die nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet wurden, zeigte sich jedoch überraschenderweise das umgekehrte Ergebnis: Hier war die BOLD-Aktivität in derselben Region höher für solche

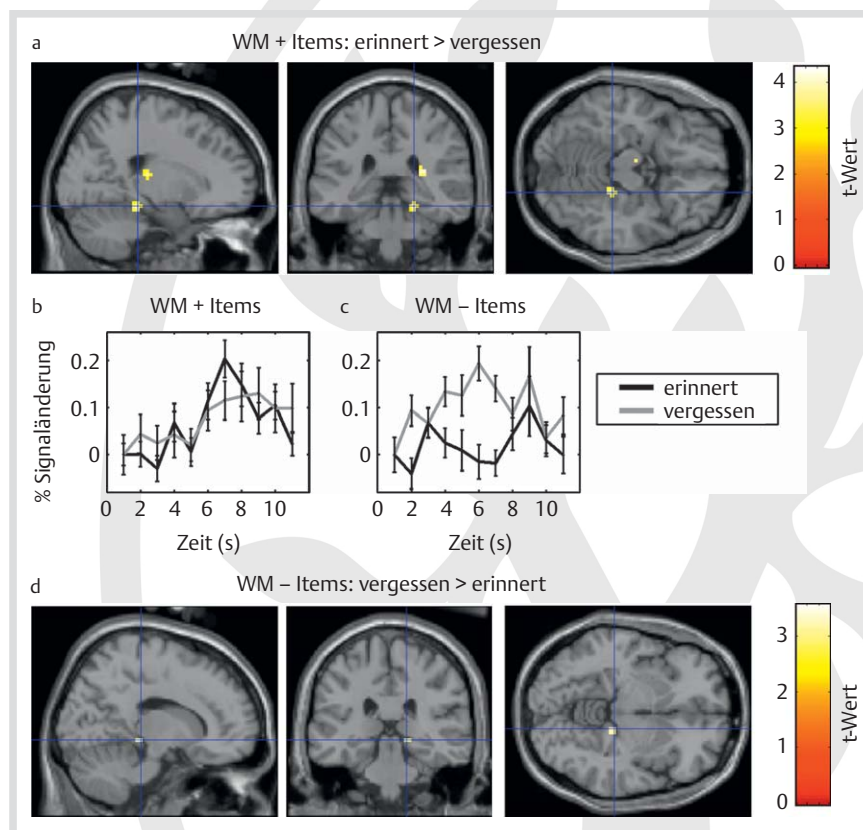


Abb. 10 Interaktion von Arbeits- und Langzeitgedächtnis im parahippocampalen Cortex. **(a, b)** Für erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitete Items ist eine Aktivierung des parahippocampalen Cortex prädiktiv für Einkodierung ins Langzeitgedächtnis. **(c)** Die Aktivität in der gleichen parahippocampalen Region ist für Items, die nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet werden, ausgeprägter, wenn diese Items vergessen werden. **(d)** Kontrast von später vergessenen verglichen mit später erinnerten Items, die nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet werden: Aktivierung im parahippocampalen Cortex.

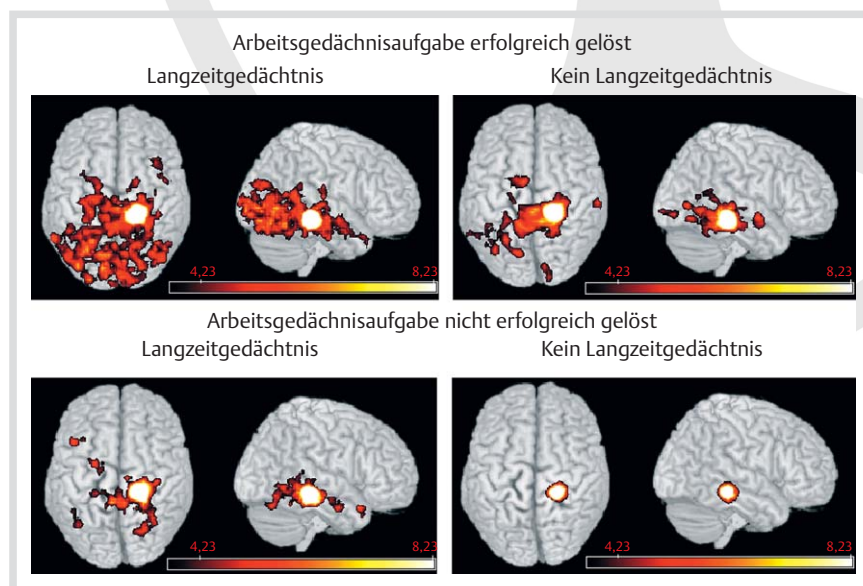


Abb. 11 Funktionelle Konnektivität. Die Korrelation mit Aktivität im parahippocampalen Cortex ist deutlich ausgeprägter für Items, die sowohl erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet als auch ins Langzeitgedächtnis eingespeichert wurden (oben links) verglichen mit Items, die nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitet und nicht ins Langzeitgedächtnis eingespeichert wurden (unten rechts).

Sonderdruck für private Zwecke des Autors

Items, die später vergessen wurden (☉ **Abb. 10c**). Für diese Items ergab entsprechend der Kontrast von anschließend vergessenen vs. anschließend erinnerten Items eine Aktivierung im parahippocampalen Cortex (☉ **Abb. 10d**).

Damit zeigte sich, dass die Aktivierung des parahippocampalen Cortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe entgegengesetzte Konsequenzen für die Gedächtniseinspeicherung des verarbeiteten Wortes hat: Gelingt die Arbeitsgedächtnisaufgabe, ist die Aktivierung des parahippocampalen Cortex förderlich für Gedächtnisbildung; misslingt sie jedoch, so ist Aktivität in derselben Region prädiktiv für späteres Vergessen. Anders ausgedrückt, muss die Aktivität im parahippocampalen Cortex für nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitete Items möglichst gering sein, damit diese noch ins Langzeitgedächtnis eingespeichert werden können.

Diese Ergebnisse weisen darauf hin, dass Aktivität im parahippocampalen Cortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe genau kontrolliert werden muss, um förderlich für Langzeiteinspeicherung zu sein. Um dieses Ergebnis weiter zu analysieren, führten wir eine funktionelle Konnektivitätsanalyse mit einer Startregion im parahippocampalen Cortex durch (☉ **Abb. 11**). Hier zeigte sich, dass in den beiden Bedingungen, die mit einer erhöhten Aktivität in dieser Region assoziiert waren (erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitete Items, die zugleich ins Langzeitgedächtnis eingespeichert wurden, und nicht erfolgreich im Arbeitsgedächtnis verarbeitete Items, die auch nicht ins Langzeitgedächtnis eingespeichert wurden) eine vollständig andere Konnektivität sichtbar war: Während im einen Fall (Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis erfolgreich) eine ausgeprägte Korrelation mit weit verstreuten überwiegend temporalen Regionen sichtbar war, war im anderen Fall nahezu keine Korrelation mit Aktivität in anderen Regionen feststellbar. Dieses Ergebnis zeigt, dass Aktivität im parahippocampalen Cortex während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nur dann zu Einspeicherung ins Langzeitgedächtnis beiträgt, wenn diese Aktivität mit Aktivität in benachbarten Regionen korreliert ist.

Zusammenfassung

Der mediale Temporallappen spielt eine wichtige Rolle für Enkodierung ins Langzeitgedächtnis; seine Rolle bei anderen Gedächtnisprozessen ist allerdings weniger bekannt. In der vorliegenden Übersichtsarbeit wurden fünf Studien zu Gedächtnisprozessen dargestellt, die der Langzeitkodierung vorausgehen, wie die Aufrechterhaltung im Arbeitsgedächtnis [37, 46, 53], und die darauf folgen, wie die Konsolidierung [20, 32]. Durch intrakranielle EEG-Messungen, die bei Epilepsiepatienten während der präoperativen Ableitung durchgeführt wurden, konnte gezeigt werden, dass auch Schlaf von einer relativ kurzen Dauer (ca. 60 min.) anschließende Konsolidierung im Sinne eines Informationstransfers aus dem Hippocampus in den Neocortex fördert [20]. Für diese Funktion sind insbesondere hochfrequente „ripples“ im rhinalen Cortex verantwortlich [32]. In einer kombinierten Studie mit intrakraniellem EEG und funktioneller Magnetresonanztomografie konnte gezeigt werden, dass während Arbeitsgedächtnisprozessen im medialen Temporallappen langanhaltende DC-Potenziale auftreten, die umso negativer werden, je höher die Gedächtnislast ist. Diese zunehmende Aktivierung war auch als erhöhte Leistung im gamma-Frequenzbereich und als positive BOLD-Antwort im Hippocampus von gesunden Probanden sichtbar [37]. Interaktionen zwischen kategoriespezi-

fischen Arealen im inferioren Temporallappen und dem rhinalen Cortex sowie zwischen rhinalem Cortex und Hippocampus waren ebenfalls mit zunehmender Gedächtnislast verstärkt [46]. Schließlich zeigte sich, dass eine Aktivierung des medialen Temporallappens während einer Arbeitsgedächtnisaufgabe nur dann prädiktiv für Enkodierung ins Langzeitgedächtnis ist, wenn diese Arbeitsgedächtnisaufgabe erfolgreich durchgeführt wurde [53]. Zusammengefasst zeigen diese Studien, dass der mediale Temporallappen nicht exklusiv für Langzeitgedächtniseinspeicherung und -abruf zuständig ist, sondern auch eine Rolle bei damit zusammenhängenden Gedächtnisprozessen wie Arbeitsgedächtnis und Langzeitgedächtnis-Konsolidierung spielt.

Literatur

- 1 *Ebbinghaus H.* Über das Gedächtnis. Leipzig, Verlag von Duncker & Humblot; 1885
- 2 *Atkinson RC, Shiffrin RM.* Human memory : A proposed system and its control processes. In: Spence KW, Spence JT, Hrsg. The psychology of learning and motivation, Vol. 2 (pp. 89–195). New York: Academic Press; 1968
- 3 *Baddeley A, Hirsch G.* Working memory. In: Bower GH, Hrsg. The psychology of learning and motivation, Vol. 8 (pp. 47–89). New York: Academic Press.; 1974
- 4 *Baddeley A.* Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 829–839
- 5 *Gazzaniga MS, Ivry RB, Mangun GR.* Cognitive neuroscience: the biology of the mind. Second edition. New York/London: Norton and Company; 2002; S313–S315
- 6 *Buzsaki G.* Two-stage model of memory trace formation: a role for “noisy” brain states. *Neuroscience* 1989; 31: 551–570
- 7 *Hasselmo ME.* Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends Cogn Sci* 1999; 3: 351–359
- 8 *Wiltgen BJ, Brown RA, Talton LE et al.* New circuits for old memories: the role of the neocortex in consolidation. *Neuron* 2004; 44: 101–108
- 9 *Stickgold R, Hobson JA, Fosse R et al.* Sleep, learning, and dreams: offline memory reprocessing. *Science* 2001; 294: 1052–1057
- 10 *Scoville WB, Milner B.* Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1957; 20: 11–21
- 11 *Penfield W, Milner B.* Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *AMA Arch Neurol Psychiatry* 1958; 79: 475–497
- 12 *Gabrieli JD, Milberg W, Keane MM et al.* Intact priming of patterns despite impaired memory. *Neuropsychologia* 1990; 28: 417–427
- 13 *Cave CB, Quire LR.* Intact verbal and nonverbal short-term memory following damage to the human hippocampus. *Hippocampus* 1992; 2: 151–163
- 14 *Aggleton JP, Shaw C, Gaffan EA.* The performance of postencephalitic amnesic subjects on two behavioural tests of memory: concurrent discrimination learning and delayed matching-to-sample. *Cortex* 1992; 28: 359–372
- 15 *Hannula DE, Tranel D, Cohen NJ.* The long and the short of it: relational memory impairments in amnesia, even at short lags. *J Neurosci* 2006; 26: 8352–8359
- 16 *Olson IR, Page K, Moore KS et al.* Working memory for conjunctions relies on the medial temporal lobe. *J Neurosci* 2006; 26: 4596–4601
- 17 *Piekema C, Kessels RP, Mars RB et al.* The right hippocampus participates in short-term memory maintenance of object-location associations. *Neuroimage* 2006; 33: 374–382
- 18 *Young BJ, Otto T, Fox GD et al.* Memory representation within the parahippocampal region. *J Neurosci* 1997; 17: 5183–5195
- 19 *Logothetis NK.* What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 2008; 453: 869–878
- 20 *Axmacher N, Haupt S, Fernández G et al.* The role of sleep in declarative memory consolidation – direct evidence by intracranial EEG. *Cereb Cortex* 2008; 18: 500–507
- 21 *Gais S, Born J.* Declarative memory consolidation: mechanisms acting during human sleep. *Learn Mem* 2004; 11: 679–685
- 22 *Stickgold R.* Sleep-dependent memory consolidation. *Nature* 2005; 437: 1272–1278
- 23 *Gais S, Lucas B, Born J.* Sleep after learning aids memory recall. *Learn Mem* 2006; 13: 259–262
- 24 *Buzsaki G.* Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res* 1986; 398: 242–252
- 25 *Bragin A, Jando G, Nadasdy Z et al.* Gamma (40–100Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci* 1995; 15: 47–60

- 26 O'Neill J, Senior T, Csicsvari J. Place-selective firing of CA1 pyramidal cells during sharp wave/ripple network patterns in exploratory behavior. *Neuron* 2006; 49 (1): 143–155
- 27 Foster DJ, Wilson MA. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* 2006; 440 (7084): 680–683
- 28 Peigneux P, Orban P, Baeteu E et al. Offline persistence of memory-related cerebral activity during active wakefulness. *PLoS Biol* 2006; 4: e100
- 29 Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 49–62
- 30 Yoo SS, Hu PT, Gujar N et al. A deficit in the ability to form new human memories without sleep. *Nat Neurosci* 2007; 10: 385–392
- 31 Nadel L, Moscovitch M. The hippocampal complex and long-term memory revisited. *Trends Cogn Sci* 2001; 5: 228–230
- 32 Axmacher N, Elger CE, Fell J. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain Jul* 2008; 131 (Pt 7): 1806–1817
- 33 Sirota A, Csicsvari J, Buhl D et al. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 2065–2069
- 34 Mölle M, Yeshenko O, Marshall L et al. Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J Neurophysiol* 2006; 96: 62–70
- 35 Gais S, Mölle M, Helms K et al. Learning-dependent increases in sleep spindle density. *J Neurosci* 2002; 22: 6830–6834
- 36 Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL et al. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus* 1999; 9: 137–142
- 37 Axmacher N, Mormann F, Fernández G et al. Sustained neural activity patterns during working memory in the human medial temporal lobe. *J Neurosci* 2007; 27 (29): 7807–7816
- 38 Birbaumer N, Elbert T, Canavan AGM et al. Slow potentials of the cerebral cortex and behaviour. *Physiol Rev* 1990; 70: 1–41
- 39 Rösler F, Heil M, Röder B. Slow negative brain potentials as reflections of specific modular resources of cognition. *Biol Psychol* 1997; 45: 109–141
- 40 Speckmann EJ, Elger CE. Introduction to the neurophysiological basis of the EEG and DC potentials. In: *Electroencephalography*, Ed 4 (Niedermeyer E, Lopes da Silva F, eds), pp 15–27. Baltimore: Lippincott, Williams and Wilkins; 1999
- 41 Daubechies I. The wavelet transform, time-frequency localization and signal analysis. *IEEE Trans Inform Theory* 1990; 36: 961–1005
- 42 Reddy L, Kanwisher N. Coding of visual objects in the ventral stream. *Curr Opin Neurobiol* 2006; 16: 408–414
- 43 Jensen O, Lisman JE. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends Neurosci* 2005; 28: 67–72
- 44 Fiebach CJ, Rissman J, D'Esposito M. Modulation of inferotemporal cortex activation during verbal working memory maintenance. *Neuron* 2006; 51: 251–261
- 45 Rissman J, Gazzaley A, D'Esposito M. Dynamic Adjustments in Prefrontal, Hippocampal, and Inferior Temporal Interactions with Increasing Visual Working Memory Load. *Cereb Cortex* 2008; 18: 1618–1629
- 46 Axmacher N, Schmitz DP, Wagner T et al. Interactions between medial temporal lobe, prefrontal cortex, and inferior temporal regions during visual working memory: A combined intracranial EEG and functional magnetic resonance imaging study. *J Neurosci Jul 16* 2008; 28 (29): 7304–7312
- 47 Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J et al. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 1999; 8: 194–208
- 48 Fell J, Klaver P, Lehnertz K et al. Human memory formation is accompanied by rhinal-hippocampal coupling and decoupling. *Nat Neurosci* 2001; 4: 1259–1264
- 49 Tallon-Baudry C, Bertrand O, Fischer C. Oscillatory synchrony between human extrastriate areas during visual short-term memory maintenance. *J Neurosci* 2001; 21: RC177
- 50 Rosenblum MG, Pikovsky AS. Detecting direction of coupling in interacting oscillators. *Phys Rev E* 2001; 64: 045202(R)
- 51 Schon K, Hasselmo ME, Lopresti ML et al. Persistence of parahippocampal representation in the absence of stimulus input enhances long-term encoding: a functional magnetic resonance imaging study of subsequent memory after a delayed match-to-sample task. *J Neurosci* 2004; 24: 11088–11097
- 52 Ranganath C, Cohen MX, Brozinsky CJ. Working memory maintenance contributes to long-term memory formation: neural and behavioral evidence. *J Cogn Neurosci* 2005; 17: 994–1010
- 53 Axmacher N, Schmitz DP, Weinreich I et al. Interaction of working memory and long-term memory in the medial temporal lobe. *Cereb Cortex Dec* 2008; 18 (12): 2868–2878