

- Forståelige studie
- Indebærer fysiske ændringer i hjernen
- flere hjernerregioner
- flere mekanismer

Hukommelse

- Hukommelse: genkaldelse af indlært information.
- Indlæring: erhvervelse af ny information.
- Hukommelsen udvikles i de første 2 leveår.

Inddeling af hukommelse:

- Deklarativ hukommelse: faktisk viden - temporal lappen
- 1) Episodisk: jeg fik cornflakes i morges
- 2) Semantisk: hvordan ord sættes sammen til sætninger + facts
- Nondeklarativ hukommelse: cerebellum og striatum (incl. caudatus + putamen))
- Etableres langsomt, men stabil viden.

- Andet: interneuron, flere forskellige hjernestrukture
- Klassisk konditionering: Pavlovs hunde: associerer unconditioneret stimulus (kød) med at hunden savlede → ved træning med lyd + mad ville hunden savle, → til sidst savlede hunden bare ved lyden, fordi den forbandt lyden med kødet.
- Emotionel respons: Amygdala, fere (H. nøtten i supstansen)

Lagring af hukommelse:

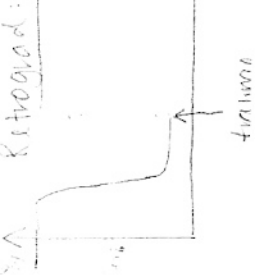
- Working memory = korttidshukommelse - huske tlf. numbre, glemmes igen. Man kan huske ca. 7+2 elementer. Været fra sekunder til timer, glemmes hurtigt igen. (sensitiv for stress og angst)
- Konsolidering: lagring af korttidshukommelse til langtids hukommelsen.
- Langtidshukommelse: varer dage, måneder, år. hippocampus og kilværet cortex
- Genkaldelse af viden bliver svære med alderen.

Amnesi (hukommelsestab):

- Hjernestrelser, kronisk alkoholmisbrug, hjernetumor og slagtilfælde kan medføre hukommelsestab.
- Retrograd amnesi: har glemt alt før event.
- Anterograd amnesi: Har glemt alt efter event. Man er ikke længere i stand til at konsolidere ting i hukommelsen.
- Case: HM får fjernet dele af temporallapperne pga alvorlige epilepsianfald. Hans cortex langtids hukommelse og korttidshukommelse er normal og han kan lære nye ting (procedural), men hans deklarative (episodiske) hukommelse er væk. → han er ikke i stand til at huske noget nyt
- Transient global amnesia: en blanding af anterograd og retrograd amnesi, hvor man ikke kan huske de sidste begivenheder op til ulykken og heller ikke kan huske hvad der skete i de første dage efter ulykken.

→ Denne form for amnesia kan skyldes kortvarig cerebral ischaemi (iltmangel)

genindtæmmelse (1) Anterograd: frontal memory working memory episodisk



Parietallappe: spatial hukommelse

Diencephalon: retrograd/anterograd amnesi, genkaldelse, cellebæltet, procedural hukommelse



Hvor sidder hukommelsen:

- Et engram er en fysisk placering i hjernen hvor en specifik hukommelse lagres - præseneres fyndt senere uden for bevidst indsats inden i en bestemt område uden for bevidst indsats
- Kendes også som hukommelse spor
- Læstionsforsøg på rotter - teori: jo større dele af cortex rottet fik fjernet jo dårligere blev den til at huske vejen gennem en labyrint. Man troede hukommelsen sad spredt ud over cortex. Dette var imidlertid forkert.

Hovedsten bag Hebb's teori:

- Den interne repræsentation af et objekt, altså noget man skal huske, består af alle de kortikale celler som aktiveres ved et bestemt eksternt stimulus - den gruppe af celler kaldes en celleansamling.
- Hvis aktiveringen af disse celleansamlinger vårede længere nok ville celleansamlingen vokse tættere sammen og blive mere effektive - der vil ske en konsolidering af det givne objekt.
- Celleansamlinger har reciprokke forbindelser.
- Teorien er at:
  - Engrammet kan være vidt spredt i de forbindelser celleansamlingerne har
  - Engrammet kan involvere de samme neuroner som benyttes til sensoriske input.

Lokalisering af den deklarative hukommelse:

- Relationel hukommelse: hvis hukommelsen om en ting afhænger af en udefrakommende sensorisk stimuli (fx en lugt) vil hukommelsen vedrørende dette være lokaliseret i den del af sensorisk cortex som varetager denne sansemodalitet, her lugtcortex.
- Fx har fuglelekperter større aktivitet i sekundære syns cortex områder når de ser en fugl end fx en bil.

Temporallappen:

- Indeholder temporal neocortex der muligvis indeholder langtidshukommelsen. Amnals lappen, amygdala, hippocampus og andre strukturer der er vigtige for konsolideringen af den deklarative hukommelse. SEPTUM
- Hippocampus er placeret medialt for lateralventriklen.
- Input til temporalappen kommer fra associationscortex → sendes til parahippocampale og rhinale kortikale områder → hippocampus → output via forix til hypothalamus.
- Læstionsforsøg på aber: ved fjernelse af temporallapperne (dvs. bla. amygdala og hippocampus) hos aber sås stor anterograd amnesi + psykisk blindhed: dvs. kan ikke associere det de ser med et objekt, og begår derfor de samme fejl igen og igen.
- Teori: den mediale del af temporalappen er til midlertidig opbevaring af information, inden videreførelsen til neocortex.

- Elektrisk stimulation af temporalappen kan fremkalde komplekse sansendeindtryk, minder og adfærd.

(udført af Wilder Penfield)

H.M. (epilepsi patient) fik fjernet den mediale del af hippocampus og andre strukturer → neurologisk undersøgt 2 af 4

STANS + EUCALIS

YEND ←

tidspunkt

**Hippocampus' funktioner: p. 761. Place cells**

- Processering af deklarativ hukommelse el. konsolidering (lagring) + adskillige andre roller.
- **Working memory/arbejdshukommelsen** → for at holde styr på ting der foregår i omgivelserne
- lærer/husker i hvilke retninger der er mad og går kun ned i dem, mens rotterne uden hippocampus går ned i de forskellige retninger flere gange, fordi de ikke kan huske hvor de har været.
- **Hippocampus indeholder placecells:**
  - Placecells udvikles når man møder nye omgivelser - hippocampus er involveret i navigation. eg. eksakt visuel kortlægning
  - Forsøg: Rottens placecells fyrer når rotten er et bestemt sted i rummet, baseret på visuelle stimuli. → på NMDA-receptorer → LTP (herom senere)
- **Hippocampus sørger for relational hukommelse**, således at sensorisk information sendes til hippocampus, hvor tingene lagres således at alle de ting der skete på det tidspunkt hvor mindet lagres forbindes. Fx. jeg husker på en film og kommer så også til at tænke på hvor og hvem jeg så filmen med.

**Diencephalon: Genkaldelse**

- Ved læsioner i diencephalon kan der også udvikles amnesi.
- Følgende 3 områder i diencephalon har betydning for genkaldelse af hukommelsesspor:
  - Nuclei anteriorer thalami
  - Nuclei dorsomediale thalami
  - Corpus mammillare i hypothalamus
- → Ovenskåede strukturer udgør en del af **Papez limbiske neuronizing**: hippocampus → fornix → corpus mammillare i hypothalamus → nuclei anteriorer thalami → gyrus cinguli.
- Nuclei dorsomediale thalami modtager input fra amygdala, infratemporal cortex og projicerer det videre til frontalappen.
- **Korsakoffs syndrom**: pga. alkohol → ødelægger den dorsomediale del af thalamus og corpus mammillare → medfører anterograd og senere retrograd amnesi.

**Striatum - basalganglier (ncl caudatus og putamen): Precedens**

- Har betydning for den procedurale hukommelse (at cykle).
- Adfærd og tilærte vaner kan altså ikke tilregnes hvis der er skade på striatum. (den så karakteristiske hukommelse)
- Ved Huntington Chorea angribes basalganglierne - man har svært ved at lære nye motoriske responser på stimuli. (dysregulation af alle i striatum)
- **Parkinson** → manglende inhibition
- **Cerebellum: Precedens** → motoriske funktioner
- Betydning for den procedurale hukommelse (cykle)

**Frontallappen: Nøglebegreber og betydning**

- Betydning for working memory og tidsrækkefølger. Prefrontal cortex for. Høje medieres temporallap
- **Parietallappen: Spatial/rumlig**
- Betydning for spatial/rumlig hukommelse.
- **LIP** (limbic system) i auditiv og visuel kortlægnings hukommelse
- **limbic system: auditory cortex**
- **Papez neuronizing**
- hippocampus → fornix → corpus mammillare → nuclei anteriorer thalami → gyrus cinguli

**Amygdala: Emotionel hukommelse**

- Betydning for emotionel hukommelse
- **Hvilke mekanismer ligger bag hukommelsen:**
  - **Proteinsyntesen kan have betydning for hukommelsen:**
    - hæmmes proteinsyntesen hos rotter bliver de dårligere til at huske vej gn. en labyrint.
  - **Forsøg med bananfluor:**
    - Forsøget var konstrueret således at hvis bananfluoren fløj hen til den ene side hvor der var en ablemug blev de dræbt, mens de hvis de fløj hen mod pæreduftten ville overleve.
    - Det viste sig at de bananfluor med CREB (proteinsyntese transskriptionsfaktor) fløj hen mod pæreduftten og overlevede → CREB øger deres evne til at huske.
    - De bananfluor der ikke indeholdt CREB fløj hen mod ablemugten og blev dræbt.
- Indlæring og hukommelse skyldes formentlig **synaptiske ændringer**.
- Plasticiteten ændres med den synaptiske aktivitet: Større aktivitet → flere synapser.

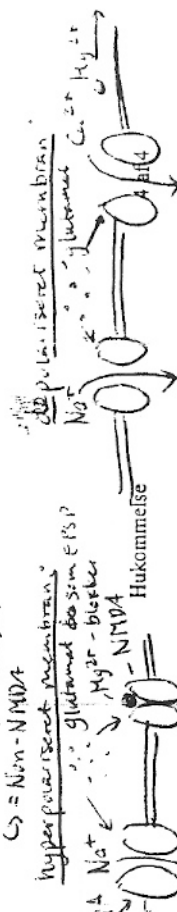
**Synaptisk plasticitet i hippocampus og i neocortex:**

- En hurtig højfrekvent, kort stimulation af en excitatorisk vej i hippocampus → vil føre til en langvarig forøgelse af det EPSP i de stimulerede synapser → **Long-Term Potentiation**.
- **LTP** kan holde i uger, måneder år.
- **Long-Term Depression (LTD)** udløses af en lavfrekvent stimuli i både hippocampus, i neocortex og andre steder i CNS. (cerebellum)
- Både LTP og LTD udløses via  $Ca^{2+}$ -influx i den postsynaptiske celle via **NMDA-receptorer**.
  - LTP og LTD kan opstå i den samme celle.
  - Hvis den postsynaptiske neuron er svagt depolariseret → LTD.
  - Hvis den postsynaptiske neuron er stærkt depolariseret → LTP.
- **Forsøg:** rotter der skulle lære at kravle op på en platform i noget vand i rotter med læsion i hippocampus kunne ikke huske hvor platformen var.
  - Rotter der har fået sprøjtet NMDA blokerende stoffer ind i rottens hjerne kunne heller ikke lære og huske hvor platformen var.
  - NMDA er altså koblet til indlæringen.

**Mindre indtøds som specifikke nærmere af synaptiske ændringer**

- Det er vist at rotter med overbær af NMDA-receptorer er bedre til indlæring og hukommelse.

**AMPA/NMDA**



Proteiner basis for langtidshindringen  
for langtidshindringen.

Phosphorylering af proteiner og proteiner i sig selv ikke er vedvarende holdbar når der findes metoder til at kompensere for dette:

- Phosphoryleringen kan blive vedvarende hvis kinasen bliver afhængig af sin variable second messenger

- Proteinsyntesen: Proteiner er især vigtige i konsolideringsfasen

- Der skal transskriberes noget mRNA for at vi kan få dannet noget protein. En af de styrende transskriptionsfaktorer i nucleus er CREB (regulerer genexpressionen)

Protein bruges til at danne nye synapser (fx AMPA-receptorer)

Cerebellum

Cerebellum

Stimulation af både klater fibre (med kontakt til Purkinje fibre) og de parallelle fibre (fra de granular cells, som får input fra mossy fibre) giver et mindre EPSP i de Purkinje fibre som de parallelle fibre er i kontakt med i stratum moleculare

Denne modifikation kaldes LTD og varer min. en time

Molekyler baggrund:

- 1) Ved stimulation af klater fibre → EPSP i Purkinje fibre →  $Na^+$  ind → depol → åbning af spænding afh.  $Ca^{2+}$  kanaler →  $Ca^{2+}$  ind i Purkinje cellerne
- 2) Ved stimulation af parallelle fibre → glutamat → AMPA →  $Na^+$  → [Na<sup>+</sup>] ↑ i Purkinje fibre
- 3) Ved stim. af parallelle fibre → glutamat → glutamat → AMPA →  $Na^+$  → [Na<sup>+</sup>] ↑ i Purkinje fibre

aktivering af proteinkinase C

- Klater fibre
- Purkinje
- granular parallelle fibre
- mossy fibre

Purkinje ⇒ mindre EPSP = LTD i min. en time

Her sker indledning

Her sker lukkommeelse

Disse 3 faktorer fører til et fald i antallet af AMPA receptorer bl.a. af vha. phosphorylering vha. Pro. K., C.

⇒ fald i AMPA receptorer

evt Zap + Zip fortidslukkes

# 11. Hukommelse

- Kvalitative egenskaber
- Temporale egenskaber
- Vigtige neurale strukturer
- Amnesier
- Eksperiment og tester
- Molekylære mekanismer

Hukommelse har forskellige stadier og former, den er foranderlig, en proces med fysiske ændringer i forskellige hjernedele og omfatter flere mekanismer.

Hukommelse er et spor af en tidligere erfaring. Et hukommelsesspor (engram) er den neurale lokalisation af en hukommelse, består af ændringer i cortex. Et objekt vil f.eks. repræsenteres fysisk (engrammet), semantisk (betydningen for personen) samt med et navn. Den fysiske person er nemmest at "finde" senere. F.eks. du møder en person du genkender (fysisk repræsentation), efter lidt tid finder du ud af hvor eller hvilket sammenhæng du kender personen fra (semantisk repræsentation) og til sidst husker du personens navn.

## Kvalitative egenskaber

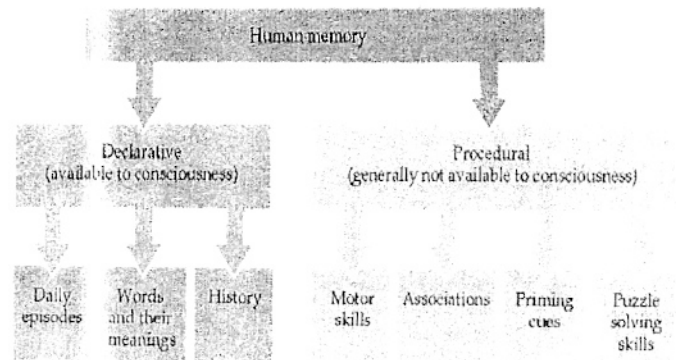
Hukommelse inddeles i to hovedgrupper:

- Deklarativ/forklarlig hukommelse.  
Hurtigt etableret, men labil, omfatter flere områder f.eks temporallappen
- Non-deklarativ/ikke forklarlig hukommelse.  
Langsomt etableret, men stabil, omfatter bl.a. cerebellum og striatum

Man plejer at sige at det er nemmere at danne og glemme deklarativ hukommelse. F.eks. prøve at sammenligne at lære sig at stå på skøjter med at lære sig navnene på alle verdens hovedsteder.

Den nondeklarative kan endvidere inddeles i:

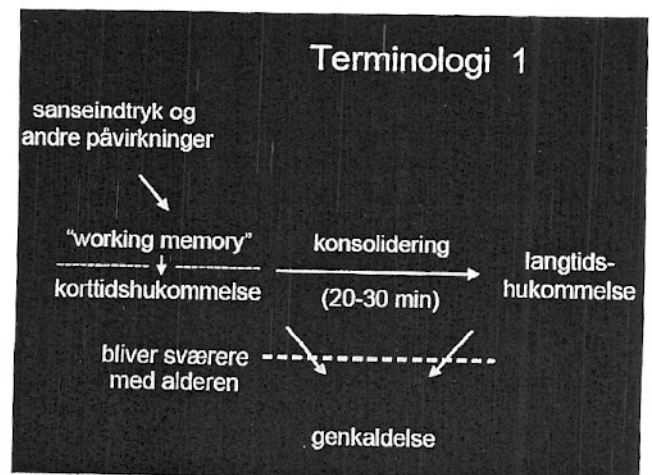
- **Associativ** – f.eks. klassisk associativt: Pavlovs hunde.
- **Ikke associativ** – F.eks. **habituering**: mindre respons på repeteret svagt stimuli. Og **sensitivisering**: skadeligt eller meget stærkt stimuli vil give større respons, også på ikke-skadelige stimuli.



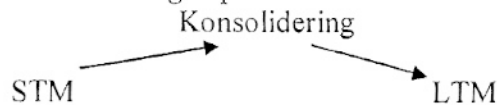
## Temporale egenskaber

Hukommelse kan også inddeles i:

- Working memory (WM/arbejdshukommelse) – sekunder, minutter (til at skrive et telefonnummer. ned).
- Korttidshukommelse (STM) – sekunder til timer (Nogen vil sige at WM er en slags KTH)
- Langtidshukommelse (LTM) – dage, måneder, år.



Konsolidering er processen hvor KTH's "laves om" til LTH.

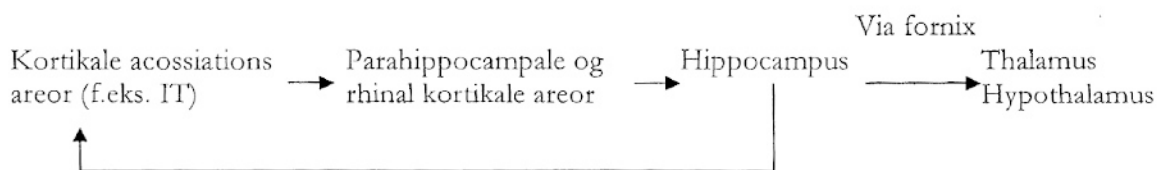


Hukommelse kan også inddeles i bevidst (Explicit) og ubevidst (Implicit hukommelse).

### Vigtige neurale strukturer

- Temporallappen: (måske vigtigste del) – se senere om eksemplet med H.M.
- Hiippocampus: working memory (input), spatial hukommelse (+rhinal cortex og parahippocampal cortex).
- Cerebellum og striatum: procedural hukommelse = nondeklarativ f.eks. at lære sig cykle.
- Diencephalon – konsolidering/output.
- Amygdala: emotionell hukommelse
- Neocortex: - lagring. F.eks. i inferotemporallappen lagres hukommelser af ansigten.
- Præfrontalkortex har betydning for nye sanseindtryk samt tolkning af hukommelser som skal genkaldes.

Et "loop" med input konsolidering, lagring og output.



### Amnesier

= mistet hukommelse eller evnen til at lagre nye erfaringer. Kan skyldes hjernerystelser, kronisk alkoholisme, hjernetumorer, strokes mm. Ting lagrede i STM kan mistes ved milde traumer. (de to første er de vigtigste, de resterende er for feinschmeckeren).

- Retrograd – mistet evne til at genkalde gamle hukommelser, dvs. man kan ikke huske ting før traumet.
- Anterograd – mistet evne til at danne nye hukommelser. Dvs. man kan huske ting før traumet men kan ikke huske noget der sket efter, selv om der er gået 20 år.
- Dissocieret – ingen direkte definition, bare problem med hukommelse.
- Transient global amnesia – kortvarige problemer med dannelsen og genkaldelsen af hukommelsen. Varer måske minutter eller dage og skyldes f.eks. iltmangel i hjernen eller hjernerystelse. Kan også fremkaldes ved stress, stoffer, kolde bad eller sex (!).

### Eksperiment og tester

*(kopieret fra "Troels Brynskov – Noter i Neurofysiologi 2004". Det er så selvfølgelig ikke nødvendigt at kunne redegøre for disse til eksamen, men de fremmer forståelsen. Læs mere i Neuroscience hvis der er noget der ikke er helt forståeligt, de står der alle sammen).*

#### Milners studier af HM (1953):

- HM havde svær epilepsi og fik fjernet begge temporallapper (!)
- Indgrebet hjalp på epilepsien

- Men HM har mistet evnen til at skabe ny (kort- og langtids-) deklarativ hukommelse
- = anterograd amnesi
- Kan lære med sin procedurale hukommelse

#### Oltons labyrint og working memory:

- Stjerneformet labyrint med flere arme hvor rotten kan lære hvilke arme der aldrig er mad i.
- Læsioner i hippocampus får rotten til at vælge arme hvor den allerede har været.
- Den har således problemer med sin working memory
- Den kan dog godt lære sig hvilke arme der aldrig er mad i (ok langtidshukommelse)
- Kan også lære denne øvelse med lamper der angiver hvor der er mad (ok procedural hukommelse)
- Læsioner i striatum kan ikke finde ud af lampeversionen, men går aldrig to gange til den samme gang.

### Molekylære mekanismer

CREB = Cyclic-AMP Response Element Binding protein er en transkriptionsfaktor som har stor betydning for dannelsen af langtidshukommelsen. Forsøg på bananfluer har vist at bananfluer med overexpression af CREB-genet vil kraftigt øge dets evne til at huske ting over lang periode, og omvendt ved nedsat expression. CREB har en funktion i LTP som beskrives senere (selv om CREB's funktion ikke nævnes).

Proteinsyntesen har vist sig være vigtig for hukommelsen. Mekanismen er ikke helt kendt men tester med proteinsyntese hæmmere på rotter har kraftigt nedsat deres evne til langtidshukommelse. Vi danner hukommelser af ting ved fysiske ændringer af synapser i vor hjerne.

Og lad nu være med at lære disse mekanismer udenad, det vigtige står i fed stil.

**LTP = langtids potentiering** af glutamaterg transmission. En blivende (altså at den bliver og ikke forsvinder) øgning i synaps effektivitet efter kort, stærkt stimuli i en afferent nerv. Varer i dage/uger.

#### **F.eks. i Hippocampus**

Det kræves **højfrekvente stimuli**. → Stærk aktivering af så kaldte **NMDA receptorer** → Ca ind i cellen ved synapsen → aktivering af proteinkinase C og CAMKII (Calmodulinkinase A) → øget forforyling af **AMPA receptorer** (de bliver mere sensitive for glutamate) plus øget antal AMPA receptorer ved synapsen.

**Kontentan: neuroners sensitivitet for glutamate kan øges ved at stimulere dem kraftigt.**

**LTD = langtids depression** af glutamaterg transmission: Roll i motorisk læring. **F.eks: i cerebellum**

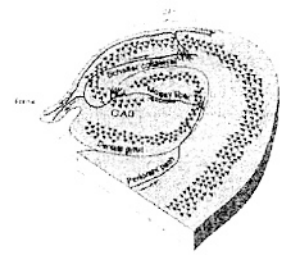
Det kræves **lavfrekvente stimuli**. Via klatrefibre depolariseres en purkinjecell kraftig → calcium ind i cellen → AMPA-receptor aktiveres → Na ind i cellen → metabotrop glutamate receptor aktiveres → aktiverer proteinkinaseC → mindsket følsomhed af AMPA-receptorer. Når parallelefibrene (fra mosefibrene) senere prøver at stimulere purkinjecellerne med glutamat vil der ske et mindsket respons.

**Kontentan: I cerebellum kan purkinjecellerna sensitivitet for glutamate mindskes ved stimulering via klatrefibrene.**

**LTP OG LTD udløses i hippocampus, cerebellum, neocortex og andre steder i CNS**

Tester har vist at axoner også kan øge antallet synapser til den postsynaptiske celle.  
Der skal vides at der i hippocampus er et neuralt netværk som har betydning for dannelser af hukommelser.

Som klinik vil det være relevant at tale om amnesier, f.eks. H.M.





# Hukommelse

- ① Generelt
- ② Terminologi 1
- ③ Terminologi 2
- ④ Beliggenhed hukommelse

Tegn!

- temporallap + hippocampus (+ relational hukom.)
- diencephalon (papez neuranning)
- cerebellum
- frontallap
- parietallap
- amygdala

⑤ Mol. mekanismer

⑥ Lesioner

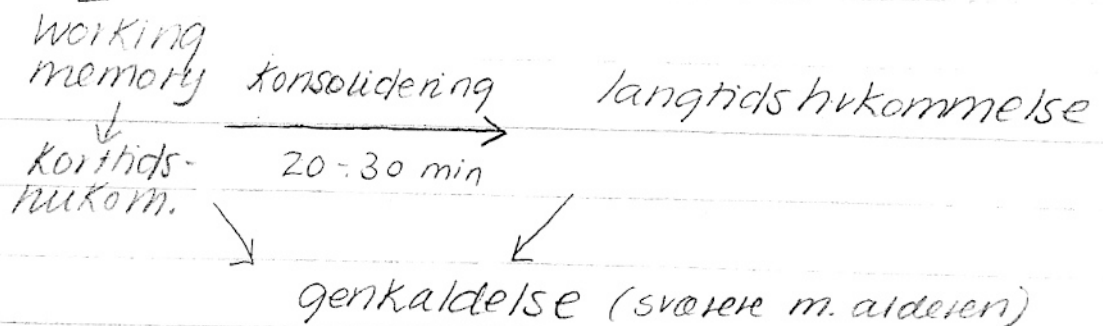
- amnesier

① Hukom. = genkaldt indlært info.

indlær. = erhvervelse af ny info.

udvikles i de to første leveår

② indtryk +  
påvirkninger



- ③ - Deklarativ hukommelse (temporallap + diencephalon)
  - hurtig etableret, glemt hurtig { episodisk  
semantisk
- procedural hukommelse (cerebellum + striatum)
  - langsomt etableret, stabil
  - Ex. lære at cykle

Striatum / basalggj. → procedural hukom.

Klinik: parkinson + huntington chorea.

Cerebellum → procedural

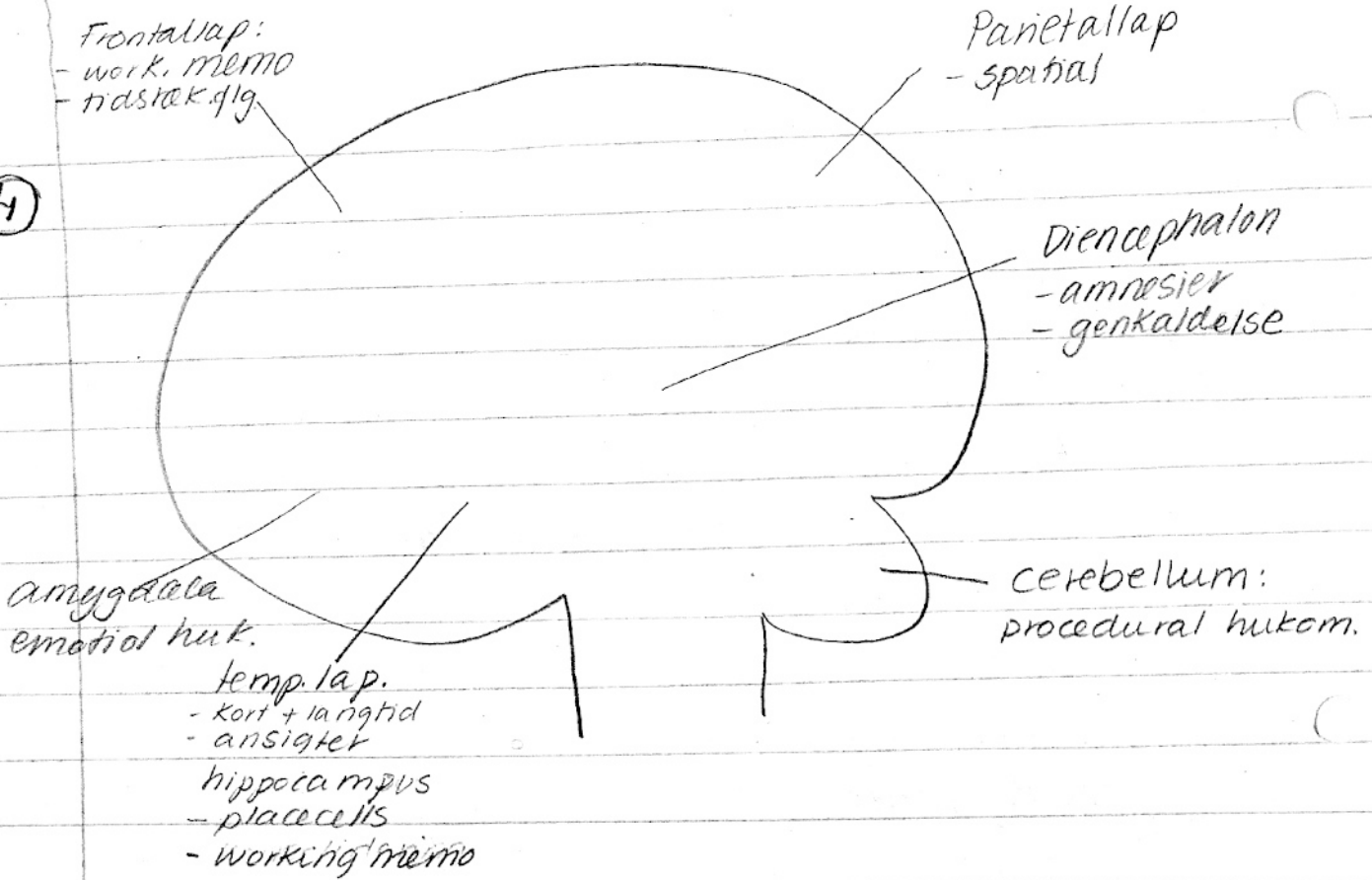
Frontallap → working memo

Parietal → rumlig/spatial

Amygdala → emotional hukomtreise

Forsøg: Banangfluer + CREB

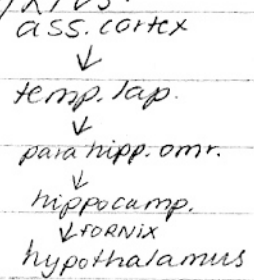
(4)



Temporallap:

- strukture vigtige for konsolidering

- CYKLUS:



EX: HM → % temp. lap ⇒ % deklarativ hukommelse

Hippocampus:

- working memory → rottedorsag
- placecells → navigation → taxachauffør i London (pga. NMDA receptor → LTP)
- Relationel hukom. → sens. input ~ minder

Diencephalon: (genkaldelse)

- v. læsioner ⇒ amnesi
- thalamus + hypoth. indgår → papez neuronig ⇒ hippocamp. → <sup>FORNIX</sup> hypoth. (CM) → nucl. ant. thalamus → gyrus anguli
- klinisk: Kluver-Bucy sindelam → amnesi paa alkohol