



Vorlesung im WS 2014/15

Lernen und Gedächtnis

Klassische Konditionierung: Neurobiologische Grundlagen

Prof. Dr. Thomas Goschke

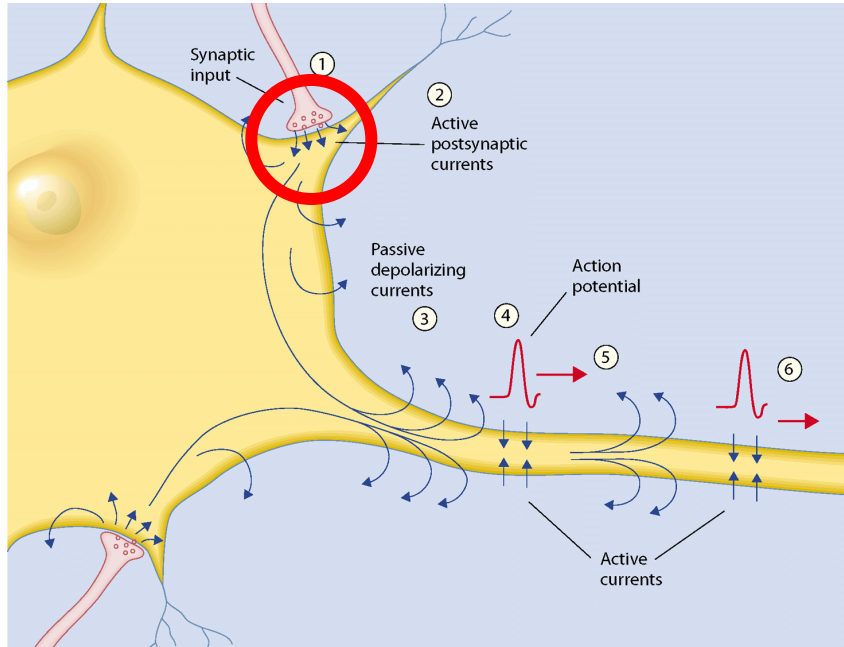
Literaturempfehlung

- Gluck, M.A., Mercado, E. & Myers, C.E. (2010). Lernen und Gedächtnis. Vom Gehirn zum Verhalten. Heidelberg: Spektrum Verlag. Kap. 6 und 7.2.

Übersicht

- Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung
- Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia
- Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung
- Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

Neurowissenschaftliche Gedächtnisforschung

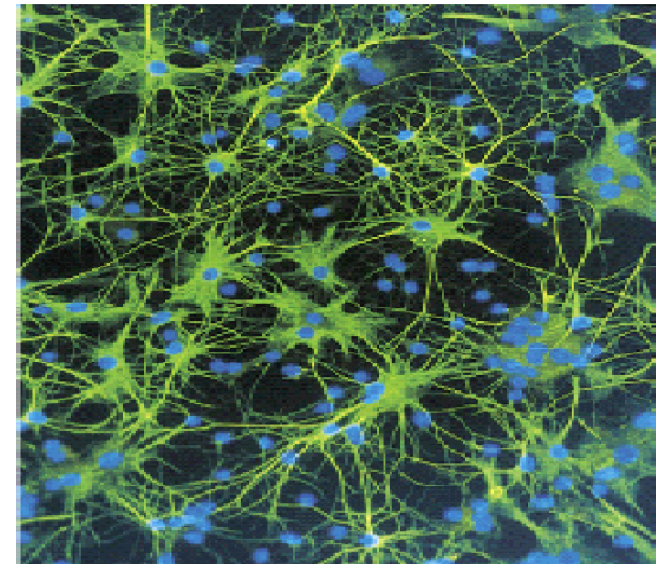


"any activity-dependent process that modifies, in a sufficiently stable and long-lasting way, the excitatory or inhibitory interactions between pairs of neurons could serve as a mechanism of learning, and any long-lasting alteration of inter-cellular communication can be considered an engram"

(Singer, 1990, S.211)

Zentrale Annahme: Lernen und Gedächtnis beruhen auf erfahrungsabhängigen Veränderungen der neuronalen Signalübertragung

Informationen können in neuronalen Verbindungen gespeichert werden, weil Kontaktstellen zwischen Neuronen (Synapsen) durch Erfahrung verändert werden



Neurowissenschaftliche Gedächtnisforschung

- Ziel
 - zu verstehen, wie als Folge neuer Erfahrungen Synapsen in denjenigen Netzwerken von Nervenzellen modifiziert werden, in denen die Erfahrungen gespeichert werden

- Beschränkungen
 - Im Humanversuch können neuronale Grundlagen des Lernens derzeit nur sehr indirekt untersucht werden (z.B. Funktionelle Bildgebung)

- Alternative Forschungsstrategie
 - Einfache Lernformen (Habituation, Sensitivierung, einfache Formen des Konditionierens)
 - Einfache Modellsysteme (z.B. Aplysia)

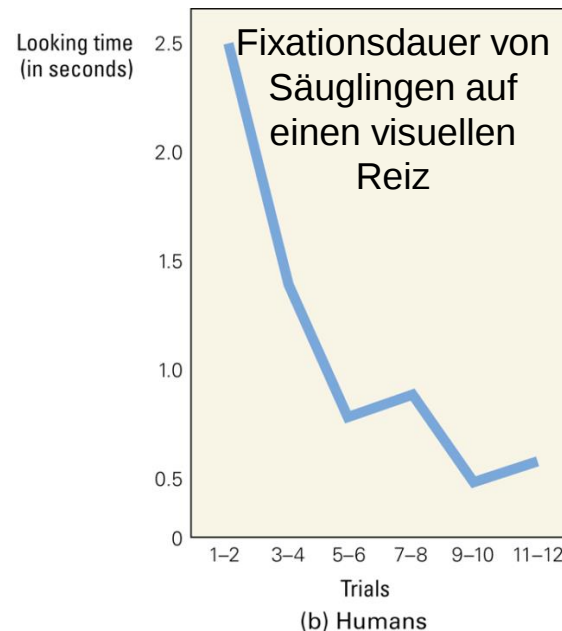
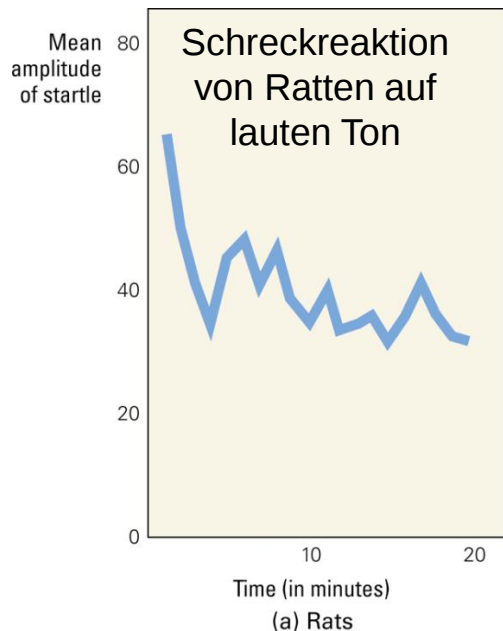
Übersicht

- **Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung**
- Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia
- Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung
- Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

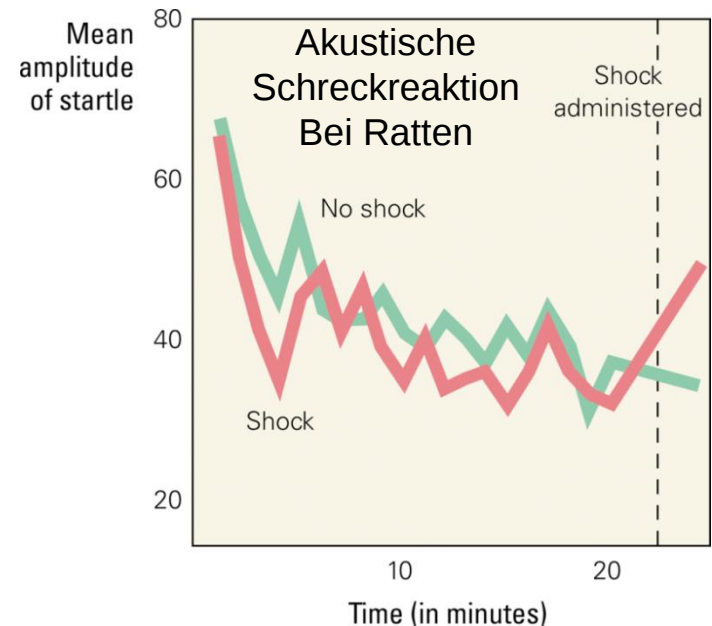
Einfache Formen des nicht-assoziativen Lernens

- **Assoziatives Lernen:** Verknüpfung zwischen Reizen oder Reaktionen (z.B. klassisches / instrumentelles Konditionieren)
- **Nicht-assoziatives Lernen:** Effekte der wiederholten Darbietung eines Reizes auf die Häufigkeit/Intensität einer Reaktion

Habituation



Sensibilisierung



Neuronale Grundlagen einfacher Formen des Lernens: Aplysia als Modell

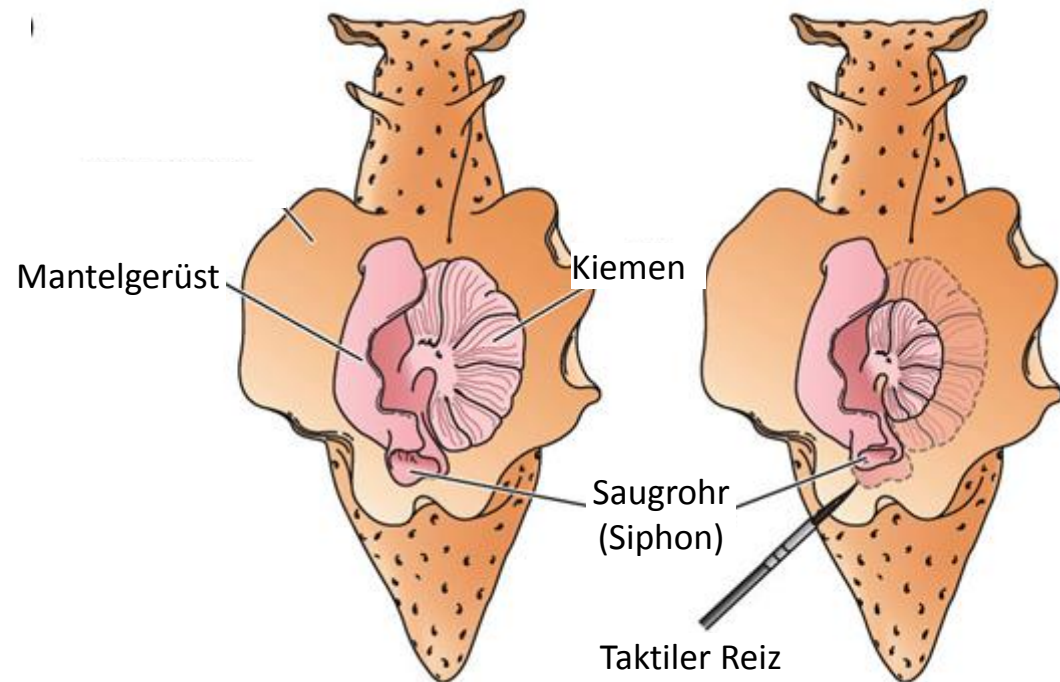
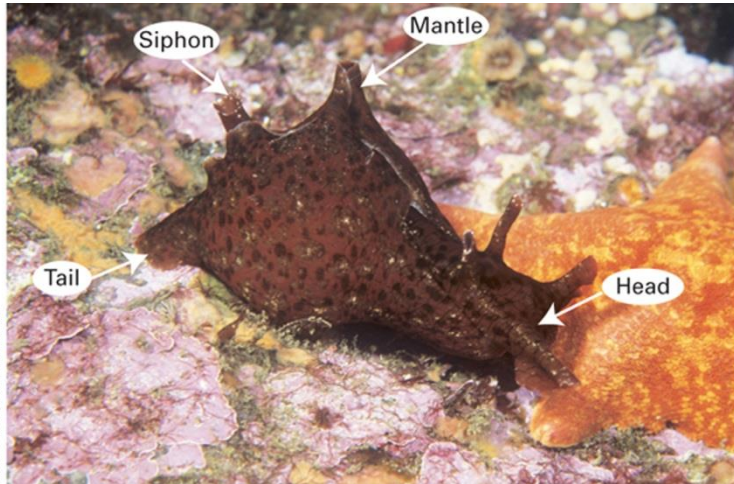


Eric Kandel

Seit 1950 Erforschung von neuronalen Mechanismen einfacher Formen des Lernens; 2000 Nobelpreis für Physiologie / Medizin

Aplysia als Modell:

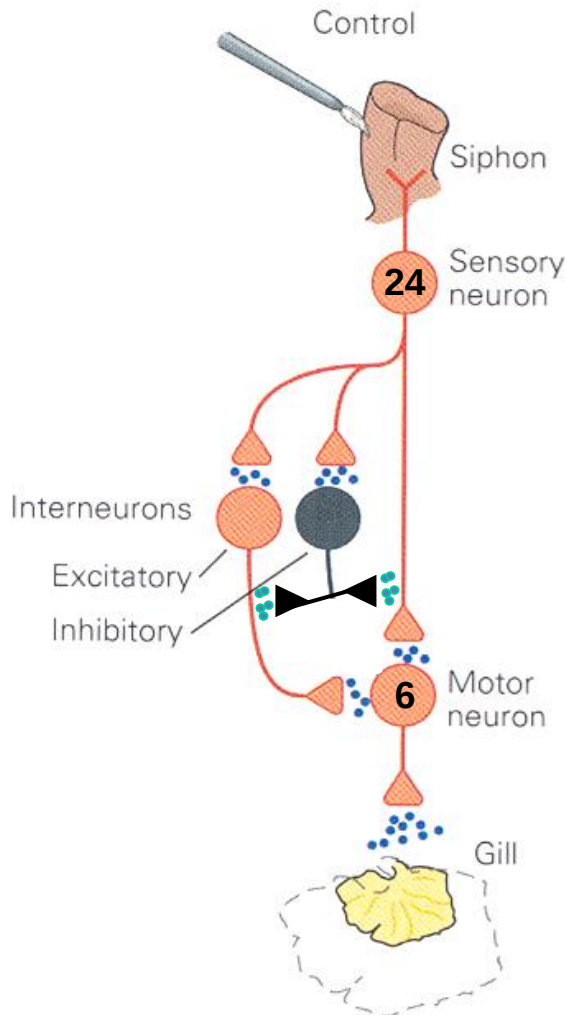
- einfaches Verhalten (Kiemen-Rückzieh-Reflex)
- einfaches Gehirn (ca. 20.000 Nervenzellen)
- sehr große Nervenzellen (Durchmesser bis zu 1 mm!)



Einfaches Lernen in Aplysia

Schaltkreis des Kiemen-Rückzieh-Reflexs

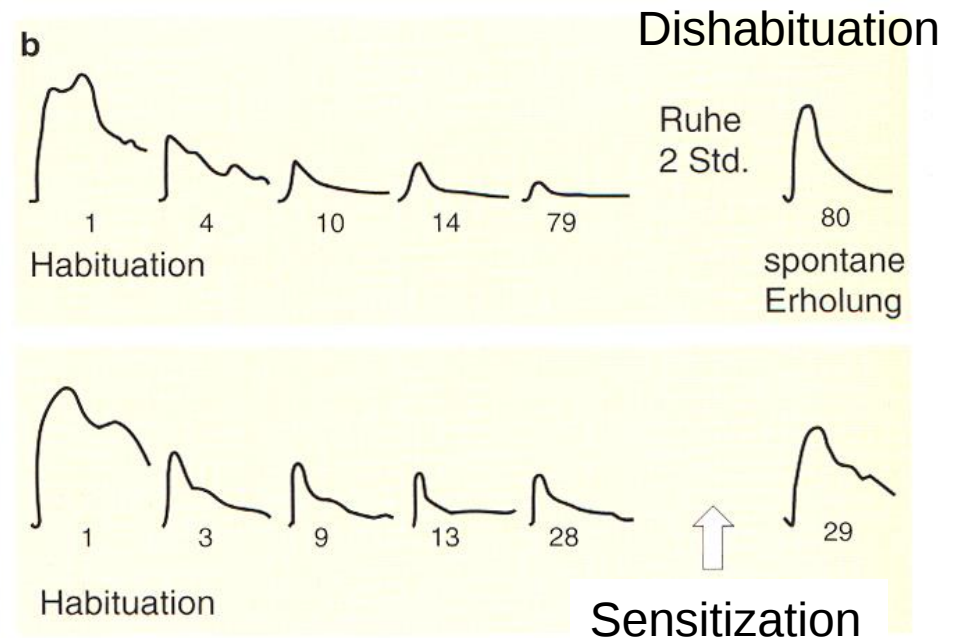
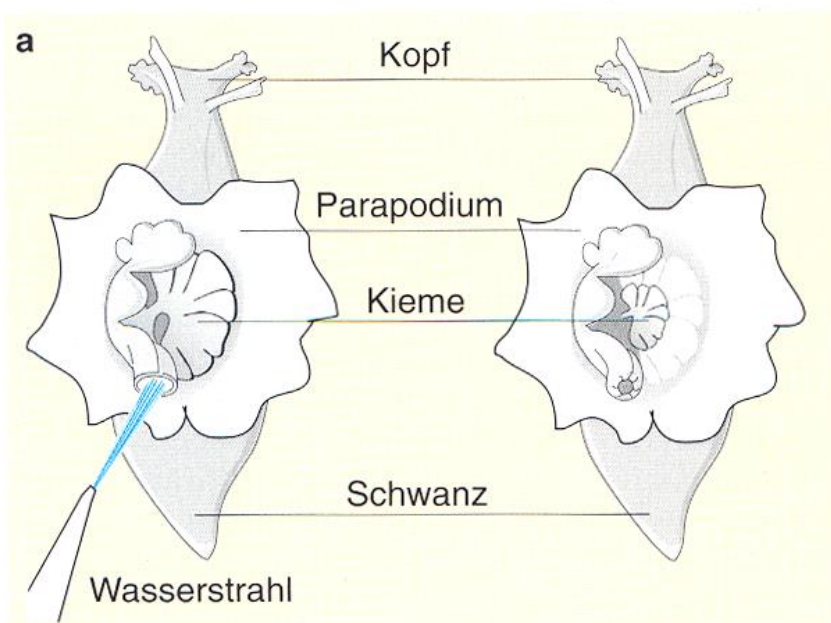
B Gill-withdrawal reflex circuit



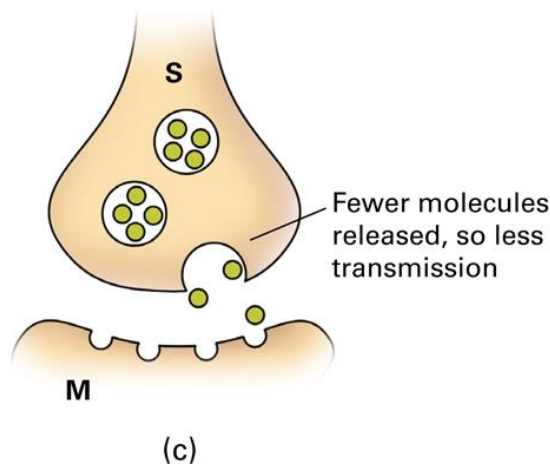
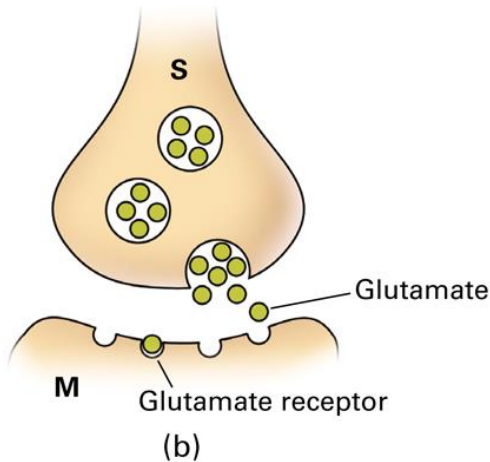
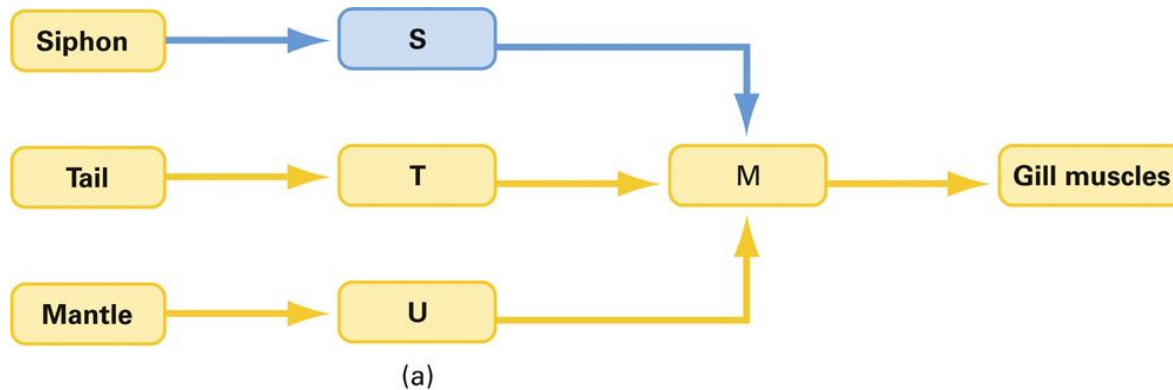
- 24 sensorische Neurone innervieren den Siphon und sind direkt mit 6 Motorneuronen verbunden, die die Kiemen innervieren
- Eine Reizung des Siphons aktiviert 6 bis 8 der sensorischen Neurone (jedes feuert 1-2 Aktionspotentiale)
- Die sensorischen Neurone sind zusätzlich mit exzitatorischen und inhibitorischen Interneuronen verbunden, die mit dem Motorneuron verbunden sind

Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Habituation und Sensibilisierung

- **Habituation:** Wiederholte Reizung des Siphons → zunehmend kürzere Kontraktion
- **Sensibilisierung:** Aversiver Reiz (Schock) auf den Schwanz bewirkt, dass ein darauf folgender neutraler Reiz (z.B. leichte Berührung des Mantelgerüsts) verstärkte Abwehrreaktion auslöst (kann Minuten bis Wochen anhalten)



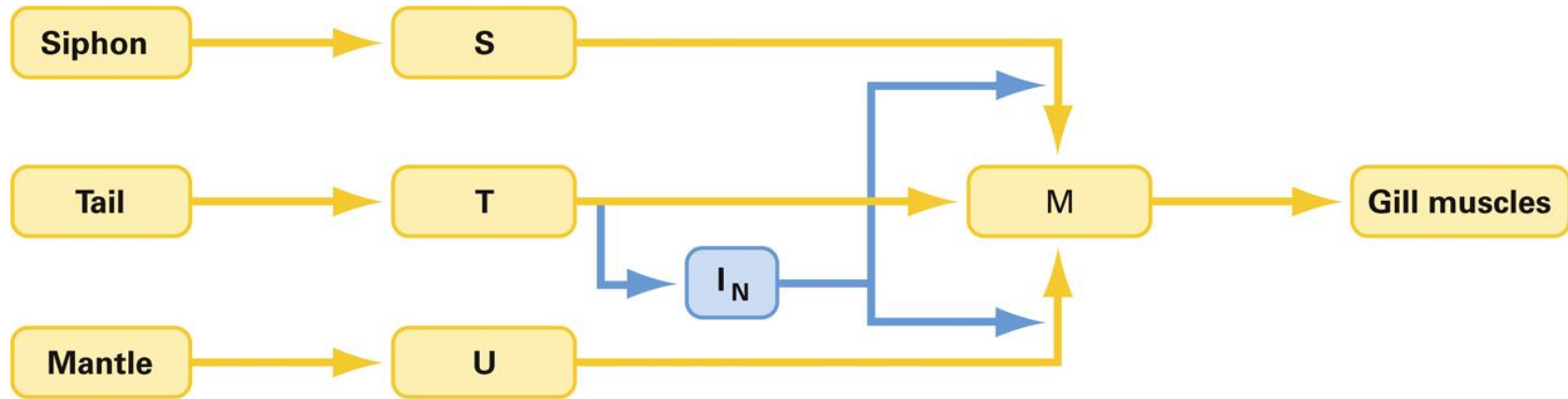
Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Habituation



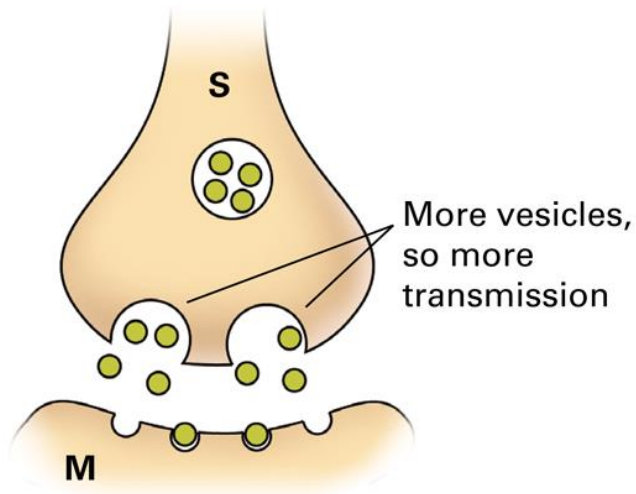
Aktivierungsabhängige prä-synaptische Hemmung (Depression)

- Berührung des Siphons → sensorische Neuronen feuern → Neurotransmitter Glutamat wird in die Synapse ausgeschüttet → motorisches Neuron feuert
- Wiederholte Reizung → Abnahme der Transmitterausschüttung → Reduktion des Feuerns des motorischen Neurons

Nicht-assoziatives Lernen in Aplysia: Sensibilisierung



(a)



(b)

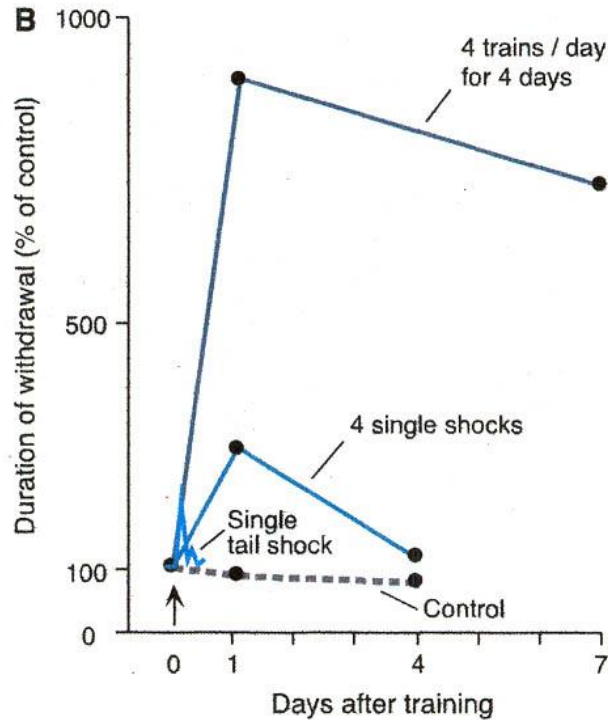
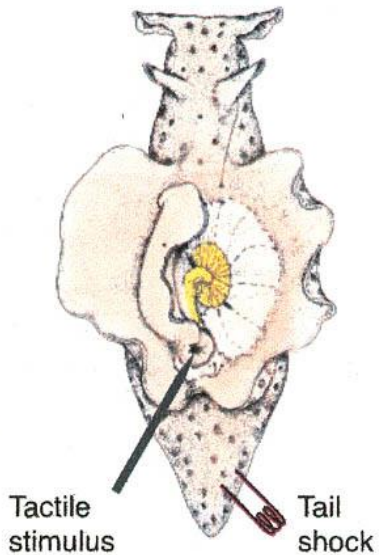
Leichter Schock am Schwanz aktiviert sensorisches Neuron T → dieses aktiviert Motoneuron M → Kiemenrückziehreflex

Neurone T aktiviert auch Interneuron I → I schüttet Neuromodulator Serotonin an die Axone der Neurone S und U aus

Eine nachfolgende Aktivierung von Neuron S löst stärkere Neurotransmitterfreisetzung (Glutamat) aus → stärkere Aktivierung des Motoneurons M

Langzeit-Sensibilisierung

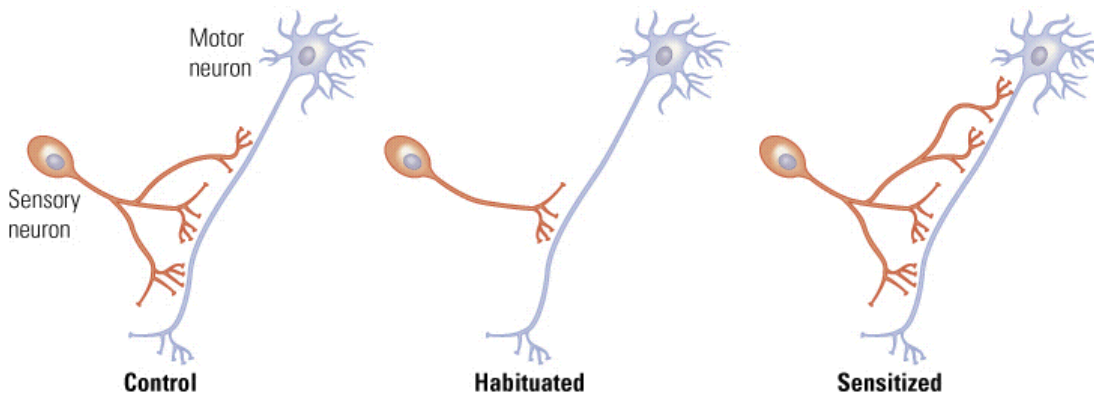
Sensitization



Bei häufiger Wiederholung der Reizung wird kurzzeitige Sensibilisierung in eine Form von „Langzeitgedächtnis“ transformiert

Beruh auf strukturellen Veränderungen der synaptischen Verknüpfungen (z.B. Bildung neuer Synapsen)

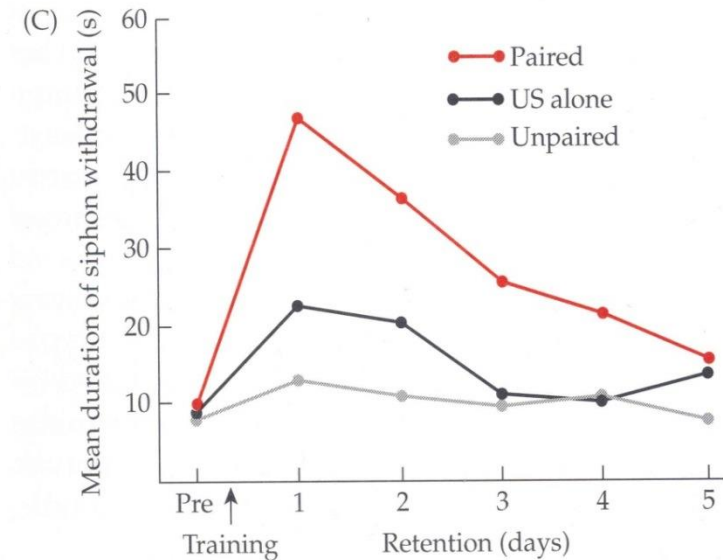
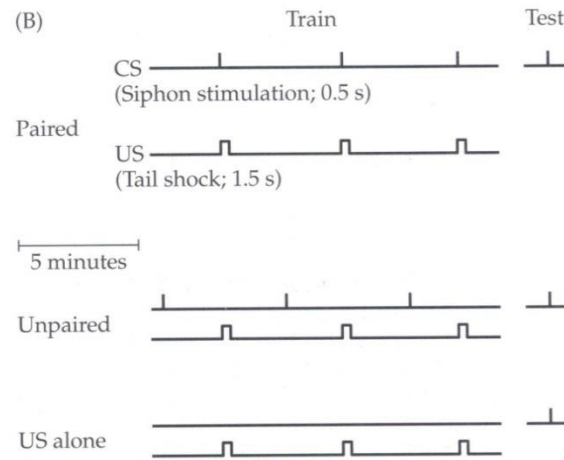
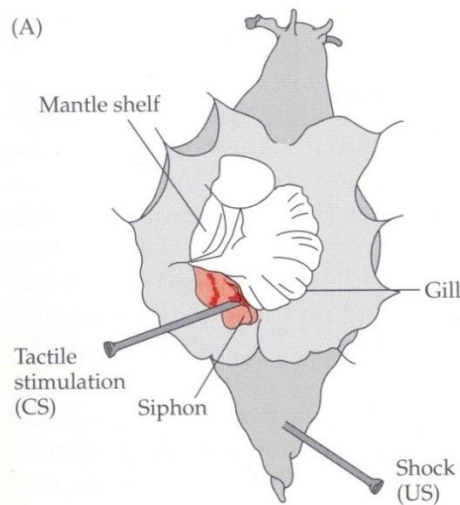
(Diese Veränderungen sind die Folge komplexer neurochemischer Vorgänge, die u.a. zur Aktivierung bestimmter Gene und zur Proteinsynthese führen)



Übersicht

- Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung
- **Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia**
- Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung
- Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

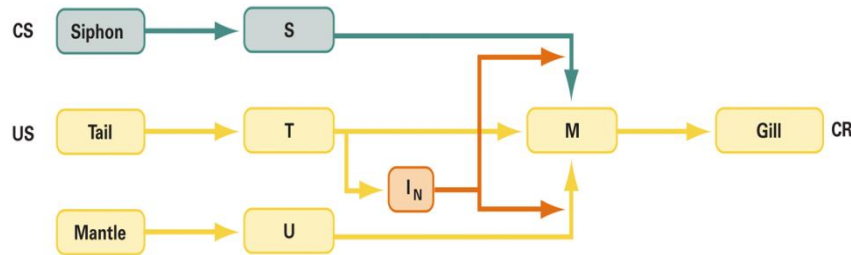
Klassische Konditionierung in Aplysia



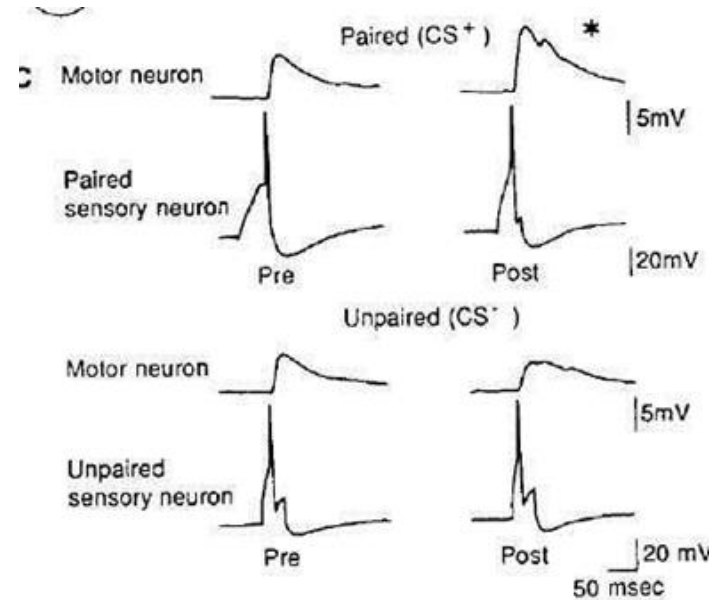
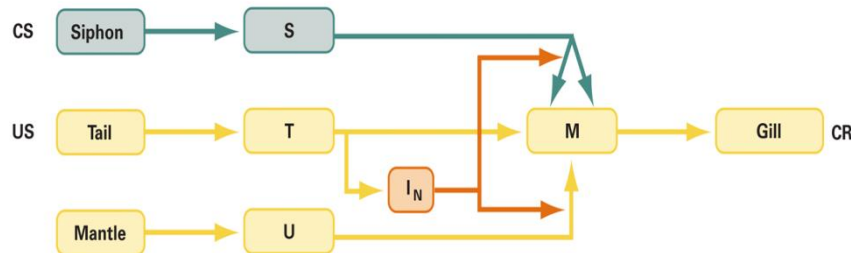
- optimales CS - US Intervall: 0.5 s
- Rückwärtskonditionierung (US-CS) hat keinen Lerneffekt

Klassische Konditionierung in Aplysia

(a)



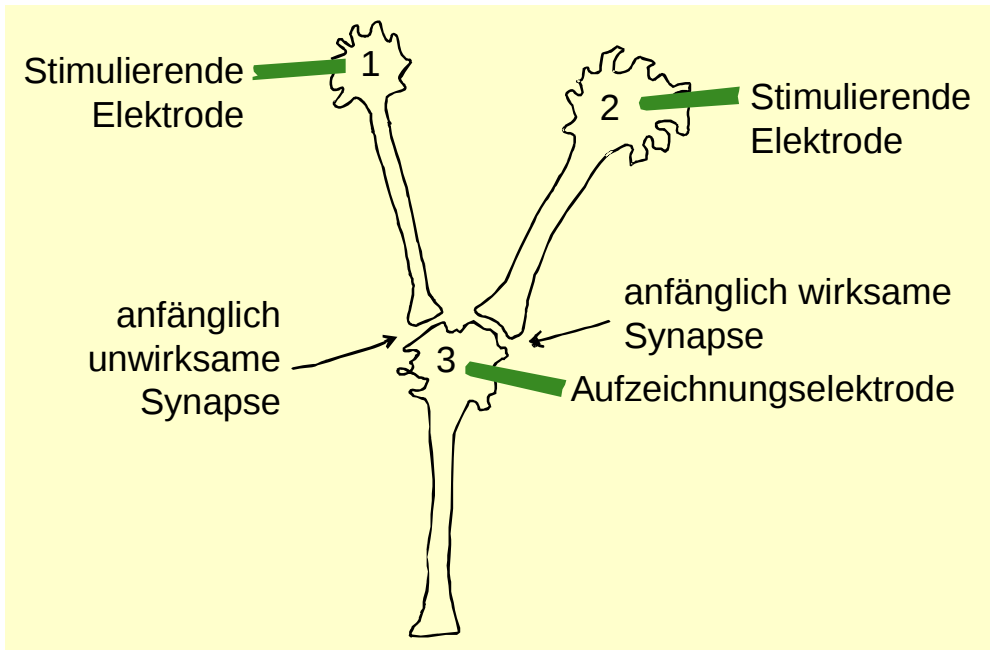
(b)



- US (Schock) aktiviert über Neuron T Interneurone (I), die Synapsen mit den Axonen der sensorischen Neurone des Mantels (M) und Siphons (S) haben
- Aktivität der Interneurone bewirkt (über Serotoninfreisetzung) präsynaptische Aktivitätsförderung → niedrigere Schwelle für das Feuern des Motoneurons M (Sensibilisierung)
- Werden die Interneurone genau dann aktiviert, wenn die durch den CS aktivierten sensorischen Neurone S zu feuern begonnen haben, ist diese präsynaptische Aktivitätsförderung noch größer → Verstärkung der neuronalen Antwort auf den CS
- Werden die Interneurone dagegen aktiviert, *bevor* die sensorischen Neurone feuern (d.h. der CS kommt *nach* dem US), tritt keine Aktivitätsförderung auf

Klassisches Konditionieren mit drei Neuronen von Aplysia

Kandel und Tauc (1964):

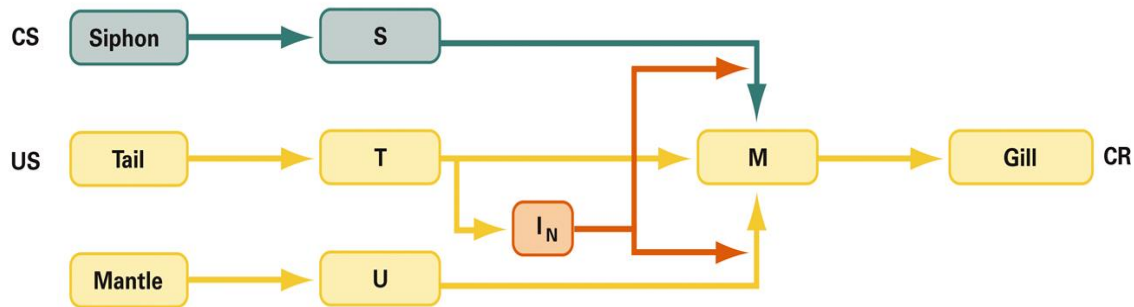


- Vor der Konditionierung:
 - Stimulation von Neuron 2 bewirkt starke Reaktion in Neuron 3
 - Stimulation von Neuron 1 tat dies nicht
- In mehreren Konditionierungsdurchgängen wurden Neuron 1 und Neuron 2 in rascher Folge stimuliert
- Als Ergebnis entwickelte Neuron 1 die Fähigkeit, eine Reaktion im Neuron 3 auszulösen
- Hielt ca. 20 Minuten an
- Hing von zeitlicher Kontiguität ab

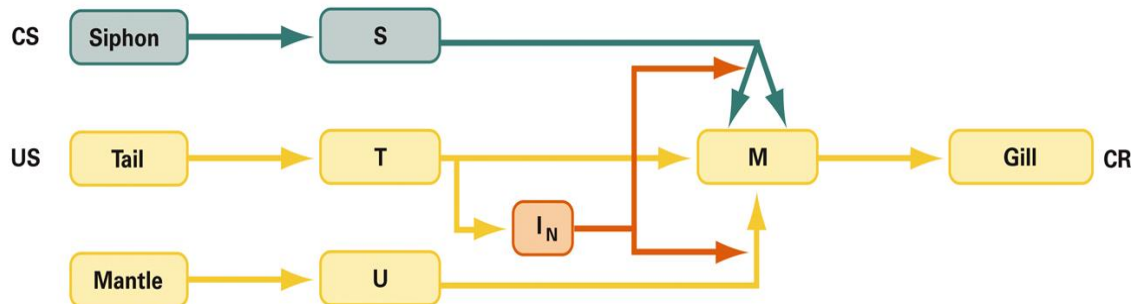
Klassische Konditionierung in Aplysia

- Dauerhafte klass. Konditionierung beruht auf Bildung neuer Synapsen zwischen den Neuronen S und M
- Wachstum neuer Synapsen ist Folge molekularer Mechanismen, die durch die Serotoninfreisetzung vom Interneuron in Gang gesetzt werden und zur Aktivierung bestimmter Gene führen

(a)



(b)



Zusammenfassung: Einfache Formen des Lernen in Aplysia

Table 7.6

Varieties of Learning in *Aplysia*

Paradigm	Associative	Stimulus-specific	Mechanism(s)	Short- or long-term
Habituation	No	Yes	Decrease in glutamate	Short-term cellular process
Sensitization	No	No	Serotonin-induced increase in glutamate	Short-term cellular process
Classical conditioning	Yes	Yes	1. Presynaptic activity—dependent enhancement of glutamate release from sensory neuron 2. Postsynaptic change in receptors of motor neuron 3. A cascade of intracellular molecular events that activate genes in the neuron's nucleus, causing an increase in the number of sensory-motor synapses	Short-term cellular process Long-term structural change

Abschließende Bemerkungen

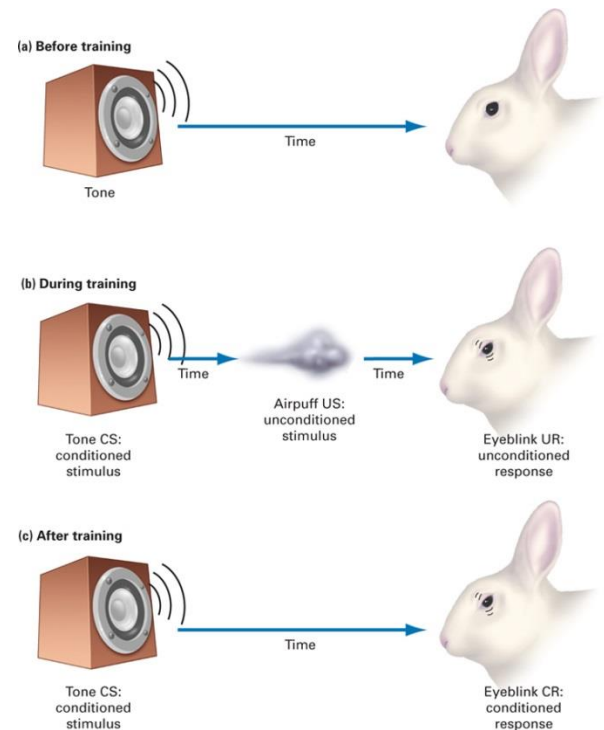
- Kandels Arbeiten waren bahnbrechende Leistung auf dem Weg zur Entschlüsselung der zellulären Mechanismen des Lernens
- Aber: sehr basale Formen des Lernen bei Lebewesen mit sehr einfachen Nervensystemen!
- Unterschiedliche Formen des klassischen Konditionierens werden über unterschiedliche neuronale Schaltkreise vermittelt
 - Lidschlussreflex: Cerebellum
 - Furchtkonditionierung: Amygdala
 - Kontextuelles Konditionieren: Hippocampus

Übersicht

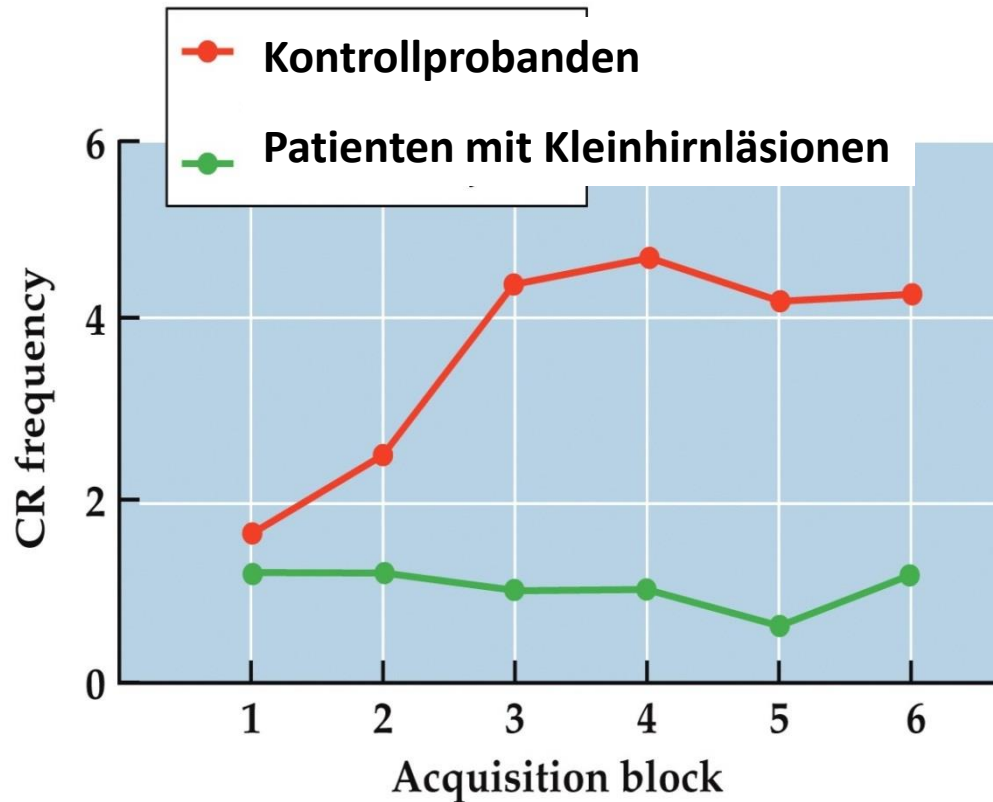
- Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung
- Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia
- **Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung**
- Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung

Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

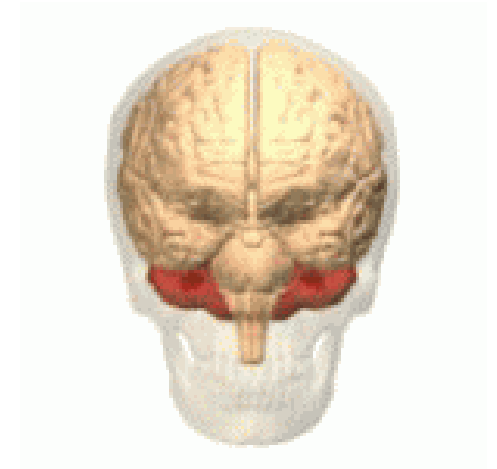
- Thompson und Kollegen: seit den 1980er Jahren Untersuchungen zu neuronalen Schaltkreisen der Lidschlusskonditionierung beim Kaninchen
- Zentrales Ergebnis: Das Kleinhirn (Cerebellum) spielt eine entscheidende Rolle bei der Lidschlusskonditionierung
- Läsionen der Cerebellums eliminieren Lidschlusskonditionierung



Läsionen des Cerebellums beeinträchtigt Lidschlusskonditionierung beim Menschen



PRINCIPLES OF COGNITIVE NEUROSCIENCE 2e, Figure 8.20
© 2013 Sinauer Associates, Inc.



Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

■ CS Input-Pfad

- CS wird in Brückenkernen (Nuclei pontis) im Hirnstamm verarbeitet; von dort wird Information über Moosfasern weitergeleitet...
 - zum Nucleus interpositus
 - zu Purkinje-Zellen in der Kleinhirnrinde

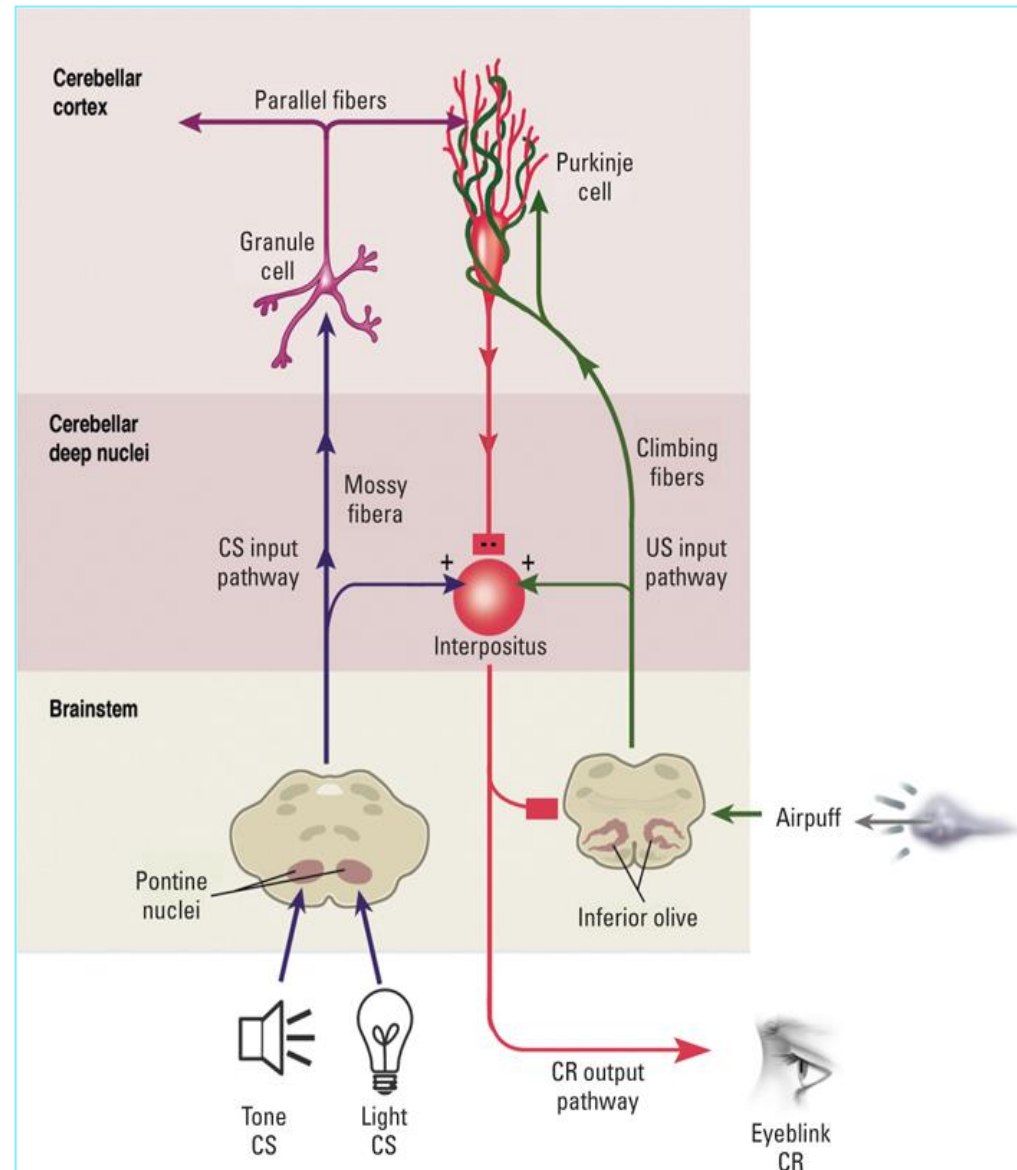
■ US Input-Pfad

- Luftstoss auf Auge aktiviert Neurone in der unteren Olive im Hirnstamm; von dort wird Information weitergeleitet...
 - zum Nucleus interpositus
 - zu Purkinje-Zellen der Kleinhirnrinde

■ CR Output-Pfad

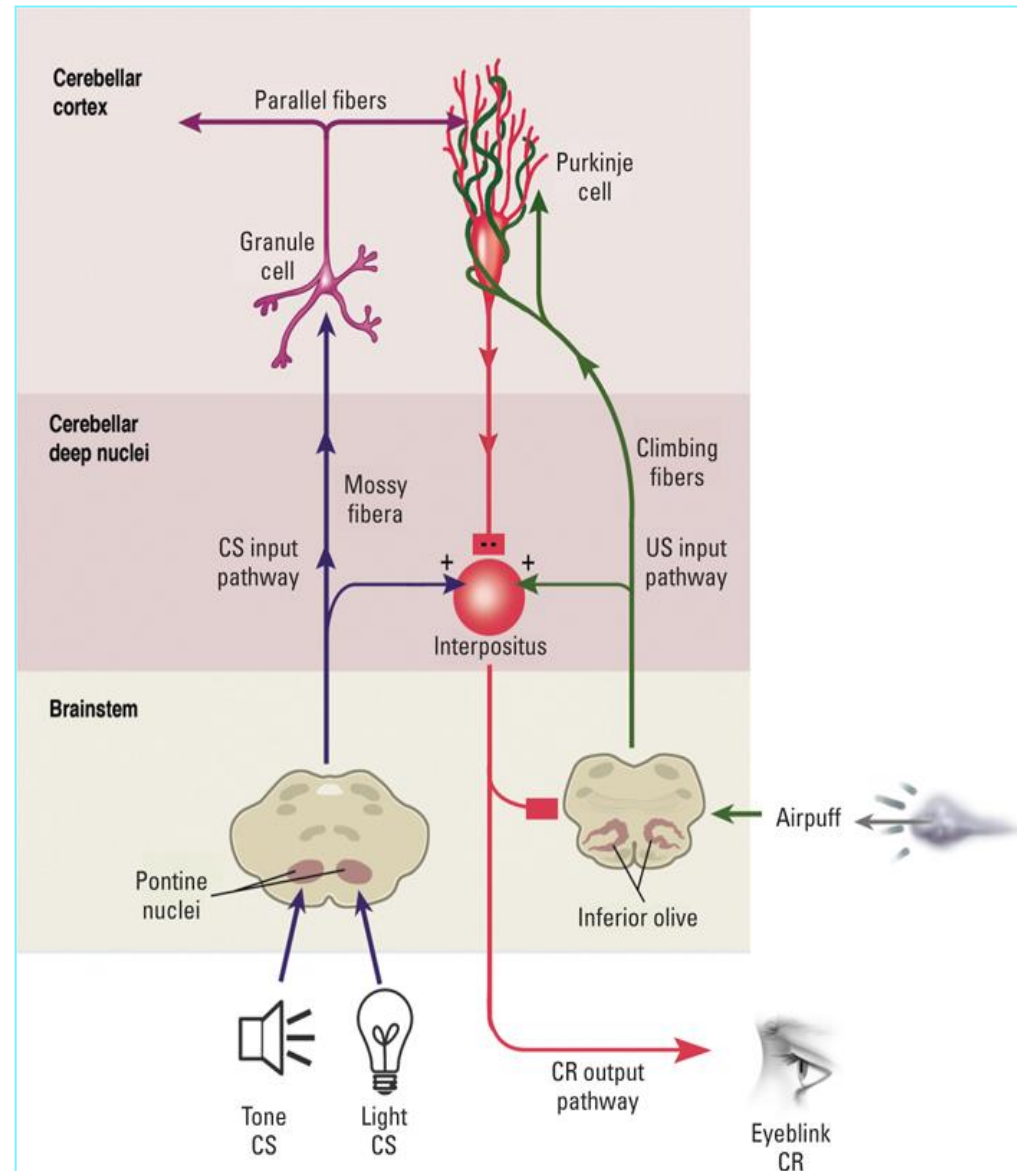
- Purkinje-Zellen bilden hemmende Synapsen mit dem Nucleus interpositus
- N. interpositus sendet Output zu Augenmuskeln und kann CR auslösen

- (Die UR wird nicht über das Cerebellum vermittelt)



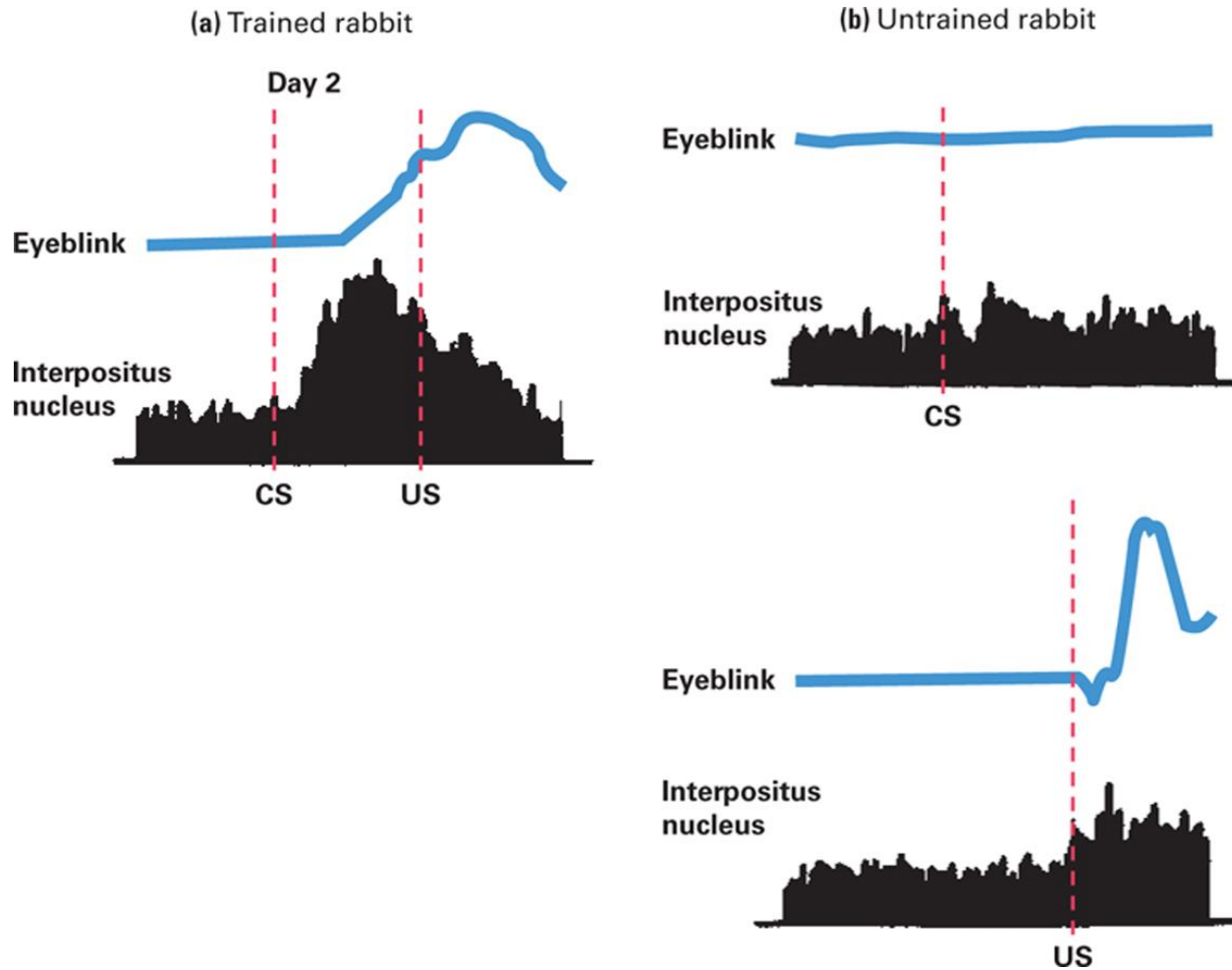
Neuronale Grundlagen der Lidschlusskonditionierung

- CS-US-Assoziation könnte gespeichert werden in
 - Purkinje-Zellen
 - N. interpositus
- Beides sind Konvergenzzonen, in denen CS und US Information zusammenlaufen

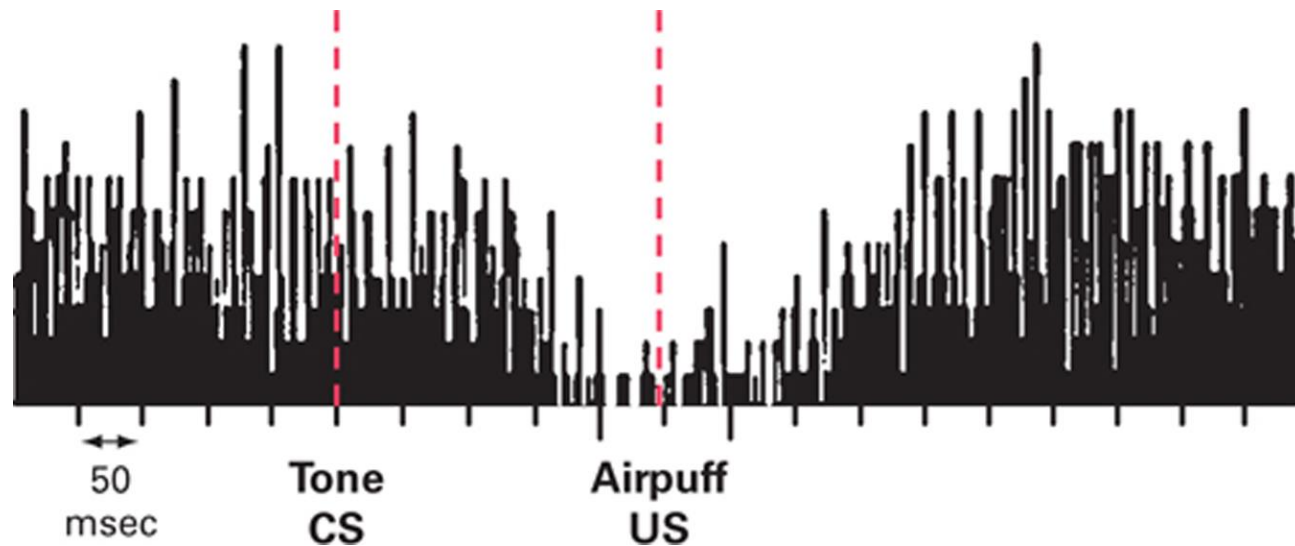


Elektrophysiologische Ableitungen aus dem N. interpositus

(McCormick & Thompson, 1984)



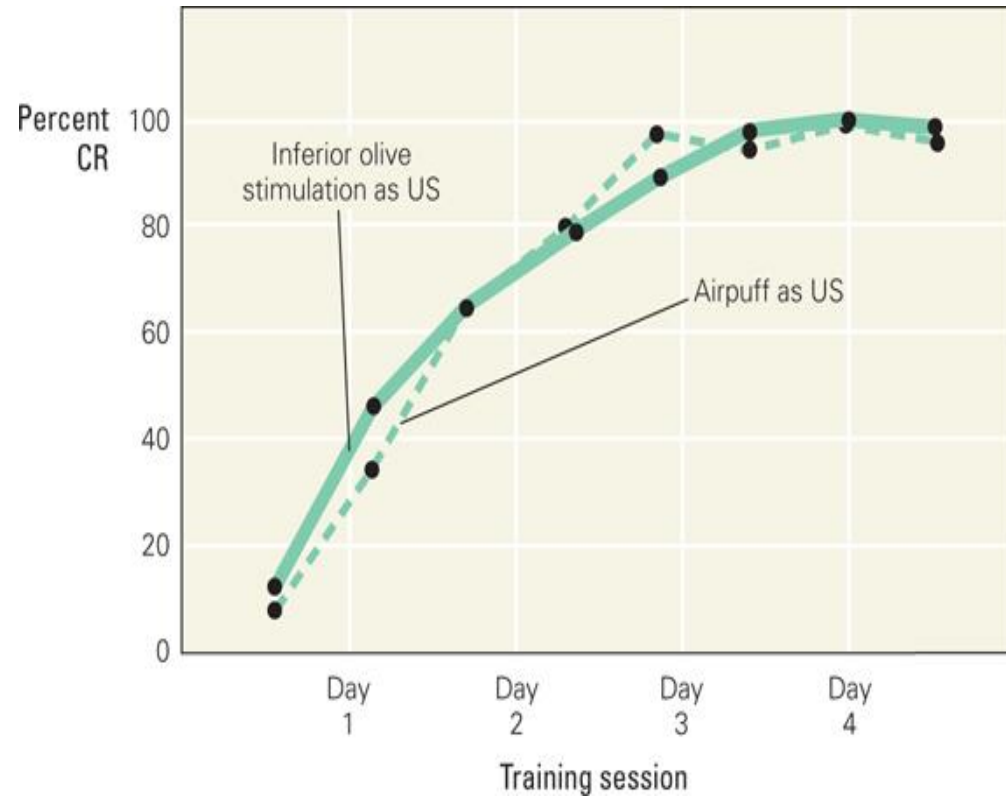
Aktivität von Purkinje-Zellen in einem konditionierten Kaninchen



- Die normalerweise hohe Aktivität erlischt in Reaktion auf den CS und setzt wieder ein, nachdem der US aufgetreten ist
- Da Purkinje-Zellen den N. interpositus hemmen, führt das Abschalten der Purkinje-Zellen zur Aufhebung dieser Hemmung → N. interpositus kann CR auslösen

Konditionierung durch direkte Gehirnstimulation

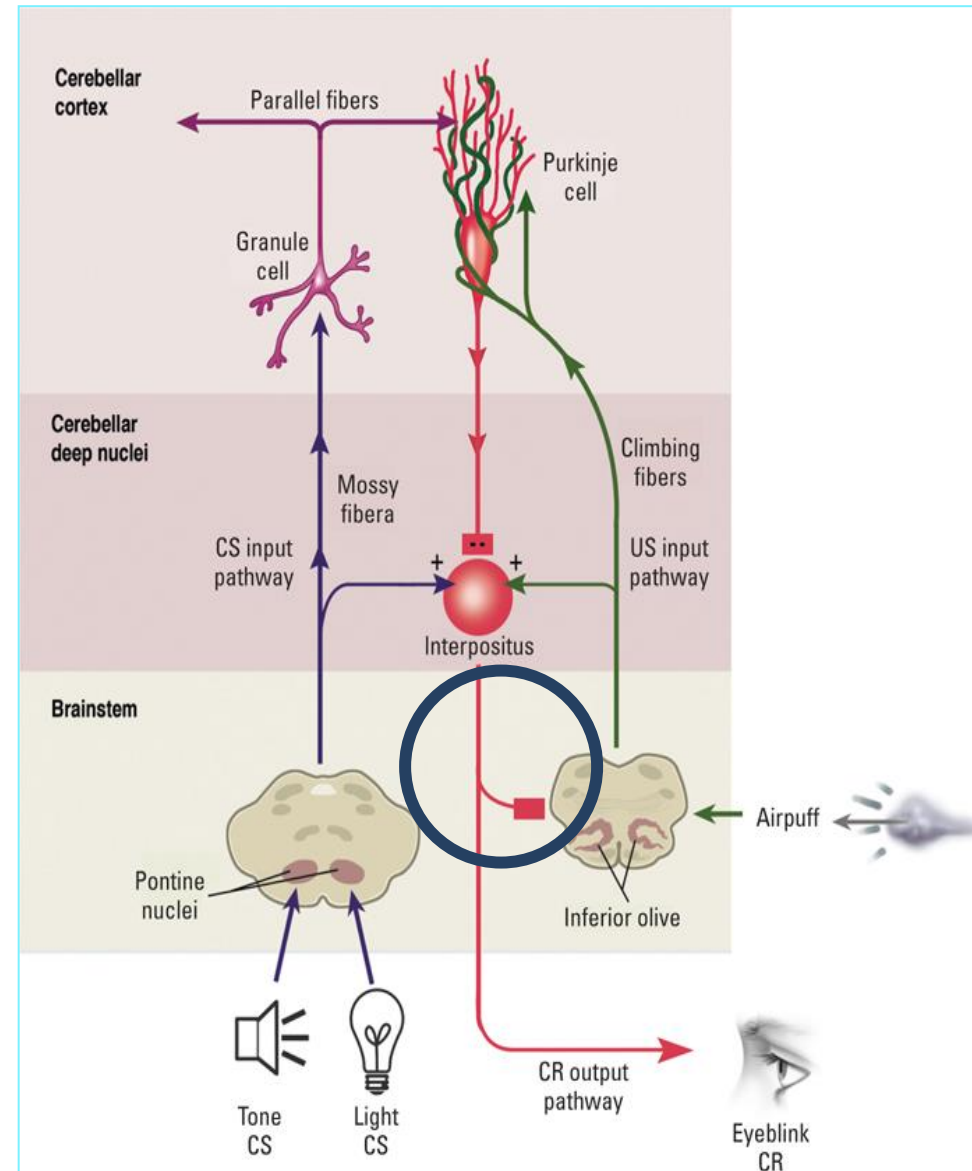
- Elektrische Stimulation der unteren Olive (anstelle des Luftstoß-US) führt zu Lidschlusskonditionierung
- Eine direkte elektrische Stimulation der Brückenkerne (CS) und der unteren Olive (US) führt ebenfalls zu Konditionierung, ohne dass externe Reize dargeboten werden
- Danach lösen auch reale CS (z.B. Töne) die CR aus, wenn zuvor die Region gereizt worden war, die normalerweise durch den CS aktiviert wird



Steinmetz et al. (1898)

Und noch mal Rescorla-Wagner...

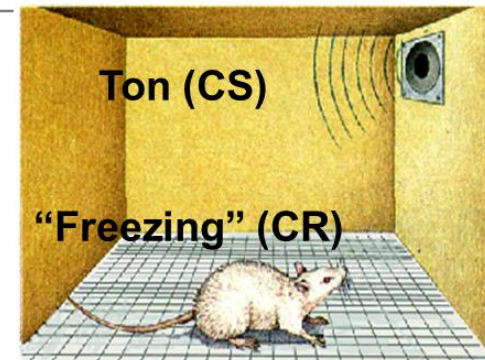
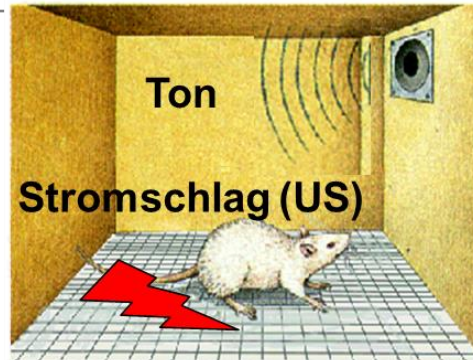
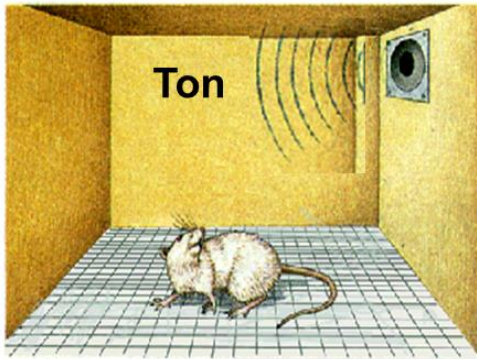
- Hemmende Verbindung vom N. interpositus zur unteren Olive
- Aktivität der unteren Olive spiegelt also Input durch den tatsächlichen US *minus* die US-“Erwartung“ aufgrund des CS (die sich in der Stärke der durch den N. interpositus ausgelösten Hemmung spiegelt)
- Untere Olive kodiert vermutlich den *Vorhersagefehler*
- Sears & Steinmetz (1991): im Verlauf der Konditionierung nimmt Aktivität der unteren Olive mit zunehmender Vorhersagbarkeit des US ab (wie von R&W vorhergesagt!)



Übersicht

- Neurobiologische Grundlagen des nicht-assoziativen Lernens: Habituation und Sensitivierung
- Mechanismen der klassischen Konditionierung bei Aplysia
- Neuronale Schaltkreise der Lidschlagkonditionierung
- **Neuronale Schaltkreise der Furchtkonditionierung**

Furchtkonditionierung: Konditionierte emotionale Reaktionen



■ Prozedur

1. Ratte wird trainiert, Hebel zu drücken, um Futter zu bekommen
2. CS (Ton) für 2 min, unmittelbar gefolgt von US (leichter Stromstoß)
3. CS allein, während Ratten Hebel drücken können

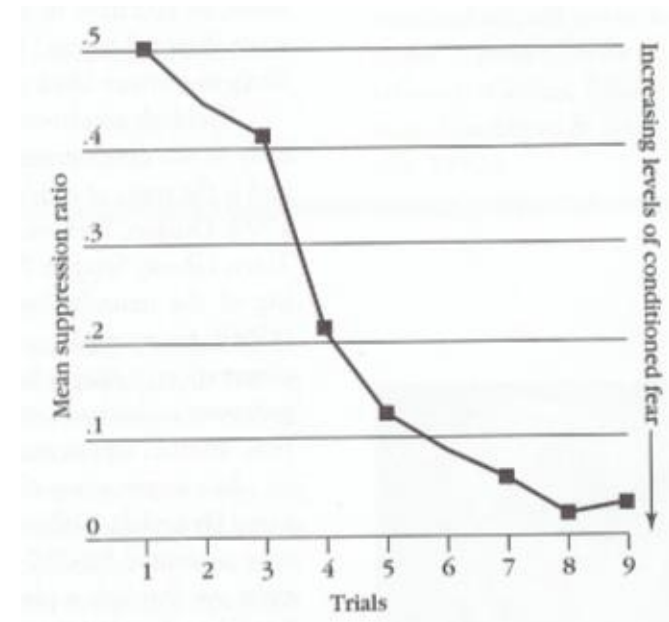
■ Konditionierte emotionale Reaktion

- Unterdrückung des aktuellen Verhaltens („Einfrieren“)

■ Suppressionsrate =

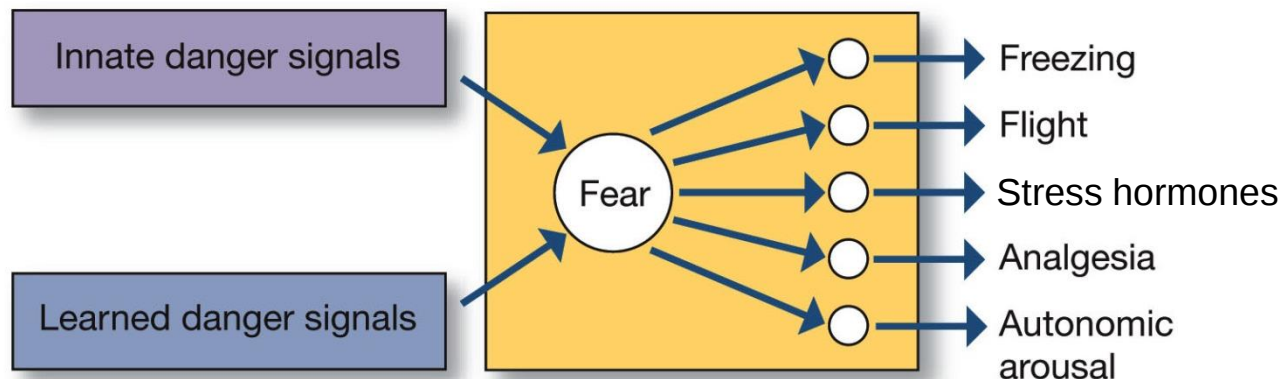
(Reaktionen während CS) / (Reaktionen während CS + Basisrate)

- $100/(100+100) = 0.5$ (keine Suppression)
- $50/(50+100) = 0.33$ (teilweise Suppression)
- $0/(0+100) = 0$ (vollständige Suppression)



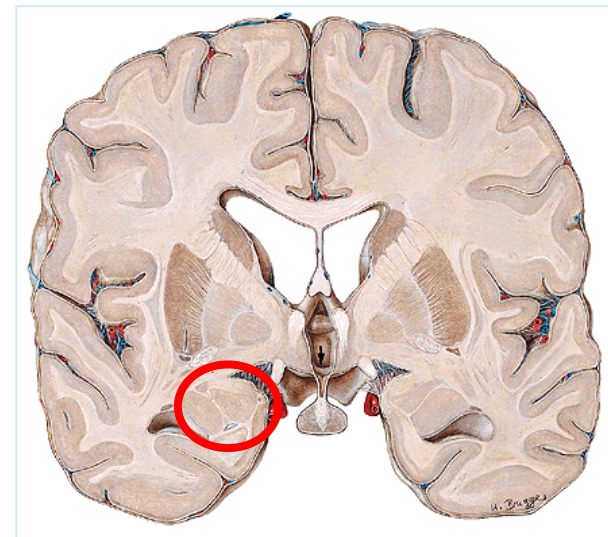
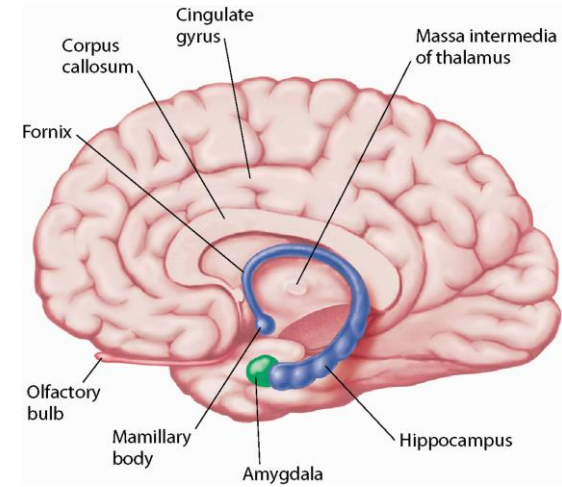
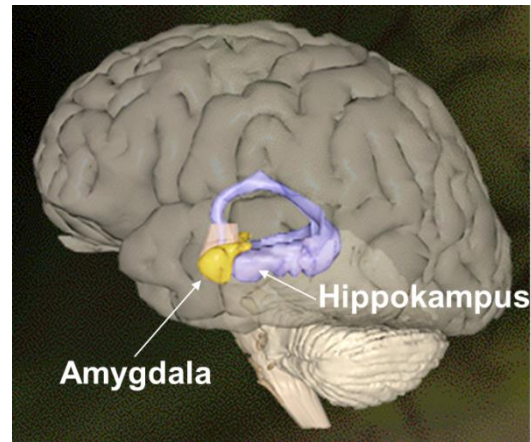
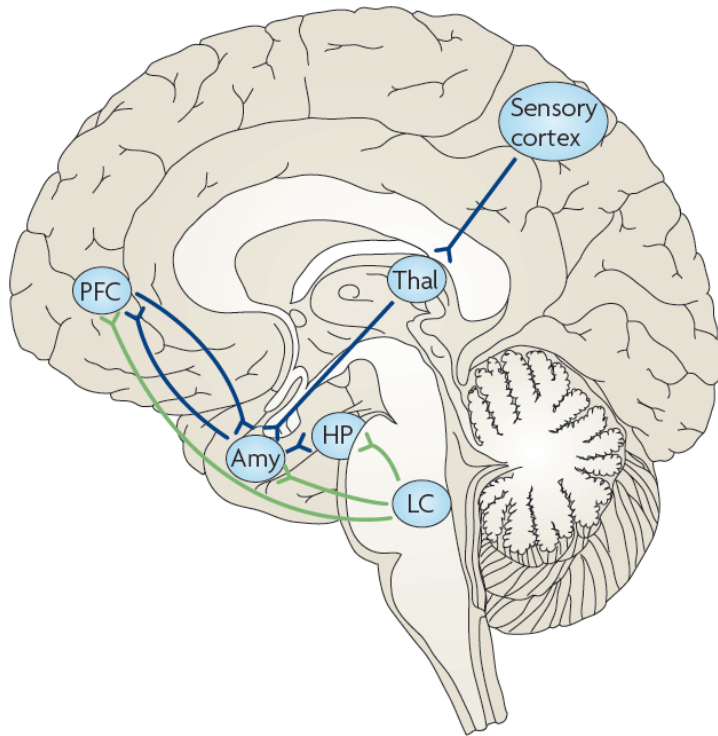
Konditionierte emotionale Reaktion und Furchtsystem

- Furcht-/Vermeidungssystem: vermittelt Verhaltensweisen, die evolviert sind, um Lebewesen vor Gefahren zu schützen.
- Wird durch angeborene oder erlernte Gefahrensignale aktiviert



Furchtnetzwerk und Amygdala

Furchtnetzwerk (Aversives Motivationssystem)

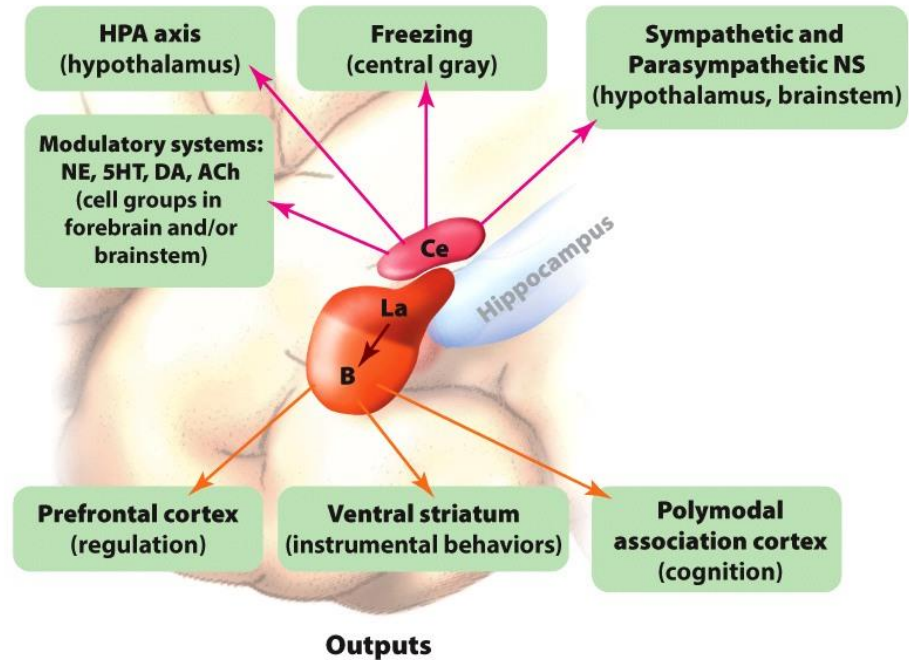
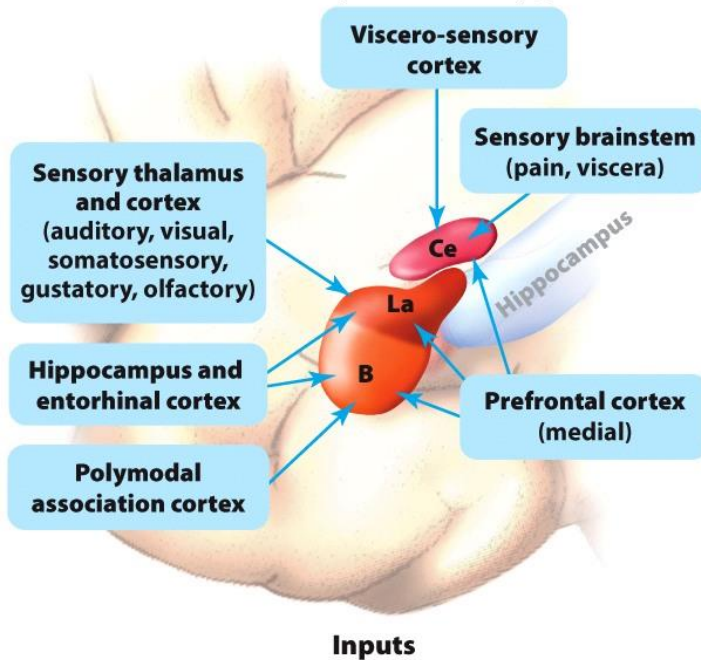


Amygdala: Struktur und Konnektionen

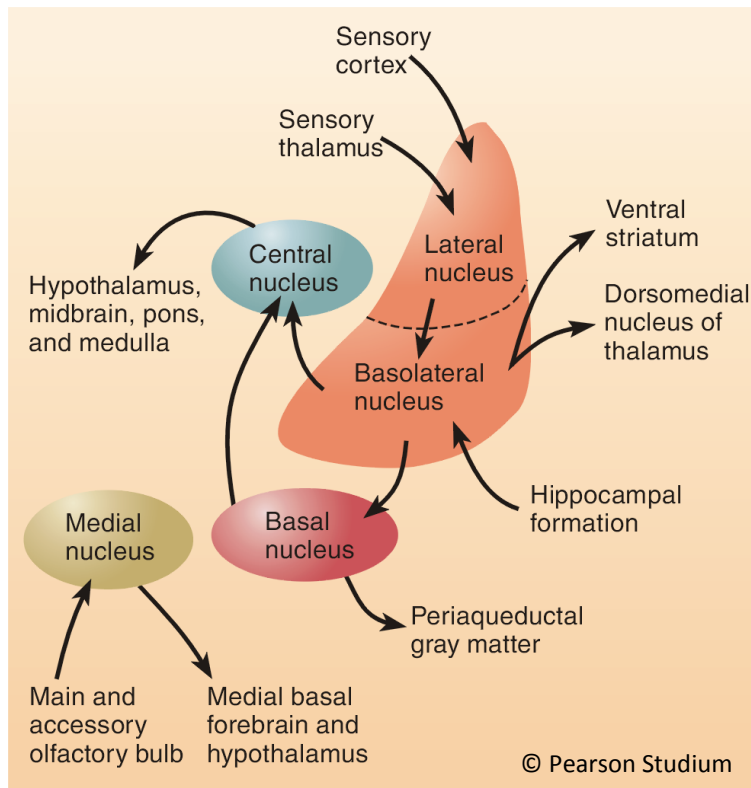
- **Lateraler Nucleus (La):** Inputregion für sensorische Information

- **Zentraler Nucleus (Ce):** Outputregion mit efferenten Verbindungen zu subkortikalen Zentren, die an der Steuerung angeborener autonomer u. endokriner Reaktionen beteiligt sind
- **Basaler Nucleus (B):** Efferente Verbindungen zum Striatum, das an instrumentellen Reaktionen beteiligt ist

Location and circuitry of the amygdala



Amygdala: Struktur und Konnektionen



- **Amygdala:** vermittelt Assoziation sensorischer Reize mit autonomen Reaktionen
- **Zentraler Kern:** efferente Verbindungen zu subkortikalen Zentren, die an der Steuerung autonomer u. endokriner Reaktionen beteiligt sind

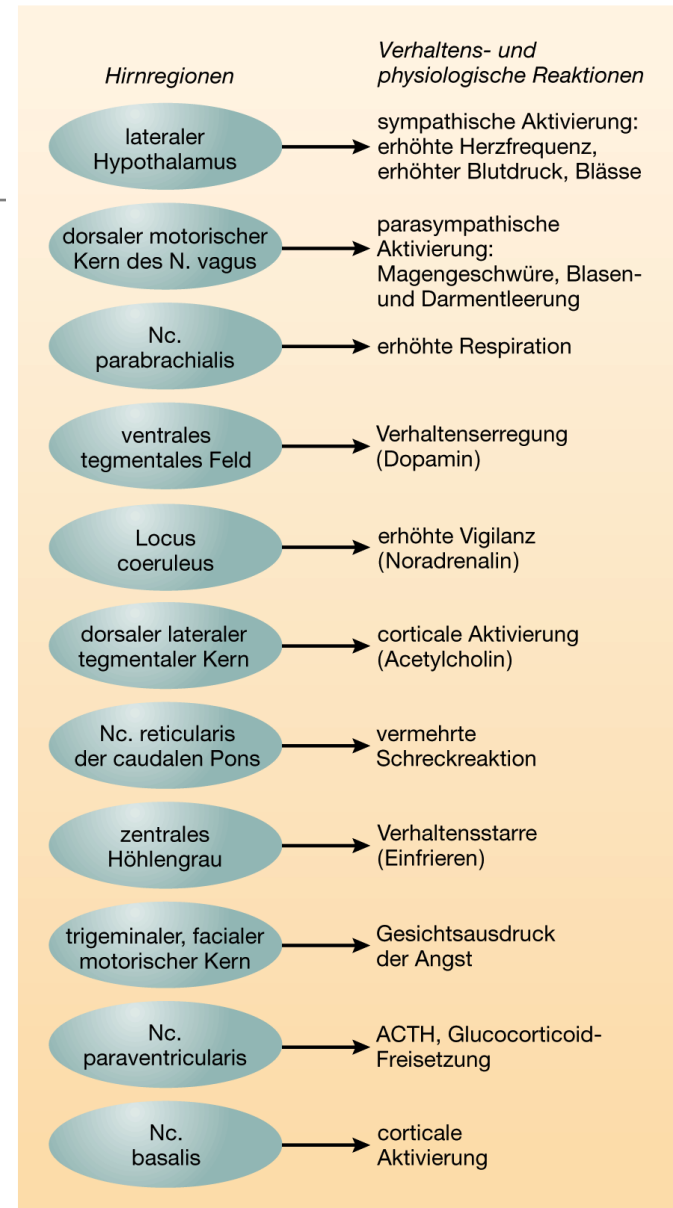
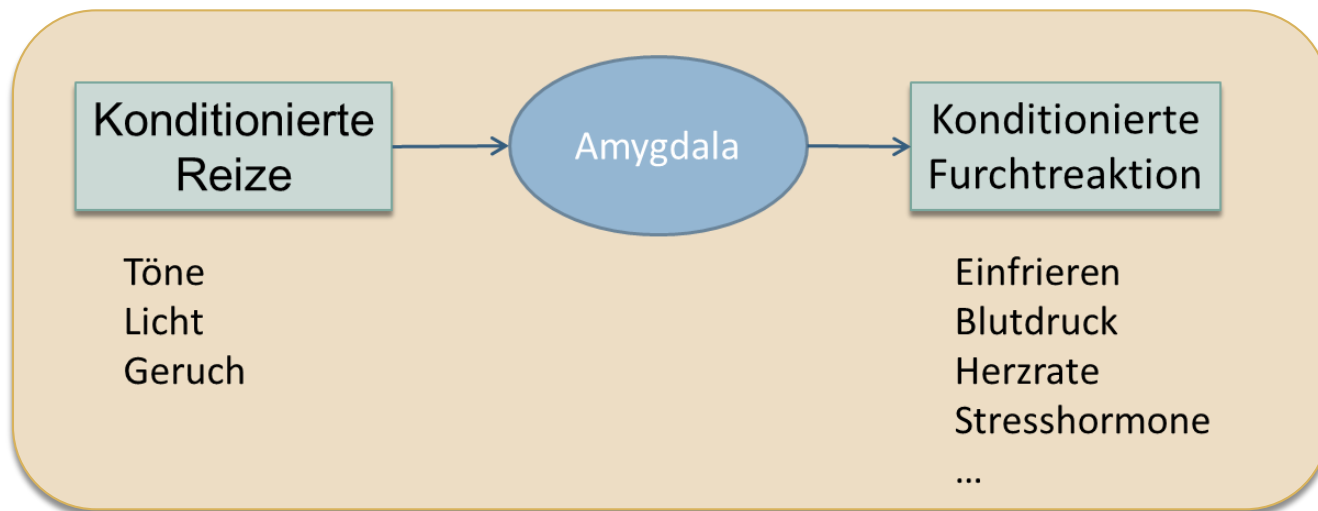


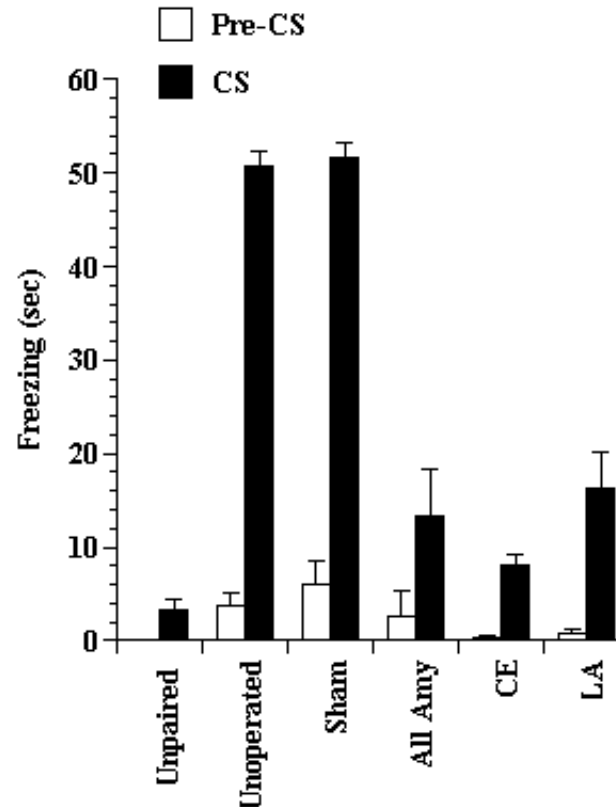
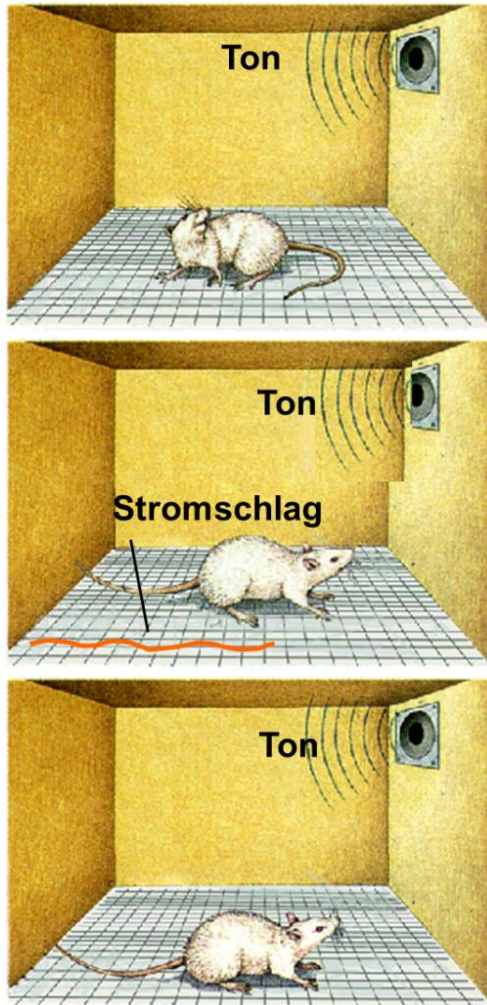
Abbildung 11.2: Einige wichtige Hirnregionen, die einen Informationszustrom vom Zentralkern der Amygdala erhalten, und die von diesen Regionen gesteuerten emotionalen Reaktionen. (Aus Davis, M. Trends in Pharmacological Sciences, 1992, 13, 35-41.)

Amygdala und Furchtkonditionierung

- **A.-Läsionen** (zentraler und lateraler Kern) eliminiert Furchtkonditionierung
- **A.-Läsion** reduziert Ausschüttung von Stresshormonen
- Furchtreize erhöhen **neuronale Feuerungsrate** in der A.
- **Elektrische Reizung** der A. (zentraler Kern) löst Furcht aus



Läsionen des lateralen und zentralen Kerns der Amygdala eliminieren die auditorische Furchtkonditionierung



CE = central n.
LA = lateral n.

Veränderungen im emotionalen Verhalten bei Patienten mit Läsionen der Amygdala

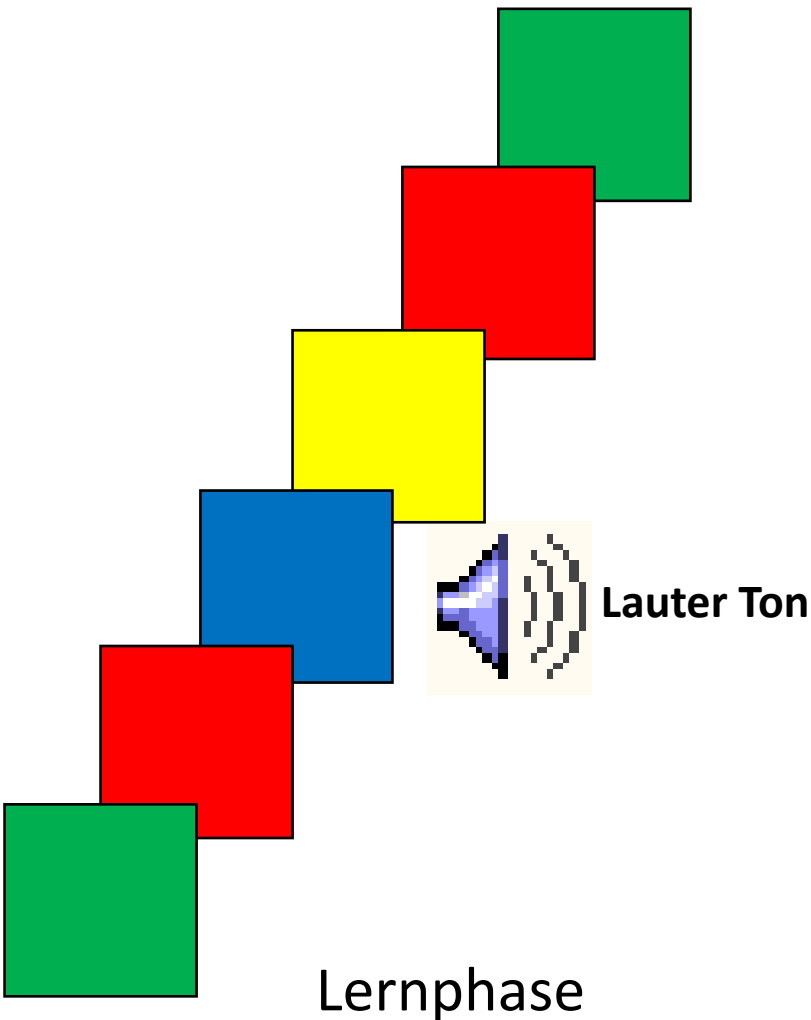
- Amygdala-Läsionen (z.B. infolge seltener Krankheiten oder aufgrund hirnochirurgischer Eingriffe bei nicht behandelbarer Epilepsie)
 - Beeinträchtigen das Erkennen negativer, insb. ängstlicher Gesichtsausdrücke (Anderson et al., 2000; Adolphs et al., 2001)
 - Eliminieren die bevorzugte Wahrnehmung negativer affektiver Reize (Anderson & Phelps, 2001)
 - Beeinträchtigen den Erwerb konditionierter Furchtreaktionen (Bechara et al., 1995; LaBar et al., 1995)
 - Führen mitunter zum Erleben reduzierter Angst

**Implizites emotionales Gedächtnis:
Dissoziation von Furchtkonditionierung und deklarativem Gedächtnis**

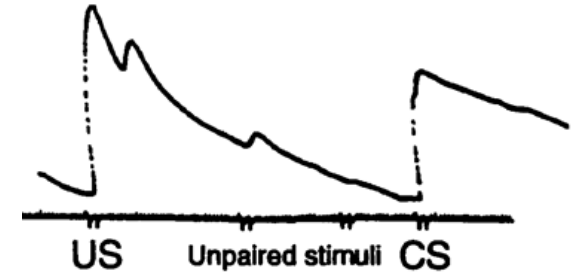
Erwerb emotionaler Reaktionen ohne bewusste Erinnerung an das Ereignis?

- Beruhen bewusste Erinnerungen an emotionale Erlebnisse und konditionierte Furchtreaktionen auf separaten Gehirnsystemen?
- Anekdotische Fallberichte
 - Personen zeigen mitunter nach traumatischen Erlebnissen emotionale Reaktionen auf konditionierte Reize, ohne sich an das Erlebnis erinnern zu können (Bagby, 1928; Christianson & Nilsson, 1989)
 - Claparede (1911): Mit Nadel gestochener Korsakoff-Patient
 - Korsakoff (1889): Furchtreaktion bei Anblick des Elektroschock-Koffer bei amnestischem Patient
 - Erwerb emotionaler Präferenzen bei amnestischen Patienten (Johnson, Kim & Risse, 1985; Damasio, Tranel & Damasio, 1989)
- Amnestische Patienten scheinen emotionale Reaktionen auf Reize erlernen zu können, auch wenn sie sich nicht an das auslösende Ereignis erinnern können

Konditionierung der elektrodermalen Reaktion



Kein Ton



Erhöhte elektrodermale Reaktion (Aktivität d. Schweißdrüsen) = Indikator für körperliche Erregung

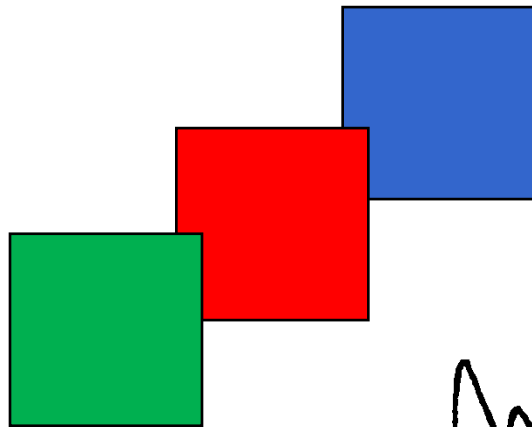
Testphase

Doppelte Dissoziation von emotionalem und deklarativem Gedächtnis nach Amygdala- vs. Hippokampusläsionen

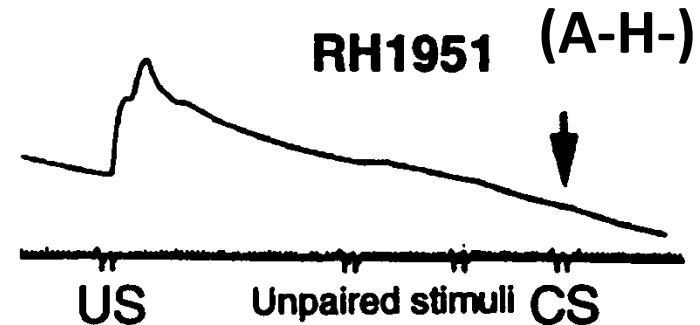
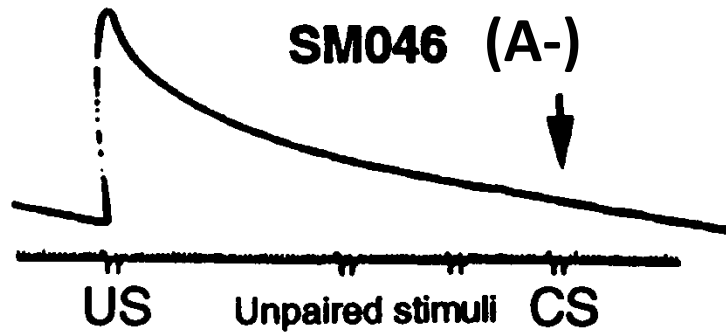
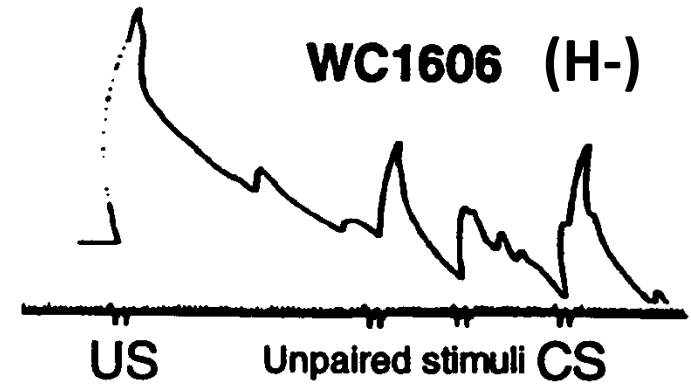
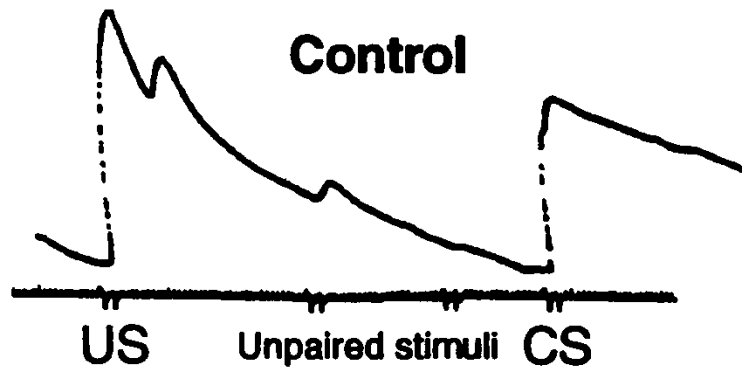
- Probanden
 - SM046: Bilaterale Zerstörung der Amygdala, intakter Hippokampus
 - WC1606: Bilaterale Läsion d. Hippokampus; intakte Amygdala
 - RH1951: Bilaterale Schädigung von Amygdala + Hippokampus
 - 4 gesunde Kontrollpersonen

- Klassische Furchtkonditionierung
 - 1. Habituationsphase: Farbige Dias
 - 2. Konditionierungsphase: Blaues Dia (CS) + Sehr lauter Ton (US)
 - AV: Elektrodermale Reaktion

Testphase: Konditionierte Furchtreaktion



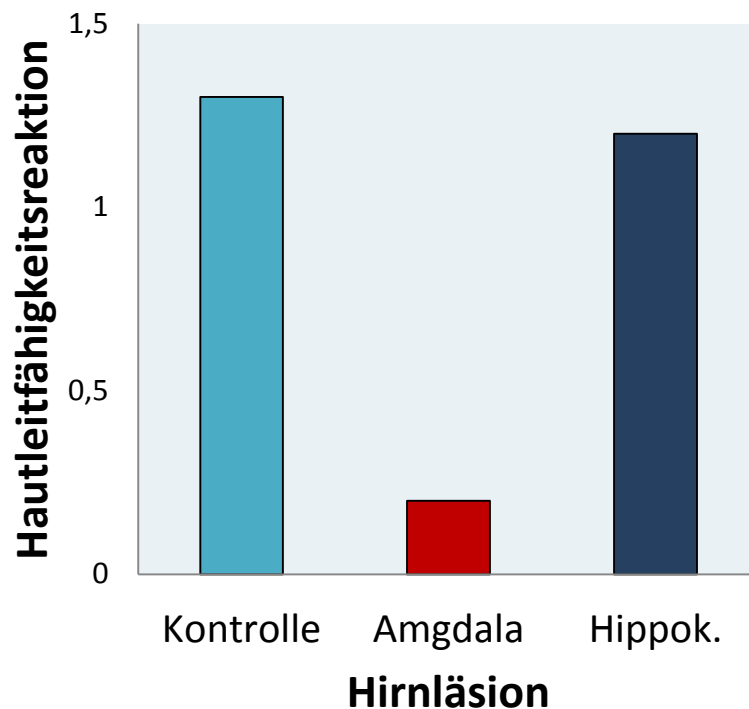
Erhöhte elektrodermale Reaktion (Aktivität d. Schweißdrüsen) = Indikator für körperliche Erregung (feuchte Hände)



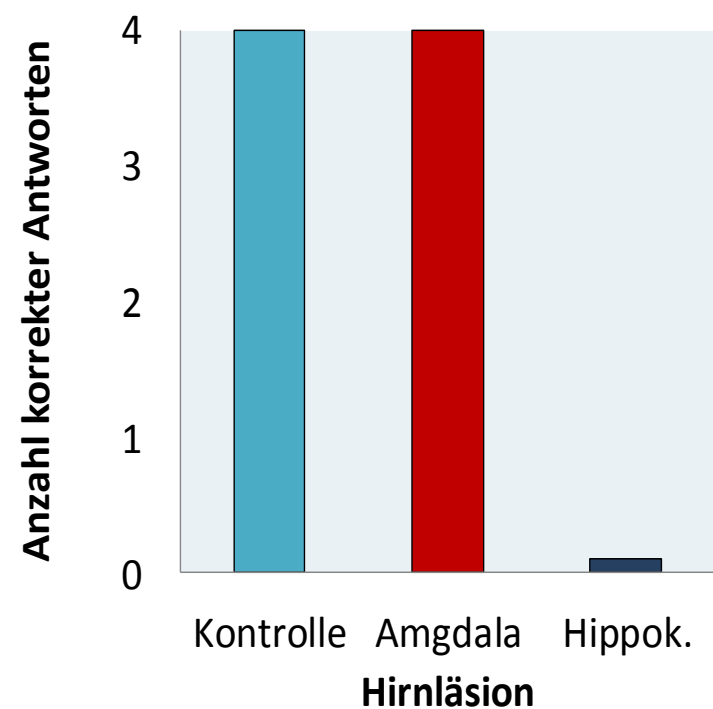
Dissoziation zwischen implizitem Emotionsgedächtnis und bewusstem Erinnern

Wie viele Farben hatten die Dias?
Welche Farben hatten die Dias?
Wie viele Farben wurden von lautem Ton gefolgt?
Welche Farben wurden von lautem Ton gefolgt?

Konditionierte emotionale Reaktion

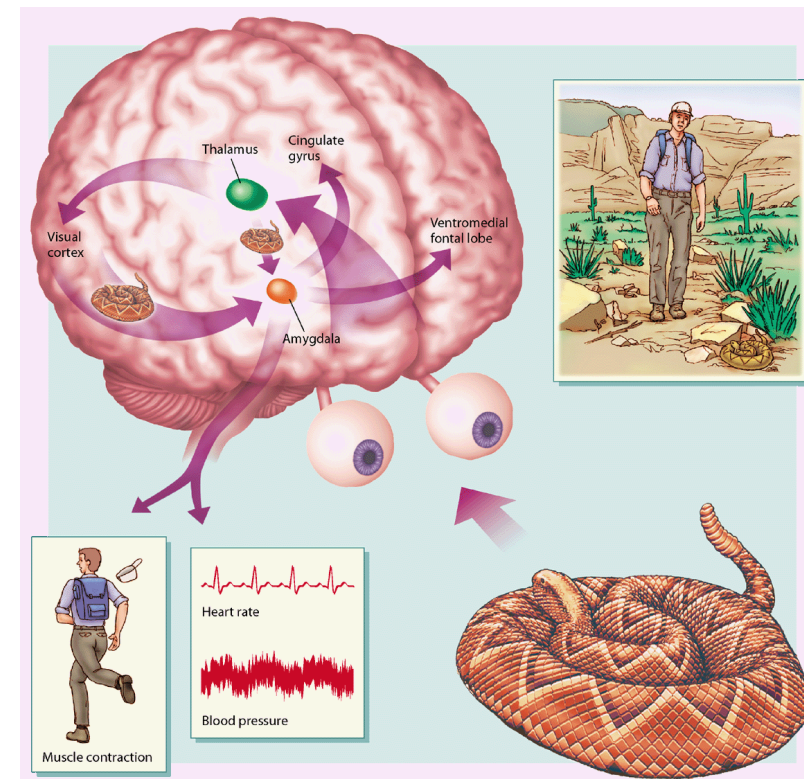


Deklarativer Gedächtnistest

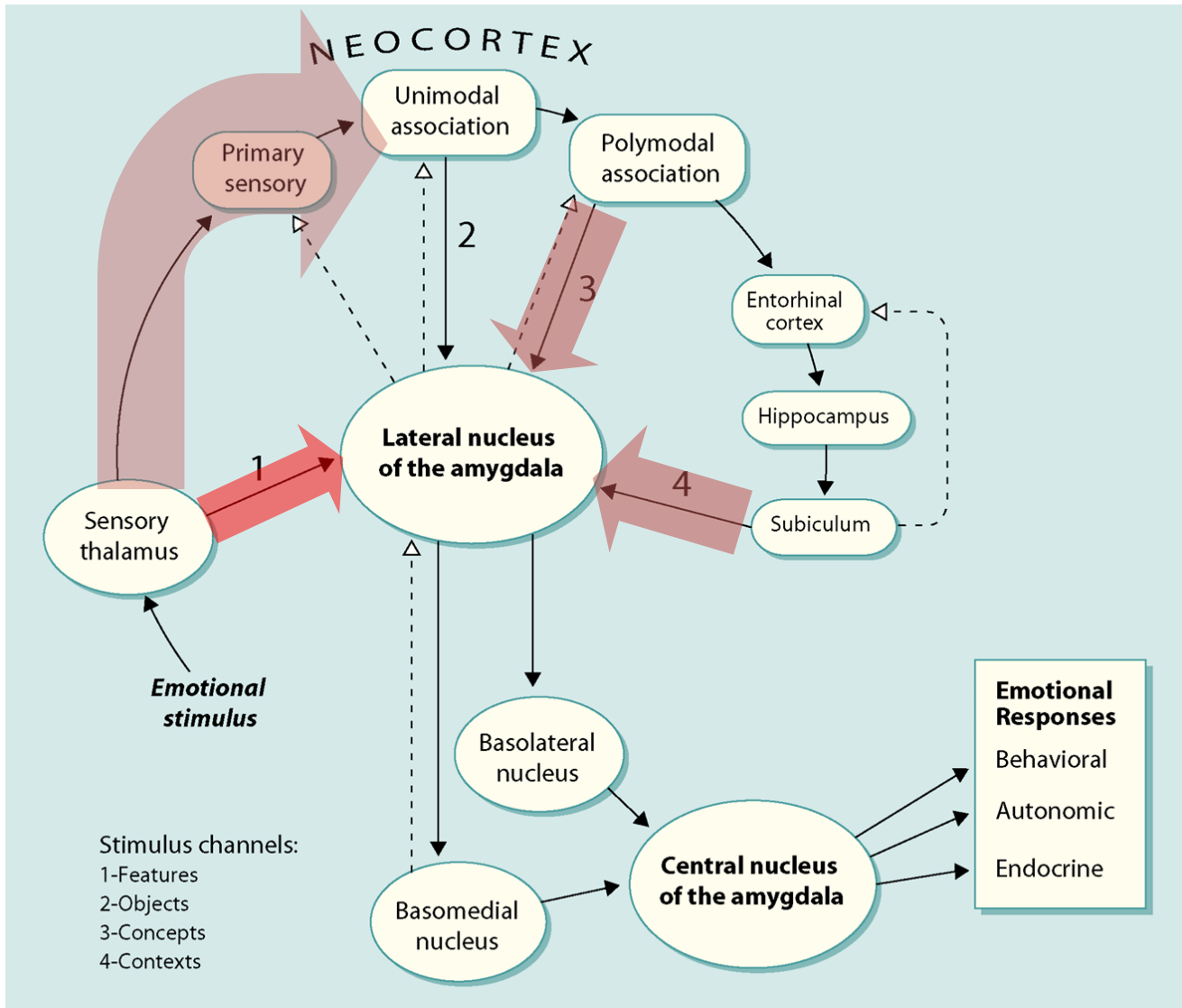


Theorie zweier neuronaler Wege der Emotionsgenese von LeDoux

- Tierexperimente:
 - Intakte auditorische Furchtkonditionierung auf einfache Töne nach Zerstörung des auditorischen Kortex (LeDoux et al. 1984)
- Schlussfolgerung: Amygdala erhält sensorische Information über zwei Wege
 - Von neokortikalen Assoziationsregionen → emotionale Reaktionen aufgrund kognitiver Einschätzung
 - Von sensorischen Kernen des Thalamus → affektive Reaktion auf früher Stufe der Reizverarbeitung („Frühwarnsystem“)

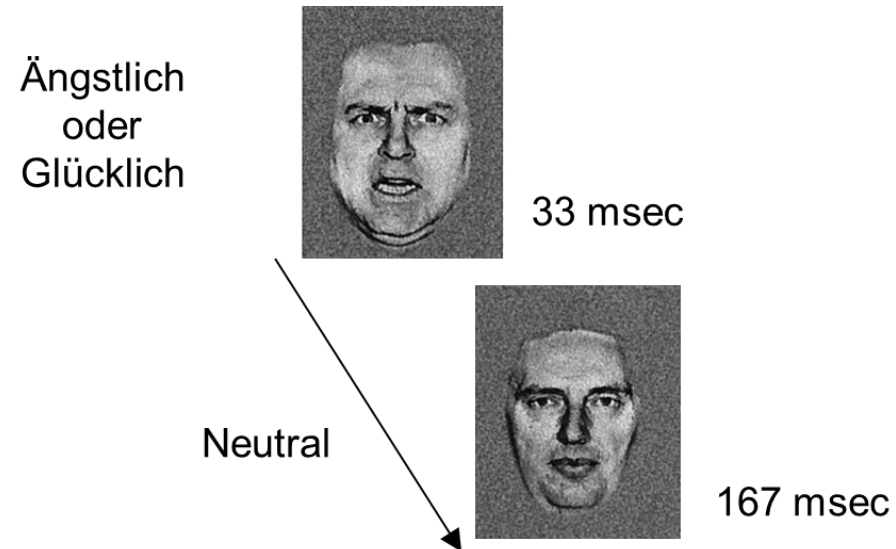


Zwei neuronale Wege der Emotionsgenese nach LeDoux



Amygdala-Aktivierung durch subliminale emotionale Reize

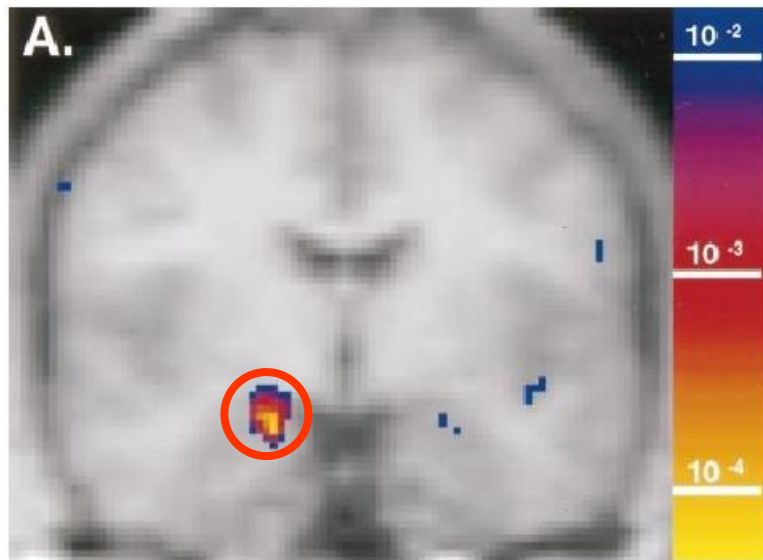
- Bilder von Gesichtern mit glücklichem oder ängstlichem Ausdruck wurden 10 gesunden Vpn darzboten
- Die Bilder wurden für 33 msec gezeigt und danach durch ein neutrales Gesicht maskiert



Whalen et al. (1998). Masked presentations of emotional facial expressions modulate amygdala activity without explicit knowledge. *Journal of Neuroscience* 18, 411-418.

Amygdala-Aktivierung durch subliminale emotionale Reize

- 8 von 10 Vpn berichteten, dass sie die maskierten Gesichtsausdrücke nicht erkannt hatten
- Messung der Hirnaktivität mittels fMRT

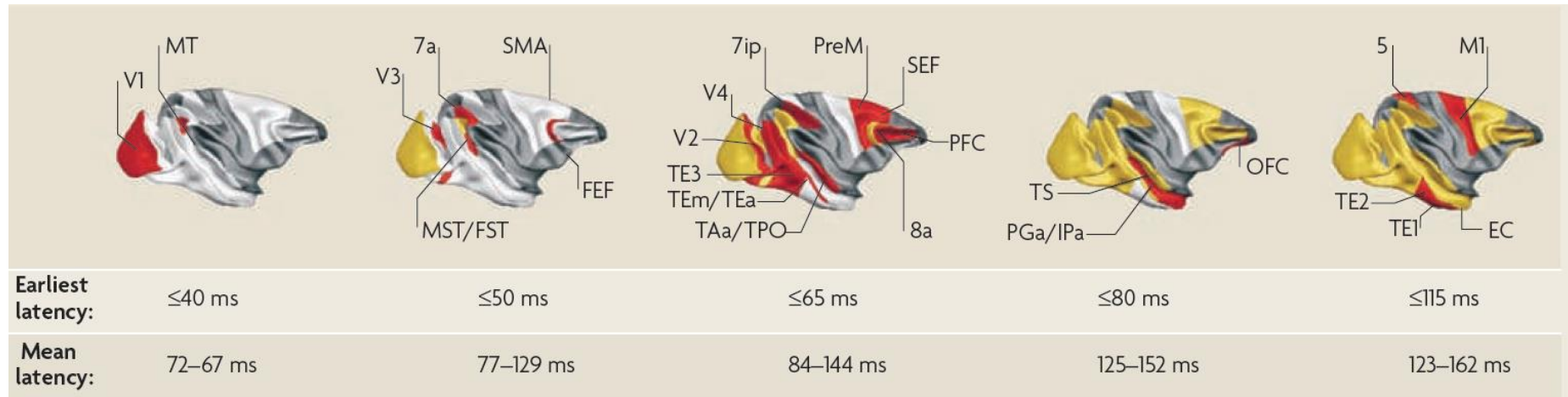


Signifikant erhöhte Aktivierung in der Amygdala in Reaktion auf maskierte ängstliche im Vergleich zu maskierten fröhlichen Gesichtern

Kritik an der Theorie von LeDoux

- „Low road“ liefert nur Informationen über elementare Reizmerkmale → begrenzte Relevanz für die meisten emotionalen Reaktionen (Rolls, 2008)
- Unklar, ob es im visuellen System einen direkten Weg vom Thalamus zur Amygdala gibt
- Kortikale Verarbeitung visueller Reize ist häufig nicht langsamer als subkortikale Verarbeitung
 - Latenz neuronaler Reaktionen in „späten“ visuellen kortikalen Regionen kann bei 60-80 ms liegen
 - Latenz von Reaktionen in der Amygdala auf komplexere visuelle Reize liegt bei 100-200 ms
 - Latenz von differentiellen Reaktionen auf neutrale und affektive Reizen in der Amygdala lag bei 200 ms

Latenz der Aktivierung in kortikalen Regionen im Gehirn von Makaken in Reaktion auf visuelle Reize



7ip, BA7ip (intraparietal);
 EC, entorhinal cortex;
 FEF, frontal eye field;
 FST, fundus of superior temporal cortex;
 IPa, superior temporal area IPa;
 M1, primary motor cortex;
 MST, medial superior temporal cortex;
 MT, medial temporal area (V5);
 OFC, orbitofrontal cortex;
 PFC, prefrontal cortex;
 PGa, superior temporal area PGa;
 PreM, premotor cortex;
 SEF, supplementary eye field;
 SMA, supplementary motor area;
 TAa, anterior superior temporal area TA;
 TE1 – TE3, inferior temporal area TE1 – TE3;
 TEm/TEa, medial & anterior inferior temporal area TE;
 TPO, superior temporal area TPO;
 TS, superior temporal sulcus

Einige generelle Schlussfolgerungen

1. Auf zellulärer Ebene beruht Lernen auf Veränderungen der Effizienz synaptischer Verknüpfungen (wie bereits 1894 von Cajal postuliert)
2. Neuronale Verknüpfungsmuster können durch Erfahrungen modifiziert werden
3. An Lernvorgängen sind keine besonderen „Gedächtnismoleküle“ beteiligt, sondern Lernen beruht auf Veränderungen „normaler“ neurochemischer Prozesse, die die synaptische Signalübertragung regulieren
4. Lernen beruht nicht auf speziellen „Gedächtniszellen“, sondern auf Veränderungen an den gleichen Zellen, die sensorischen und motorischen Funktionen in einem bestimmten Verhaltenskontext zugrunde liegen
5. Unterschiedliche Formen des Lernens beruhen auf unterschiedlichen neuronalen Schaltkreisen (z.B. verschiedene Formen des Klassischen Konditionierens)
6. An komplexeren Formen des Lernens (z.B. kontextabhängige Konditionierung; episodisches / autobiographisches Gedächtnis) sind weitere Hirnregionen beteiligt (Hippocampus, präfrontaler Kortex, neokortikale Assoziationsareale)