Aus dem Institut für Neurophysiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Der Hippokampus beeinflußt die Integration neuer Information in ein mentales Schema (Assimilation der Information bzw. Akkomodation des Schemas) auch dann, wenn das Schema hippokampus-unabhängig erlernbar ist

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Anna Armelin

aus Berlin

Datum der Promotion: 08.12.2017

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung 3
Abstract 4
Eidesstattliche Versicherung 5
Erklärung zum Anteil an der erfolgten Publikation 6
Auszug aus der Journal Summary List 7
Druckexemplar der ausgewählten Publikation 11
Lebenslauf 28
Publikationsliste 29
Danksagung 30

Zusammenfassung

Lernen erfolgt leichter, wenn neue Informationen eingeordnet werden können in ein bestehendes System bereits gelernter Zusammenhänge, auch bezeichnet als „mentales Schema“. Die Einordnung neuer Stimuli in bestehende kortikal gespeicherte, hippokampus-abhängige Schemata, wie solche, die auf räumlichen Informationen basieren, erfolgt vermittels cortico-hippokampaler Interaktionen. Es ist nicht bekannt, ob der Hippokampus eine vergleichbare Rolle spielt in der Behandlung von Schemata, die nicht hippokampus-abhängig sind. Wir stellten überraschend fest, daß Tiere ohne funktionalen Hippokampus im Rahmen einer neuartigen *nicht hippokampus-abhängigen*, auf Duftsignalen basierenden Regel-Ausnahme-Aufgabe schneller als scheinoperierte Tiere lernten, unvorhersagbar unbelohnte Düfte als Ausnahmen zur gelernten Regel zu behandeln. Wenn unbelohnte Düfte dagegen einer sich aus einem zuvor gelernten Schema heraus anbietenden neuen Regel zugeordnet werden konnten, lernten scheinoperierte Tiere schneller als lädierte, solche Düfte korrekt zu behandeln. Diese Ergebnisse, Erschweren von schema-beeinträchtigendem sowie Erleichtern von schema-unterstütztem Lernen, deuten auf eine komplexe Rolle des Hippokampus bei der Zuordnung von Stimuli zu bestehenden Schemata, selbst wenn diese hippokampus-unabhängig erlernbar sind, ein möglicher Hinweis auf eine umfassendere und bedeutendere Rolle des Hippokampus als Integrator von Welterfahrung als bisher wahrgenommen.

Abstract

Learning is facilitated when new information can be incorporated into an already existing set of relations or "mental schema". Cortico-hippocampal interactions underlie the association of new stimuli into existing, cortically stored hippocampus-dependent schemata such as those based on spatial information. It is not known whether the hippocampus plays a like role in processing schemata that are not hippocampus-dependent. We surprisingly found that in a novel *non-hippocampus dependent* odour-cue rule exception task animals without a functional hippocampus learnt faster than sham animals to treat odours that were unpredictably not rewarded as exceptions to the rule. Conversely, when non-rewarded odours could be readily treated as adhering to a new rule based on a previously existing schema, sham animals were faster than lesioned animals to treat such odours correctly. These findings, inhibition of schema-compromising as well as facilitation of schema-aided learning, suggest a complex hippocampal role in relating stimuli to existing schemata even if these are not hippocampus-dependent, a potential hint at a more encompassing and important role of the hippocampus as an integrator of world experience in the brain than has previously been perceived.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Anna Armelin, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Der Hippokampus beeinflußt die Integration neuer Information in ein mentales Schema (Assimilation der Information bzw. Akkomodation des Schemas) auch dann, wenn das Schema hippokampus-unabhängig erlernbar ist " selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)" des ICMJE -*www.**icmje**.org*) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.
Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst."

_____ _____

Datum Unterschrift

Erklärung zum Anteil an der erfolgten Publikation

Publikation:
Anna Armelin, Uwe Heinemann and Livia de Hoz, The hippocampus influences assimilation and accommodation of schemata that are not hippocampus-dependent, Hippocampus Journal, 2017, 27:315-331.

Beitrag im Einzelnen:
Planung: Ich habe an allen Aspekten der Planung der durchgeführten Experimente wesentlich mitgewirkt sowie selbständig das Kontrollexperiment „PE Gruppe“ konzipiert.

Methoden: Im Rahmen einer Vorstudie habe ich wesentlich am Design der Methoden der hier beschriebenen Experimente mitgewirkt. So habe ich das zunächst in der Pilotstudie benutzte Protokoll (nach Otto und Eichenbaum 1992, siehe Literaturverzeichnis der Publikation) durch Hinzufügung von Triples (Präsentation des selben Geruchs dreimal hintereinander) so optimiert, daß das Versuchsprotokoll absolut ausbalanciert war hinsichtlich der Präsentation der Gerüche als Match, bei welchem keine Belohnung zu erwarten war, und als Nonmatch, bei welchem eine Belohnung zu erwarten war. Ich habe ein Programm geschrieben, um die täglichen randomisierten Trainingsprotokolle zu erstellen. Durch Auswahl und Beschaffung der 115 benutzten Düfte habe ich eine wesentliche Erweiterung des von Otto und Eichenbaum (s.o.) entwickelten Protokolls auf die Integration einer großen Zahl neuer Informationen in ein ursprünglich erlerntes Schema ermöglicht.
Außerdem habe ich die Herausforderung gelöst, daß die Trainingsbox größer und vor allem höher konstruiert werden mußte, da die Ratten ursprünglich, wenn sie keine Belohnung erwartet haben, auf meine Schulter gesprungen sind. An der Etablierung der Histologie, bei der u.a. die Rattengehirne in Eigelb eingebettet werden, habe ich mitgewirkt, die Volumenmessung habe ich in unserem Labor etabliert.

Experimente: Durchführung aller Experimente in allen Aspekten, wie die Versorgung der Tiere, das Design der täglichen Trainingsprotokolle, Training und Testen der Tiere, Durchführung der Läsionen, Perfusion und Histologie.
Nicht selbst durchgeführt habe ich nur die Läsionen der 14 Ratten der Reversal Gruppe und das Training sowie den UPE-Test von 7 Ratten dieser Gruppe.

Auswertung und Manuskript: Ich habe alle Daten ausgewertet und graphisch aufbereitet sowie die statistische Auswertung nach ausgiebiger Literaturrecherche selbständig durchgeführt (bis auf Abbildung 4 b,g und h).
An allen Aspekten des Schreibens des Manuskripts bis zur Publikation habe ich wesentlich mitgewirkt.
Gesamteinschätzung des Arbeitsanteils: 80%

_____

Datum, Unterschrift der Doktorandin

Auszug aus der Journal Summary List

ISI Web of Knowledge℠

Journal Citation Reports®

WELCOME | HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

Journal Title Changes

Journals from: subject categories NEUROSCIENCES | VIEW CATEGORY SUMMARY LIST

Sorted by: Impact Factor | SORT AGAIN

Journals 1 - 20 (of 256) [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10] Page 1 of 13

MARK ALL | UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data						*Eigenfactor*® Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	*Eigenfactor*® Score	*Article Influence*® Score
☐	1	NAT REV NEUROSCI	1471-003X	33792	29.298	35.142	5.603	58	8.0	0.07244	16.183
☐	2	BEHAV BRAIN SCI	0140-525X	7873	20.415	23.842	1.700	10	>10.0	0.01286	11.186
☐	3	TRENDS COGN SCI	1364-6613	21382	17.850	23.872	2.444	72	8.6	0.04719	10.507
☐	4	NAT NEUROSCI	1097-6256	51112	16.724	16.874	4.100	221	7.8	0.15468	9.141
☐	5	ANNU REV NEUROSCI	0147-006X	13125	14.265	22.563	3.000	21	>10.0	0.02068	11.493
☐	6	NEURON	0896-6273	78507	13.974	16.092	2.927	385	8.3	0.22223	8.421
☐	7	MOL PSYCHIATR	1359-4184	15797	13.314	13.274	2.892	167	5.6	0.04440	4.877
☐	8	PROG NEUROBIOL	0301-0082	11877	13.177	11.181	1.318	44	9.7	0.02031	3.730
☐	9	TRENDS NEUROSCI	0166-2236	18656	12.504	13.470	2.464	69	>10.0	0.03012	5.928
☐	10	ACTA NEUROPATHOL	0001-6322	14701	11.360	10.616	2.743	109	6.7	0.03692	4.062
☐	11	BIOL PSYCHIAT	0006-3223	42289	11.212	10.799	3.653	190	8.1	0.07406	3.724
☐	12	BRAIN	0006-8950	46207	10.103	10.545	2.320	259	8.9	0.08378	4.110
☐	13	ANN NEUROL	0364-5134	32995	9.638	10.880	2.277	177	>10.0	0.05944	4.357
☐	14	J PINEAL RES	0742-3098	6914	9.314	7.140	2.391	87	6.1	0.00779	1.142
☐	15	FRONT NEUROENDOCRIN	0091-3022	3407	8.852	9.045	1.297	37	6.5	0.00725	3.054
☐	16	NEUROSCI BIOBEHAV R	0149-7634	18522	8.580	10.504	1.498	233	6.2	0.04521	3.615
☐	17	CEREB CORTEX	1047-3211	26911	8.285	7.881	1.423	409	7.1	0.06806	3.376
☐	18	SLEEP MED REV	1087-0792	4392	7.341	9.636	2.375	48	6.6	0.01033	3.450
☐	19	NEUROSCIENTIST	1073-8584	4096	7.295	7.609	1.977	44	6.9	0.01008	2.899
☐	20	MOL NEURODEGENER	1750-1326	2312	6.510	5.599	0.523	65	4.1	0.00933	1.966

MARK ALL | UPDATE MARKED LIST

ISI Web of Knowledge℠

Journal Citation Reports®

WELCOME | HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

Journal Title Changes

Journals from: subject categories NEUROSCIENCES | VIEW CATEGORY SUMMARY LIST

Sorted by: Impact Factor | SORT AGAIN

Journals 21 - 40 (of 256) [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10] Page 2 of 13

MARK ALL | UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data						Eigenfactor® Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
☐	21	NEUROPSYCHOPHARMACOL	0893-133X	22869	6.399	7.825	1.794	291	6.7	0.04998	2.648
☐	22	CURR OPIN NEUROBIOL	0959-4388	13090	6.373	6.958	1.671	152	8.5	0.03549	3.503
☐	23	NEUROPSYCHOL REV	1040-7308	2314	6.061	7.594	0.440	25	6.6	0.00476	2.461
☐	24	CEPHALALGIA	0333-1024	7906	6.052	4.363	1.333	132	7.8	0.01187	1.140
☐	25	GLIA	0894-1491	11548	5.997	5.411	1.285	158	7.7	0.02050	1.688
☐	26	J NEUROSCI	0270-6474	172201	5.924	6.780	1.148	1342	8.5	0.35220	2.779
☐	27	BRAIN BEHAV IMMUN	0889-1591	9464	5.874	6.020	1.462	238	4.9	0.02397	1.791
☐	28	BRAIN STRUCT FUNCT	1863-2653	3534	5.811	6.803	1.307	244	3.0	0.01503	2.510
☐	29	J PSYCHIATR NEUROSCI	1180-4882	2690	5.570	6.207	1.136	44	6.5	0.00551	2.034
☐	30	PAIN	0304-3959	32930	5.557	6.244	1.119	269	>10.0	0.04647	2.053
☐	31	NEUROIMAGE	1053-8119	79475	5.463	6.797	1.160	770	6.7	0.17977	2.321
☐	32	MOL NEUROBIOL	0893-7648	5142	5.397	5.392	1.155	283	3.4	0.01331	1.480
☐	33	BRAIN PATHOL	1015-6305	4403	5.256	4.485	1.026	77	7.5	0.00877	1.547
☐	34	ALZHEIMERS RES THER	1758-9193	1164	5.197	5.126	0.921	76	2.5	0.00537	1.725
☐	35	FRONT MOL NEUROSCI	1662-5099	1592	5.154		0.329	79	3.2	0.00782	
☐	36	NEUROBIOL AGING	0197-4580	19205	5.153	5.193	1.261	429	5.7	0.04573	1.662
☐	37	SOC COGN AFFECT NEUR	1749-5016	4695	5.101	5.532	0.848	210	3.4	0.01834	2.069
☐	38	HUM BRAIN MAPP	1065-9471	17184	4.962	5.638	0.931	378	6.5	0.04035	2.084
☐	39	MOL AUTISM	2040-2392	847	4.961	5.184	0.921	63	2.5	0.00450	1.956
☐	40	NEUROPHARMACOLOGY	0028-3908	17341	4.936	4.709	1.288	365	5.8	0.03930	1.457

MARK ALL | UPDATE MARKED LIST

Journals 21 - 40 (of 256) [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10] Page 2 of 13

ISI Web of Knowledge℠

Journal Citation Reports®

WELCOME | HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

Journal Title Changes

Journals from: subject categories NEUROSCIENCES | VIEW CATEGORY SUMMARY LIST

Sorted by: Impact Factor | SORT AGAIN

Journals 41 - 60 (of 256) [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10] Page 3 of 13

MARK ALL | UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data						Eigenfactor® Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
☐	41	J CEREBR BLOOD F MET	0271-678X	16233	4.929	5.479	1.202	247	8.2	0.03033	1.876
☐	42	BIPOLAR DISORD	1398-5647	5191	4.882	5.327	0.787	89	6.6	0.00957	1.533
☐	43	NEUROBIOL DIS	0969-9961	13718	4.856	5.148	1.426	272	5.8	0.03381	1.705
☐	44	BRAIN STIMUL	1935-861X	2918	4.793	5.274	1.359	128	3.2	0.00907	1.538
☐	44	SLEEP	0161-8105	16906	4.793	5.532	1.128	196	8.8	0.02601	1.892
☐	46	J PHYSIOL-LONDON	0022-3751	47457	4.731	4.951	1.362	329	>10.0	0.05303	1.820
☐	47	PSYCHONEUROENDOCRINO	0306-4530	13117	4.704	5.183	1.093	269	6.4	0.02760	1.644
☐	48	NEUROTHERAPEUTICS	1933-7213	2820	4.676	5.615	1.384	73	5.0	0.00868	1.810
☐	49	MULT SCLER J	1352-4585	8850	4.671	4.546	1.144	208	5.2	0.02148	1.366
☐	50	J NEUROINFLAMM	1742-2094	6293	4.667	5.366	0.688	237	3.8	0.02051	1.463
☐	51	EXP NEUROL	0014-4886	18603	4.657	4.479	1.023	261	8.6	0.02898	1.427
☐	52	FRONT CELL NEUROSCI	1662-5102	3841	4.609	4.522	0.686	478	2.0	0.01624	1.410
☐	53	TRANSL STROKE RES	1868-4483	1078	4.503	3.198	0.830	53	2.5	0.00420	0.861
☐	54	NEUROPATH APPL NEURO	0305-1846	3133	4.483	4.401	1.508	63	7.8	0.00607	1.493
☐	55	CURR OPIN NEUROL	1350-7540	4784	4.469	4.586	0.921	89	6.7	0.01151	1.676
☐	56	J PAIN	1526-5900	7140	4.463	4.759	0.500	134	6.0	0.01837	1.664
☐	57	EUR NEUROPSYCHOPHARM	0924-977X	5775	4.409	4.833	0.765	230	5.0	0.01435	1.429
☐	58	J NEUROTRAUM	0897-7151	10984	4.377	4.352	0.849	205	6.8	0.02044	1.242
☐	59	PROG NEURO-PSYCHOPH	0278-5846	9666	4.361	4.111	1.192	130	6.3	0.01798	1.099
☐	60	ACS CHEM NEUROSCI	1948-7193	2574	4.348	4.510	0.974	191	2.9	0.01106	1.390

MARK ALL | UPDATE MARKED LIST

Journals 41 - 60 (of 256) [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10] Page 3 of 13

ISI Web of Knowledge℠

Journal Citation Reports®

WELCOME | HELP

2015 JCR Science Edition

Journal Summary List

Journal Title Changes

Journals from: subject categories NEUROSCIENCES VIEW CATEGORY SUMMARY LIST

Sorted by: Impact Factor SORT AGAIN

Journals 61 - 80 (of 256) [1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10] Page 4 of 13

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title (linked to journal information)	ISSN	JCR Data						Eigenfactor® Metrics	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor® Score	Article Influence® Score
☐	60	FRONT AGING NEUROSCI	1663-4365	2422	4.348	4.521	0.679	212	1.9	0.00955	1.266
☐	62	INT J NEUROPSYCHOPH	1461-1457	5393	4.333	4.450	0.699	186	4.8	0.01378	1.254
☐	63	CORTEX	0010-9452	7229	4.314	4.754	1.427	241	5.6	0.01783	1.619
☐	**64**	**HIPPOCAMPUS**	1050-9631	8771	**4.074**	4.340	1.093	129	8.2	**0.01658**	1.573
☐	65	CNS NEUROSCI THER	1755-5930	2194	4.019	4.089	0.870	100	3.3	0.00766	1.098
☐	66	DEV COGN NEUROS-NETH	1878-9293	1013	3.963	4.570	0.449	78	3.2	0.00589	1.819
☐	67	EUR J NEUROL	1351-5101	8414	3.956	3.915	1.089	214	5.7	0.02122	1.254
☐	68	J ALZHEIMERS DIS	1387-2877	12919	3.920	4.079	0.980	640	4.2	0.03916	1.121
☐	69	J NEUROIMMUNE PHARM	1557-1890	1847	3.896	3.489	1.000	57	3.9	0.00504	0.953
☐	70	FRONT NEURAL CIRCUIT	1662-5110	2110	3.879	3.880	0.410	78	2.6	0.01282	1.723
☐	71	J NEUROCHEM	0022-3042	34849	3.842	3.808	0.777	341	>10.0	0.03645	1.174
☐	72	CURR NEUROPHARMACOL	1570-159X	1606	3.753	3.478	0.683	63	5.3	0.00340	0.895
☐	73	MOL BRAIN	1756-6606	1453	3.745	4.159	0.443	88	3.5	0.00605	1.450
☐	74	BRAIN TOPOGR	0896-0267	1877	3.727	3.550	0.627	75	6.3	0.00443	1.220
☐	75	NEUROMOL MED	1535-1084	1714	3.692	4.120	0.553	38	5.5	0.00404	1.188
☐	76	J PSYCHOPHARMACOL	0269-8811	5017	3.637	3.451	1.136	125	5.4	0.01234	1.037
☐	77	FRONT HUM NEUROSCI	1662-5161	10275	3.634	4.040	0.563	629	2.6	0.04973	1.405
☐	78	MOL CELL NEUROSCI	1044-7431	6625	3.597	3.353	0.949	99	9.0	0.01000	1.233
☐	79	NEURAL PLAST	2090-5904	1487	3.568	3.929	0.260	146	3.8	0.00494	1.291
☐	80	HEARING RES	0378-5955	8627	3.565	3.126	0.687	147	>10.0	0.01378	1.151

MARK ALL UPDATE MARKED LIST

Armelin A, Heinemann U, and de Hoz L. The hippocampus influences assimilation and accommodation of schemata that are not hippocampus-dependent. Hippocampus 2017, 27:315-331.
doi: http://dx.doi.org/10.1002/hipo.22687

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Armelin A, Heinemann U, and de Hoz L. The hippocampus influences assimilation and accommodation of schemata that are not hippocampus-dependent. Hippocampus 2017, 27:315-331.

Impact factor 2015: 4.074

Armelin A. Die Einflußnahme der Kreis- und Bezirksleitungen der SED auf die Zivil-, Familien und Arbeitsrechtsverfahren der Kreis- und Bezirksgerichte in: Rainer Schröder (Hrsg.), Zivilrechtskultur der DDR, Bd. II, Berlin 2000

Danksagung

Ich danke Frau Dr. Livia de Hoz für die Einladung, in ihrem Labor an diesem spannenden Thema forschen zu dürfen, für die fortlaufende Unterstützung sowie für die Förderung selbständigen Arbeitens und einer persönlichen Arbeitsgruppenatmosphäre. Ohne Prof. Dr. Uwe Heinemanns unermüdlichen Einsatz für die Studenten, insbesondere seine Einstellung, Studenten dabei zu unterstützen, eigene Ideen auszuprobieren, wäre diese Arbeit nicht entstanden. Ich bin sehr dankbar, daß ich in der wissenschaftlichen Atmosphäre seines Institutes für Neurophysiologie arbeiten durfte. Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern dieses Institutes, insbesondere den anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe von Livia de Hoz: Tamar Gutnick, Tilman Lüdert und ganz besonders Ludger Näkel. Ich danke ihm für die Hilfe bei der Erarbeitung der Läsionstechnik, der Histologie und der immer gemeinsam durchgeführten Perfusionen unserer Ratten, ganz besonders auch für den wissenschaftlichen Gedankenaustausch und die vielen kleinen Aufmerksamkeiten in Form von frischem Kaffee, belegten Brötchen und aufmunternden Worten.

Prof. Dr. Jörg Geiger danke ich für seine Freundlichkeit, die Betreuung nach dem plötzlichen Tod Prof. Heinemanns zu übernehmen. Auch danke ich Sonja Frosinski und Katrin Schulze für vielerlei freundliche Hilfestellung.

Ich danke ganz besonders meiner Familie für die fortlaufende Hilfe und Unterstützung, ohne die diese Arbeit ebenfalls nicht möglich gewesen wäre.