

Neurobiology of Learning and Memory

Second Edition

学习与记忆的神经生物学

第二版

Edited by

RAYMOND P. KESNER

Department of Psychology
University of Utah
Salt Lake City, Utah

JOE L. MARTINEZ, JR.

Division of Life Sciences
The University of Texas at San Antonio
San Antonio, Texas

科学出版社

北京

图字:01-2007-3521 号

This is an annotated version of
Neurobiology of Learning and Memory (Second Edition) by Raymond P. Kesner,
Joe L. Martinez, JR. .
Copyright © 2007 Elsevier Inc.
ISBN-13: 978-0-12-372540-0
ISBN-10: 0-12-372540-2

All rights reserved.

No part of this publication may be reproduced or transmitted in any form or by any means, electronic or mechanical, including photocopy, recording, or any information storage and retrieval system, without permission in writing from the publisher.

Exception; Chapter 12, *Neural Systems Involved in Fear and Anxiety Based on the Fear-Potentiated Startle Test* by Michael Davis, is copyright © 2006 by the American Psychological Association. Reprinted (or Adapted) with permission. The official citation that should be used in referencing this material is (list the original APA bibliographic citation).

AUTHORIZED EDITION FOR SALE IN P. R. CHINA ONLY

本版本只限于在中华人民共和国境内销售

图书在版编目(CIP)数据

学习与记忆的神经生物学: 导读版; 英文/(美)凯斯纳(Kesner, R. P.)等
主编.—北京: 科学出版社, 2007

(科爱传播 生命科学)

ISBN 978-7-03-020349-6

I. 学… II. 凯… III. 记忆-神经生理学-英文 IV. R338.64

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2007)第 178517 号

责任编辑: 田慎鹏 李小汀/责任印制: 钱玉芬/封面设计: 耕者设计工作室

科学出版社 出版

北京东黄城根北街 16 号

邮政编码: 100717

<http://www.sciencep.com>

中国科学院印刷厂 印刷

科学出版社发行 各地新华书店经销

*

2008 年 1 月第 一 版 开本: 787×1092 1/16

2008 年 1 月第一次印刷 印张: 39 1/2 插页 8 页

印数: 1—1 500 字数: 1 088 000

定价: 128.00 元

(如有印装质量问题, 我社负责调换(科印))

导 读

学习与记忆的神经生物学研究是脑科学中研究历史最长、科研成果最多、新技术应用最成功的研究领域之一。该领域的学术著作很多，但由美国犹他大学心理学和脑科学教授 Raymond P. Kesner 和德克萨斯大学神经生物学教授 Joe L. Martinez 主编的《学习与记忆的神经生物学》是一本值得推荐的好书。目前，国际上有关学习与记忆神经生物学的著作大致有两类：一类为初级入门教材，这类教材或者专业深度不够，或者包含大量基本的神经科学和心理学知识使篇幅过于庞大；另一类是专业论文集，邀请一批专家深入地综述自己的工作，其特点是专业性强而可读性相对较差，只有很小的同行圈子才能读懂。本书则非常恰当地处理好了专业性和可读性之间的关系。尽管其内容覆盖了分子、细胞、系统和行为各个层次的研究进展，但与一般学习记忆相关教科书不同的是，本书不包括最基础的概念和知识，只给出相关的文献目录，从而大大节省了篇幅。为了保证专业深度，每一章节都由活跃在科研一线的领域专家撰写，结合自己的工作从较宽的视野对领域进展进行深入浅出的回顾和讨论。本书各个章节自成体系，读者可以根据自己的兴趣和目的选择性地阅读。此外，每个章节后都有小结或要点提示，书后的索引标明了重要术语和概念出现的页码，读者查阅非常方便。

本书专门邀请八十岁高龄的加州大学伯克利分校的 Mark R. Rosenzweig 教授撰写第一章，用高度概括的语言介绍了这一领域的发展历史，并巧妙地结合本书其它章节的内容阐述了学习与记忆研究领域的最新进展。Rosenzweig 教授是美国科学院院士，已从事学习与记忆的神经生物学研究半个多世纪。十九世纪 80 年代，法国心理学家 Theodule Ribots 提出了著名的 Ribots 定律，即越新近的记忆越容易被损伤或遗忘；稍后，俄国生理学家巴浦洛夫建立了条件反射理论；二十世纪 20 年代，美国心理学家 Karl Lashley 根据一系列大鼠迷宫实验提出记忆痕迹广泛存储于大脑的假说；四、五十年代加拿大心理学家进一步提出 Hebb 律和细胞集团假说；50 至 70 年代，加拿大神经和心理学家 Brenda Milner 和 Endel Tulving 分别从神经心理学和实验心理学角度建立了多重记忆系统理论的初步框架。上述研究发现和理论假设，为最近 50 年学习与记忆神经生物学研究的飞速发展奠定了基础。

当代学习与记忆神经生物学在以下领域取得了突破性进展：第一、70 年代开始，长时程增强（LTP）现象和长时程压抑（LTD）现象分别被发现；软体动物敏化、习惯化、联合学习模型的建立和分子细胞机制的一系列研究，使学习与记忆的研究从行为和系统水平进入分子、细胞水平；Eric R. Kandel 因在海兔

(Aplysia) 学习记忆的神经环路和分子机制方面的杰出工作，获得 2000 年诺贝尔生理学或医学奖。第二，分子遗传学用于果蝇、小鼠等学习与记忆的研究，通过基因敲除、基因敲入等基因打靶技术确定了若干参与学习记忆的关键基因，其中利根川进 (Susumu Tonegawa)、William Quinn 和 Tim Tully 等小组的工作最为重要。第三，海马、间脑、额叶等脑区对记忆的特异性作用，以及神经调质、激素对学习记忆的影响，其中 Larry Squire 对内侧颞叶在陈述性记忆中的作用所作的贡献和 James L. McGaugh 关于应急和激素对记忆调控的研究特别值得注意。近年来一个明显的趋势是，学习与记忆神经生物学的实验结果和理论被应用于老年性痴呆、药物成瘾、创伤后应激、精神分裂症等神经、精神疾病。

除第一章回顾历史和对全书进行概述以外，本书其余内容可分为三个部分。

第一部分主要讨论学习与记忆的分子生物学和细胞生物学机制。早在二十世纪 50 年代，人们就已经注意到个体发育和学习过程都可以引起神经化学和形态学的改变。但新近的研究认为，个体发育和后天经验对学习记忆的影响依赖于两种不同的神经机制。尽管两者关系密切，前者的影响对各个种属的每个个体有大致相同的时间，后者的影响则变异较大。分子神经生物学特别是分子遗传学研究对学习记忆本质的理解前进了一大步，现在已经确定关键的蛋白分子和主要候选基因，明确影响突触可塑性的信号转导相关的神经化学反应，以及海马位置细胞的发现对睡眠与记忆的关系。基于这些实验证据已经成功地构建了神经计算模型，对学习记忆与人工智能关系感兴趣的读者可以从这些模型中得到新的启示。由于应激和神经内分泌对学习记忆的影响是间接的，以往从事学习与记忆研究的科学家大多不太重视，但近来注意到这种作用方式对学习记忆的作用不亚于神经递质。研究表明，应急和激素对多种学习记忆任务起到影响和调制的作用，并作用于学习过程和记忆巩固的各个阶段，既可以是快速的一过性作用，也可以是缓慢的持续效应，既有中枢作用，也有外周作用。其中类固醇激素直接作用于大脑，而肾上腺素类激素通过影响外周糖代谢调节脑活动和记忆功能。阅读这部分内容，需要读者具备一定的神经生物学知识，并了解遗传学理论和技术原理。

第二部分主要讨论不同脑结构和系统在学习记忆中的作用。尽管第八章和第九章都讨论多重记忆系统和各脑区的作用，但前者主要基于动物实验而后者着重论述人类的记忆系统。第九章主要讨论内侧颞叶记忆系统，其中一个重要的进展是逐步阐明了内侧颞叶不同亚区功能的差异。第十章讲述前额叶和基底神经节在学习记忆中的作用，并提出两个脑区构成一个完整的环路共同支持目标指向性的学习过程。第十一章阐述了纹状体的不同部位对学习记忆的影响，其中背侧纹状体在刺激—反应联想学习的获得、保持和表达过程中起着关键性作用，而腹内侧纹状体主要参与工作记忆。在这些通路中，胆碱能神经递质系统的 M 受

体起着关键性作用。第十二章讨论了与恐惧和焦虑相关的中枢神经结构。条件性恐惧反应的神经环路主要涉及尾侧脑桥网状核和杏仁核。视觉、听觉甚至电击刺激通过丘脑、脑岛传入杏仁核的基底外侧核，再传递至杏仁中央和内侧核，然后返回到脑干的网状结构等惊跳中枢。其分子机制与第一部分介绍过的 NMDA、BDNF 受体以及各种细胞内的节链式生化反应相同。传统观点认为小脑只是参与躯体运动功能的调控，但近年来已经明确小脑肯定也参与学习过程本身，其中关于 LTD 分子细胞机制和眨眼条件反射神经环路的研究最为透彻。基于小脑学习记忆提出的新的理论模型，对理解学习与记忆的本质有重大影响。第二部分需要读者掌握一定的神经解剖和心理学知识，最好还能了解一点脑成像技术。

第三部分讨论学习与记忆神经生物学研究的应用价值。药物成瘾已经被证明依赖于学习和记忆，甚至有人认为药物成瘾就是一种病理性的学习过程。第十四章较系统地讨论了成瘾、奖赏和学习与记忆之间的关系。老龄化不可避免地伴随着学习与记忆功能的衰退，涉及全脑各个系统各个水平的生理、生化和形态的变化。第十五章选择性地讨论了海马在空间记忆中的关键作用。一方面由于海马的功能老化最为明显，另一方面动物模型对空间记忆的研究较为透彻。CREB 和即刻早基因也是老龄化记忆功能减退的重要分子机制。老龄化的记忆减退还与前额叶等其它脑区的功能有关。第十六章探讨神经退行性疾病与记忆的关系以及相应治疗手段。神经退行性疾病主要涉及胆碱能系统和谷氨酸能系统的病理性改变，以及脑局部的炎性病变和氧化过程。因此，相应的治疗途径为胆碱能促进剂、谷氨酸通道拮抗剂，以及抗炎和抗氧化，但迄今仍主要在实验动物上研究，离直接应用于临床还有很长的一段距离。本书最后一章讨论了促进记忆这个有趣的问题。尽管目前还没有找到促进记忆的灵丹妙药，但作者通过分析信息的获得、保持到提取的学习与记忆的各个环节，结合心理学和神经生物学研究进展，对今后可能出现的促进记忆的药物和行为方法进行了展望。第三部分要求读者对药理学、分子生物学和相关临床知识有一定了解。

本书第一版于 1998 年出版后，在学习与记忆领域产生了较大的影响，2007 年出版了第二版。由长期从事学习与记忆理论和应用研究的 Raymond P. Kesner 教授和长期从事学习与记忆分子机制研究的 Joe L. Martinez 教授担任主编，邀请了在学习与记忆研究领域取得突出成就的 32 名科学家。其中，美籍华裔神经生物学家钟毅参与了本书第三章的编写。

国内学习与记忆神经生物学的专著不多，只有梅镇彤和杨雄里编写的《学习和记忆的神经生物学》（上海科技教育出版社，1997 年出版），以及韩太真和吴馥梅主编的《学习记忆的神经生物学》（北京医科大学中国协和医科大学联合出版社，1998 年出版）。近十年该领域进展非常快，这两本书的许多内容已经显得陈旧。

本书的读者对象主要是相关专业的研究生，可以作为研究生院开设神经生物学、生物心理学和神经病学课程的参考书，部分内容可直接用作教科书。从事神经科学、临床医学和心理学的教学及科研人员也可以作为参考读物。

翁旭初

中国科学院心理研究所

二零零七年十二月

前 言

本书的读者对象是对神经科学，特别是行为研究感兴趣的研究生，其主要目的是介绍学习与记忆神经生物学研究的最新进展，包括不同研究层次的分析方法、不同脑区的作用、记忆功能的调节系统、相关研究在老化、药物滥用和神经退行性疾病领域中的应用、以及促进记忆的模型。动物和人类的研究都将重点介绍。

本书的第一部分讨论学习与记忆神经生物学研究的不同途径。具体地说，第一章非常出色地介绍了学习与记忆神经生物学研究的历史，并把这些历史与本书的各位作者融合串联起来（Rosenzweig）。接下来的三章介绍了遗传和个体发育对记忆的作用。随着各种遗传学技术的发展，这一研究方向的重要性日益显示出来，人们正在研究特异基因的功能以及它们在学习、记忆形成、记忆存储和提取中的作用（Markham, Black, and Greenough; Wang, Dubnau, Tully, and Zhong; and Martinez, Thompson, and Sikorski）。与记忆有关的可塑性研究，对理解神经元长时间保持信息也具有重要意义（Mizumori and Smith）。接下来专门有一章讨论了海马位置细胞和相关神经环路的细胞电生理特征，及其与学习、记忆的关系（Mizumori and Smith）。另有一章介绍了不同脑区对记忆作用的神经计算模型，从新的理论角度探讨了记忆加工过程（Rolls）。第一部分的最后一章介绍了激素内分泌过程对学习记忆的影响（Korol and Gold）。

第二部分讨论了参与学习与记忆的不同脑区系统。由于多个脑区与学习、记忆的信息加工有关，本书专门安排了六章，概要性地介绍了如何通过多系统、多过程途径研究记忆编码、存储和提取中复杂的信息处理。这一部分讨论了内侧颞叶、额叶、杏仁核、基底神经节和小脑等脑区在学习记忆中的作用，并涵盖了人类、猴子和大鼠的实验结果及推论。对这些脑区的研究采用多种研究途径和技术手段，包括神经解剖、电生理、损毁、药理学、功能磁共振成像、行为和认知分析技术（Kesner; Preston and Wagner; Miller and Buschman; Ragozzino; Davis; Ohyama and Mauk）。

第三部分突出学习、记忆神经生物学研究的应用价值，这一部分的四个章节讨论如何把前述研究的重要结果应用于现实生活中的实际问题。这些问题涉及奖赏与药物滥用、老化对记忆的影响、以及从分子水平和治疗角度研究神经退行性疾病的重要性。最后介绍了促进记忆的潜能（Balmier and Kalivas; Barnes and Penner; Wenk; Heinrichs）。

本书每章都注重把某一课题的最新和最重要的研究呈现给读者，注重介绍每

一种理论关键的发展过程。各章还给出了一个提纲，以帮助读者更好地理解本书最重要的概念。

Ray Kesner
Joe Martinez

(翁旭初 译)

目 录

撰稿人	xv
前 言	xix

第一部分 学习与记忆神经生物学基础的研究途径

1 历史的视角

Mark Rosenzweig

I 引言	3
II 记忆的取象比类	4
III 十九世纪后期的发展	5
IV 二十世纪中期的迷茫及其后的迅速发展	12
V 训练和经验对神经化学及神经解剖学的影响	13
VI 学习能力的遗传学研究:从自然选择到分子生物学	20
VII 学习与记忆形成的概念变迁	24
VIII 学习与记忆的神经化学机制	26
IX 学习与记忆的电生理学研究	34
X 老龄化导致的记忆改变	41
XI 怎样改善记忆	42
XII 小结	44
参考文献	46

2 记忆加工的个体发育研究途径

Julie A. Markham, James E. Black, and William T. Greenough

I 引言	57
II 经验-预期和经验-依赖的神经可塑性	58
III 发育神经生物学中的定量方法	59
IV 学习过程与神经生物学的关联	62
V 记忆神经生物学研究的意义	87
致谢	89
参考文献	90

3 学习与记忆的遗传学研究

Yalin Wang, Josh Dubnau, Tim Tully, and Yi Zhong

I	引言	103
II	学习与记忆突变体的遗传学筛选	104
III	学习与记忆候选基因的遗传学操纵	109
IV	学习与记忆的遗传学解析	112
V	小结	122
	致谢	122
	参考文献	122

4 学习与记忆中基因的表达

Joe L. Martinez, Jr., Kenira J. Thompson, and Angela M. Sikorski

I	引言	129
II	基因表达与学习与记忆	131
III	LTP 与基因表达	140
IV	小结	145
	参考文献	146

5 海马位置细胞对记忆的作用

Sherri J. Y. Mizumori, D. M. Smith, and C. B. Puryear

I	引言	155
II	位置域:与感觉和运动相关	158
III	位置域:与学习与记忆的关系	159
IV	对今后研究问题的思考	176
V	小结	180
	致谢	181
	参考文献	181

6 大脑记忆系统的计算模型

Edmund T. Rolls

I	引言	191
II	海马在长时记忆中的作用	192
III	短时记忆系统	218
IV	视觉-物体识别的不变性	227
V	视觉的刺激-奖赏联结、情绪和动机	228

VI	心境对记忆和视觉加工的影响	231
VII	小结	234
	致谢	235
	参考文献	235

7 肾上腺和卵巢分泌的激素对学习、记忆的调制

Donna L. Korol and Paul E. Gold

I	引言	243
II	应激相关激素与记忆	245
III	类固醇性腺激素与认知	251
IV	主要的观点	260
	致谢	260
	参考文献	261

第二部分 参与学习与记忆的神经系统

8 从神经生物学角度了解记忆

Raymond P. Kesner

I	引言	271
II	空间属性;基于事件的记忆	277
III	空间属性;基于知识的记忆	289
IV	空间属性;基于规则的记忆	293
V	小结	296
	参考文献	298

9 内侧颞叶与记忆

Alison R. Preston and Anthony D. Wagner

I	引言	305
II	内侧颞叶的解剖	306
III	内侧颞叶损伤导致的记忆障碍	308
IV	内侧颞叶的功能划分	315
V	选择性海马损伤的后果	317
VI	项目和联合记忆的功能成像研究	321

VII	海马亚区的功能	327
VIII	小结	329
	参考文献	330
10	大脑的自我完善:如何通过前额叶皮质和基底节的交互作用产生协调的动作和高级的思维	
	Earl K. Miller and Timothy J. Buschman	
I	引言	339
II	认知控制和前额叶皮质	340
III	基底节	342
IV	多巴胺所引导的信号	345
V	受监控的基底节快速可塑性以及缺少监控的皮质缓慢可塑性	346
VI	前额叶皮质-基底节环路:举一反三和自我完善	348
VII	小结:前额叶皮质-基底节环路在目标指向性学习中的作用	349
	参考文献	351
11	纹状体在学习与记忆中的作用	
	Michael E. Ragozzino	
I	引言	355
II	纹状体的解剖学特点	357
III	背侧纹状体参与学习与记忆	359
IV	外侧纹状体对学习记忆的作用	360
V	内侧纹状体对学习记忆的作用	366
VI	结论	372
	参考文献	373
12	通过恐惧增强的惊跳反射理解恐惧和焦虑的神经基础	
	Michael Davis	
I	条件化和非条件化恐惧	381
II	恐惧与焦虑	382
III	恐惧和焦虑的动物模型	383
IV	恐惧增强的惊跳反射测试	385
V	类恐惧增强的惊跳反射	386
VI	参与恐惧增强的惊跳反射的神经通路	387
VII	肌电图测量恐惧增强的惊跳反射	391

VIII	惊跳神经通路中恐惧调节神经传递的环节	391
IX	尾侧桥脑网状核的投射	393
X	杏仁核在恐惧中的作用	397
XI	恐惧增强的惊跳反射的胞内机制	407
XII	BNST 的作用是什么? 基于恐惧条件反射和声音惊跳反射研究结果的临时假设	413
XIII	恐惧增强的惊跳反射的消退	415
XIV	从基础到临床	416
XV	小结	417
	致谢	417
	参考文献	418

13 小脑的学习

Tatsuya Ohyama and Michael D. Mauk

I	引言	427
II	小脑中突触的组织	428
III	小脑具有学习功能	429
IV	小脑如何学习	432
V	学习对小脑信息加工的作用	445
VI	结论	448
	参考文献	448

第三部分 学习与记忆应用于现实问题的重要性

14 奖赏和药物的滥用

Ryan T. LaLumiere and Peter W. Kalivas

I	引言	459
II	奖赏、成瘾、和学习	460
III	习得	464
IV	巩固-慢性药物使用后的长时程改变	467
V	提取	472
VI	结论	475
	参考文献	477

15	记忆随年龄而改变:神经生物学机制	
	Marsha R. Penner and Carol A. Barnes	
I	引言	483
II	方法问题	484
III	与老化有关的学习与记忆的改变	487
IV	海马在空间学习与记忆中的作用	493
V	在海马之外的正常脑老化	506
VI	结论	508
	致谢	509
	参考文献	509
16	神经退行性疾病和记忆:治疗方法	
	Gary L. Wenk	
I	引言	519
II	胆碱能系统	520
III	治疗方法:乙酰胆碱酯酶抑制剂	521
IV	谷氨酸能系统	521
V	神经炎症在神经退行性病变中的作用	523
VI	神经炎症对胆碱能作用的影响	525
VII	治疗方法:抗炎治疗	526
VIII	治疗方法:拮抗谷氨酸通道	526
IX	氧化应激和线粒体缺乏在神经退行性病变中的作用	527
X	与 β 淀粉样蛋白相关的神经退行性病变	528
XI	β 淀粉样蛋白:治疗方法	529
XII	N-甲基-D-天冬氨酸受体在 Tau 蛋白关联性神经退行性病变中的作用	530
XIII	用银杏叶治疗神经退行性疾病的症状	531
XIV	治疗方法的发展方向:神经保护	533
XV	小结	534
	参考文献	534
17	各种提高学习与记忆成绩方法的特异性作用机制	
	Stephen C. Heinrichs	
I	引言	541
II	促进注意/编码的机制	544

III	促进储存/巩固的机制	552
IV	促进提取/回忆的机制	558
V	结论和展望	561
VI	小结	564
	致谢	565
	词汇表	565
	参考文献	566
	索引	575

(翁旭初 译)

This book is dedicated to our wives,
Drs. Laya Kesner and Kimberly Smith-Martinez.

Contents

Contributors	xv
Preface	xix

Part I Approaches to Understanding the Neurobiological Basis of Learning and Memory

1 *Historical Perspective*

Mark Rosenzweig

I. Introduction	3
II. Metaphors of Memory	4
III. Advances in the Last Quarter of the Nineteenth Century	5
IV. Pessimism in Midcentury, Then Rapid Gains	12
V. Neurochemical and Neuroanatomical Effects of Training and Experience	13
VI. Genetic Studies of Learning Ability: From Selection to Molecular Biology	20
VII. Changing Concepts of Learning and Memory Formation	24
VIII. Neurochemical Mechanisms of Learning and Memory	26
IX. Electrophysiological Studies of Learning and Memory	34
X. Memory During Aging	41
XI. How to Improve Memory	42
XII. Conclusions	44
References	46

2 *Developmental Approaches to the Memory Process*

Julie A. Markham, James E. Black, and William T. Greenough

I. Introduction	57
II. Experience-Expectant and Experience-Dependent Neural Plasticity	58
III. Quantitative Methods in Development Neurobiology	59
IV. Neurobiological Correlates of the Learning Process	62
V. Implications for the Neurobiological Study of Memory	87
Acknowledgments	89
References	90

3 *Genetics in Learning and Memory*

Yalin Wang, Josh Dubnau, Tim Tully, and Yi Zhong

I. Introduction	103
II. Genetic Screening of Learning and Memory Mutants	104
III. Genetic Manipulation of Candidate Learning and Memory Genes	109
IV. Genetic Dissection of Learning and Memory	112
V. Summary	122
Acknowledgments	122
References	122

4 *Gene Expression in Learning and Memory*

Joe L. Martinez, Jr., Kenira J. Thompson, and Angela M. Sikorski

I. Introduction	129
II. Gene Expression and Learning and Memory	131
III. LTP and Gene Expression	140
IV. Summary	145
References	146

5 *Mnemonic Contributions of Hippocampal Place Cells*

Sherri J. Y. Mizumori, D. M. Smith, and C. B. Puryear

I. Introduction	155
II. Place Fields: Sensory and Movement Correlates	158
III. Place Fields: Relationship to Learning and Memory	159
IV. Future Issues to Consider	176

V. Conclusions	180
Acknowledgments	181
References	181

6 *Computations in Memory Systems in the Brain*

Edmund T. Rolls

I. Introduction	191
II. Functions of the Hippocampus in Long-Term Memory	192
III. Short-Term Memory Systems	218
IV. Invariant Visual-Object Recognition	227
V. Visual Stimulus-Reward Association, Emotion, and Motivation	228
VI. Effects of Mood on Memory and Visual Processing	231
VII. Conclusion	234
Acknowledgments	235
References	235

7 *Modulation of Learning and Memory by Adrenal and Ovarian Hormones*

Donna L. Korol and Paul E. Gold

I. Introduction	243
II. Stress Hormones and Memory	245
III. Gonadal Steroids and Cognition	251
IV. Major Points	260
Acknowledgments	260
References	261

Part II The Contribution of Neural Systems in Mediating Learning and Memory

8 *Neurobiological Views of Memory*

Raymond P. Kesner

I. Introduction	271
II. Spatial Attribute: Event-Based Memory	277
III. Spatial Attribute: Knowledge-Based Memory	289
IV. Spatial Attribute: Rule-Based Memory	293
V. Summary	296
References	298

9 *The Medial Temporal Lobe and Memory*

Alison R. Preston and Anthony D. Wagner

I. Introduction	305
II. MTL Anatomy	306
III. Memory Impairments Resulting from MTL Damage	308
IV. Functional Segregation within MTL	315
V. Consequences of Selective Hippocampal Lesions	317
VI. Neuroimaging of Item and Conjunctive Memory	321
VII. Hippocampal Subfield Function	327
VIII. Summary	329
References	330

10 *Bootstrapping Your Brain: How Interactions Between the Frontal Cortex and Basal Ganglia May Produce Organized Actions and Lofty Thoughts*

Earl K. Miller and Timothy J. Buschman

I. Introduction	339
II. Cognitive Control and the PFC	340
III. The Basal Ganglia	342
IV. Dopaminergic Teaching Signals	345
V. Fast, Supervised BG Plasticity Versus Slower, Less Supervised Cortical Plasticity	346
VI. Frontal Cortex–Basal Ganglia Loops: Recursive Processing and Bootstrapping	348
VII. Summary: Frontal Cortical–BG Loops for Goal-Directed Learning	349
References	351

11 *Role of the Striatum in Learning and Memory*

Michael E. Ragozzino

I. Introduction	355
II. Features of Striatal Anatomy	357
III. Involvement of Dorsal Striatum in Learning and Memory	359
IV. Contributions of the Lateral Striatum to Learning and Memory	360
V. Contributions of the Medial Striatum to Learning and Memory	366
VI. Conclusions	372
References	373

12 *Neural Systems Involved in Fear and Anxiety Based on the Fear-Potentiated Startle Test*

Michael Davis

I. Conditioned and Unconditioned Fear	381
II. Fear Versus Anxiety	382
III. Animal Models of Fear and Anxiety	383
IV. The Fear-Potentiated Startle Test	385
V. Fear-Potentiated Startle in Humans	386
VI. Neural Pathways Involved in Fear-Potentiated Startle	387
VII. Fear-Potentiated Startle Measured Electromyographically	391
VIII. The Point in the Startle Pathway Where Fear Modulates Transmission	391
IX. Projections to the PnC	393
X. Role of the Amygdala in Fear	397
XI. Intracellular Events Involved in Fear-Potentiated Startle	407
XII. What Does the BNST Do? A Provisional Hypothesis Based on Results from Fear-Conditioning and Acoustic Startle Studies	413
XIII. Extinction of Fear-Potentiated Startle	415
XIV. From Bench to Bedside	416
XV. Summary	417
Acknowledgments	417
References	418

13 *Cerebellar Learning*

Tatsuya Ohyama and Michael D. Mauk

I. Introduction	427
II. Synaptic Organization of the Cerebellum	428
III. The Cerebellum Learns	429
IV. How the Cerebellum Learns	432
V. Contribution of Learning to Cerebellar Information Processing	445
VI. Conclusion	448
References	448

Part III Applications of the Importance of Learning and Memory to Applied Issues

14 *Reward and Drugs of Abuse*

Ryan T. LaLumiere and Peter W. Kalivas

I. Introduction	459
II. Reward, Addiction, and Learning	460
III. Acquisition	464
IV. Consolidation — Long-Term Changes Following Chronic Drug Use	467
V. Retrieval	472
VI. Conclusions	475
References	477

15 *Memory Changes with Age: Neurobiological Correlates*

Marsha R. Penner and Carol A. Barnes

I. Introduction	483
II. Methods Matter	484
III. Learning and Memory Changes Associated with Aging	487
IV. Involvement of the Hippocampus in Spatial Learning and Memory	493
V. Normal Brain Aging Outside the Hippocampus	506
VI. Conclusions	508
Acknowledgments	509
References	509

16 *Neurodegenerative Diseases and Memory: A Treatment Approach*

Gary L. Wenk

I. Introduction	519
II. The Cholinergic System	520
III. Treatment Approach: Acetylcholinesterase Inhibitors	521
IV. The Glutamatergic System	521
V. Role of Neuroinflammation in Neurodegeneration	523
VI. Effect of Neuroinflammation on Cholinergic Function	525
VII. Treatment Approach: Anti-inflammatory Therapy	526
VIII. Treatment Approach: Glutamate Channel Antagonism	526
IX. Role of Oxidative Stress and Mitochondria Failure in Neurodegeneration	527
X. Neurodegenerative Diseases Associated with β -Amyloid	528

XI. β -Amyloid: Treatment Approaches	529
XII. NMDA Receptor Function in Neurodegenerative Diseases Associated with Tau Proteins	530
XIII. Treating Neurodegenerative Disease Symptoms with Ginkgo Biloba	531
XIV. Treatment Approach of the Future: Neuroprotection	533
XV. Summary	534
References	534
17 <i>Enhancement of Learning and Memory Performance: Modality-Specific Mechanisms of Action</i>	
Stephen C. Heinrichs	
I. Introduction	541
II. Mechanisms of Attention/Encoding Enhancement	544
III. Mechanisms of Storage/Consolidation Enhancement	552
IV. Mechanisms of Retrieval/Recall Enhancement	558
V. Conclusions and Future Directions	561
VI. Summary	564
Acknowledgments	565
Glossary	565
References	566
Index	575

Contributors

Numbers in parentheses indicate the chapter contributed by authors.

Carol A. Barnes (15)

Arizona Research Labs
Division of Neural Systems, Memory
and Aging
University of Arizona
Tucson, AZ 85724

James E. Black (2)

Department of Psychiatry
Southern Illinois School of Medicine
Springfield, IL 62794

Timothy J. Buschman (10)

Picower Institute for Learning and Memory
RIKEN-MIT Neuroscience Research
Center
Department of Brain and Cognitive
Sciences
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02142

Michael Davis (12)

Department of Psychiatry
Emory University School of Medicine
Atlanta, GA 30322

Josh T. Dubnau (3)

Cold Spring Harbor Laboratory
Cold Spring Harbor, NY 11724

Paul E. Gold (7)

Departments of Psychology and
Psychiatry
Neuroscience Program
Institute for Genomic Biology
University of Illinois
Champaign, IL 61820

William T. Greenough (2)

Beckman Institute
University of Illinois
Urbana, IL 61801

Stephen C. Heinrichs (17)

Department of Psychology
Boston College
Chestnut Hill, MA 02467

Peter W. Kalivas (14)

Department of Physiology
Medical University of South Carolina
Charleston, SC 29425

Raymond P. Kesner (8)

Psychology Department
University of Utah
Salt Lake City, UT 84112

Donna L. Korol (7)

Department of Psychology
Neuroscience Program
Institute for Genomic Biology
University of Illinois
Champaign, IL 61820

Ryan T. LaLumiere (14)

Department of Neurosciences
Medical University of South Carolina
Charleston, SC 29425

Julie A. Markham (2)

Beckman Institute
University of Illinois
Urbana, IL 61801

Joe L. Martinez, Jr. (4)

Biology Department
University of Texas
San Antonio, TX 78249

Michael D. Mauk (13)

Department of Neurobiology and
Anatomy
University of Texas Medical School
Houston, TX 77030

Earl K. Miller (10)

Picower Institute for Learning and
Memory
Riken-MIT Neuroscience Research
Center
Department of Brain and Cognitive
Sciences
Massachusetts Institute of Technology
Cambridge, MA 02139

Sherri J. Y. Mizumori (5)

Department of Psychology
University of Washington
Seattle, WA 98195

Tatsuya Ohyama (13)

Department of Neurobiology and
Anatomy
University of Texas Medical School
Houston, TX 77030

Marsha R. Penner (15)

Division of Neural Systems, Memory
and Aging
University of Arizona
Tucson, AZ 85724

Alison R. Preston (9)

Department of Psychology
Neurosciences Program
Stanford University
Stanford, CA 94305

Corey B. Puryear (5)

Department of Psychology
University of Washington
Seattle, WA 98195

Michael E. Ragozzino (11)

Department of Psychology
University of Illinois
Chicago, IL 60607

Edmund T. Rolls (6)

Department of Experimental Psychology
University of Oxford
Oxford OX1 3UD, United Kingdom

Mark R. Rosenzweig (1)

Department of Psychology
University of California
Berkeley, CA 94720

Angela M. Sikorski (4)

Department of Biology
University of Texas
San Antonio, TX 78249

D. M. Smith (5)

Department of Psychology
University of Washington
Seattle, WA 98195

Kenira J. Thompson (4)

Department of Physiology
Ponce School of Medicine
Ponce, PR 00732

Tim Tully (3)

Cold Spring Harbor Laboratory
Cold Spring Harbor, NY 11724

Anthony D. Wagner (9)

Department of Psychology
Neurosciences Program
Stanford University
Stanford, CA 94305

Yalin Wang (3)

Cold Spring Harbor Laboratory
Cold Spring Harbor, NY 11724

Gary L. Wenk (16)

Department of Psychology
Ohio State University
Columbus, OH 43210

Yi Zhong (3)

Cold Spring Harbor Laboratory
Cold Spring Harbor, NY 11724

Preface

Graduate students interested in the neurosciences with a special interest in behavior are the intended audience. The major aim of this book is to present up-to-date information on the neurobiology of learning and memory based on multiple levels of analysis, contributions of multiple brain regions, systems that modulate memory and applications to aging, drugs of abuse, neurodegenerative diseases, and models of enhancement of memory. The emphasis will be on both animal and human studies.

The first section of the book covers different approaches to understanding the neurobiological basis of learning and memory. More specifically, there is an excellent introduction to the history of the neurobiology of learning and memory incorporating information from all of the contributing authors (Rosenzweig). With three chapters the book covers the developmental and genetic contributions to memory. This topic is becoming very important with the discovery of a variety of genetic tools to examine the role of specific genes and their contribution to learning, memory formation, and memory storage and retrieval (Markham, Black, and Greenough; Wang, Dubnau, Tully, and Zhong; and Martinez, Thompson, and Sikorski). Plasticity as it relates to memory has played a critical role in delineating the cellular properties of neurons that can maintain information over time (Mizumori and Smith). There is one chapter that emphasizes the role of place cells in the hippocampus and interconnected neural circuits based primarily on an electrophysiological analysis of cellular changes associated with learning and memory (Mizumori and Smith). There is one chapter that will cover a new area of theoretical importance for all of the different brain regions, namely the use of computational models to aid in providing a new theoretical approach to understand the processes that subserve memory (Rolls). Finally, in this section there is a chapter that covers the influence of hormonal processes on learning and memory (Korol and Gold).

The second section of the book covers the contribution of neural systems in mediating learning and memory. Since there are many brain regions associated with the processing of information of importance to learning and memory, six chapters outline a multiple system and multiple processes approach to understanding the complexity of information processing resulting in memory encoding, storage, and retrieval. The chapters deal with the following neural substrates, namely the medial temporal lobe, the frontal lobes, amygdala, basal ganglia, and cerebellum and cover experimental results and theoretical ideas based on research with humans, monkeys, and rats. Multiple approaches and techniques aimed at studying these brain regions are presented including, neuroanatomy, electrophysiology, lesion, pharmacology, fMRI, behavior, and cognitive analysis (Kesner; Preston and Wagner; Miller and Buschman; Ragozzino; Davis; Ohyama and Mauk).

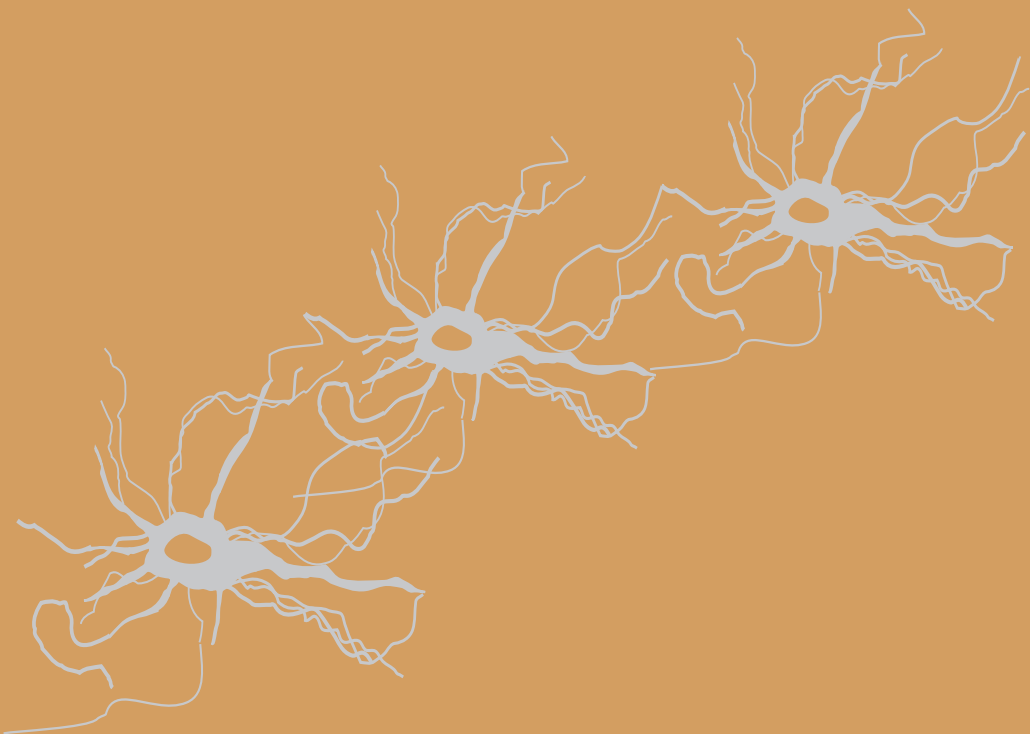
The third section of the book emphasizes applications of the importance of learning and memory to applied issues. There are four chapters that provide a connection between all the previous chapters and important applications of the basic empirical findings to real world issues. The chapters cover issues of reward and drugs of abuse, the effects of aging on memory, the importance of studying neurodegenerative diseases from both the molecular and treatment approaches to memory and a final look at our ability to enhance memory (Balmier and Kalivas; Barnes and Penner; Wenk; Heinrichs).

The emphasis of each chapter will be on the presentation of the latest and most important research on the topic, the development of a theoretical perspective, and providing an outline that will aid a student in understanding the most important concepts presented in each chapter.

Ray Kesner

Joe Martinez

*Approches to
Understanding the
Neurobiological Basis of
Learning and Memory*



Historical Perspective

Mark R. Rosenzweig

Department of Psychology, University of California, Berkeley, CA 94720

I. INTRODUCTION

The following chapters review recent and current research on many important aspects of the neurobiology of learning and memory. This chapter gives some historical perspective to this active field. Having participated in this research for half a century, I am happy to share information, interpretations, and insights about this productive multidisciplinary area.

In antiquity, speculation about mechanisms of memory took the form of metaphors, and metaphors of memory continue to be proposed in the present day. By the last quarter of the nineteenth century, scientific hypotheses and investigations of memory and its mechanisms began to be made, and it appeared that progress would be rapid. Research on neurobiological mechanisms of memory appeared to stall, however, and by the middle of the twentieth century, some thinkers despaired about the possibility of progress in this apparently intractable field. But shortly after midcentury, research and theory took off again, and rapid progress has continued to this day.