

學習記憶的神經基礎

Neurobiology of Learning and Memory



國立台灣大學心理學系
神經生物與認知科學中心

梁庚辰

大綱

- 學習記憶與、大腦的關係
- 記憶存在哪裡
- 記憶如何儲存
- 結論

心靈與身體關係的研究

結合認知科學與神經科學學術領域，共同探討人類心智問題。

神經科學

人心可測

認知科學

Bridging the biology of the brain to the individuality of the human mind.

—Center for Neuroscience Initiatives, Columbia University.

智慧生於何處—功能區位化

- 蘇美人：肝臟。
- 埃及人：肚腸。
- Aristotle：心臟。
- Galen：腦。

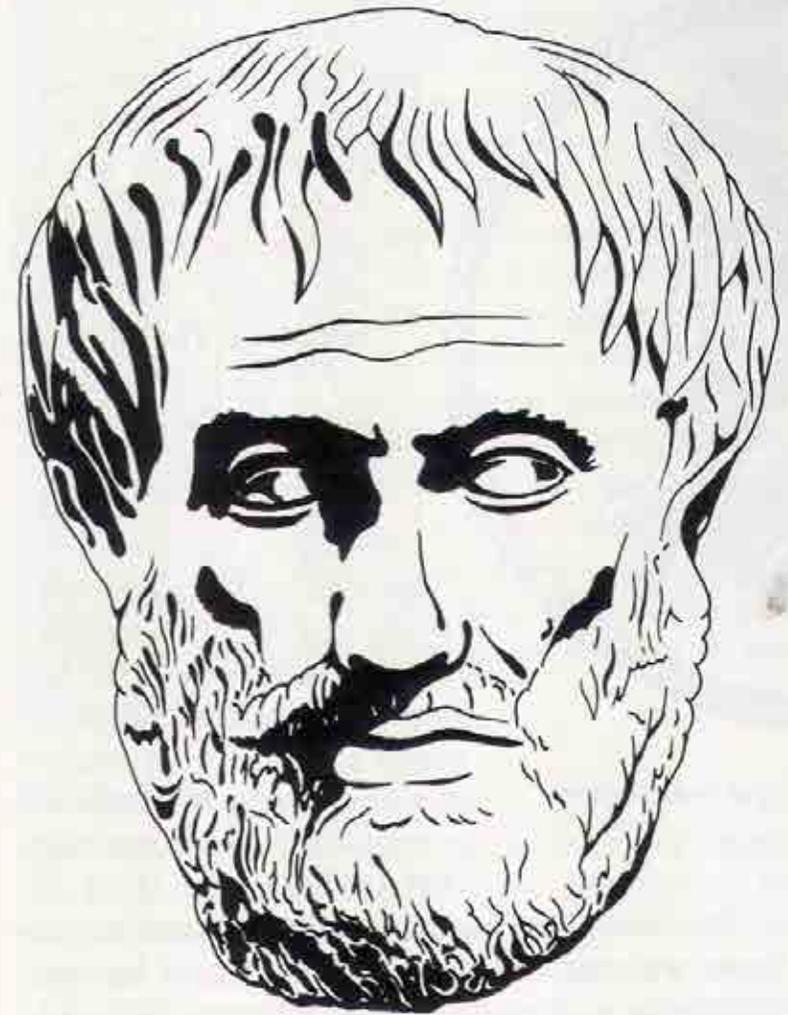
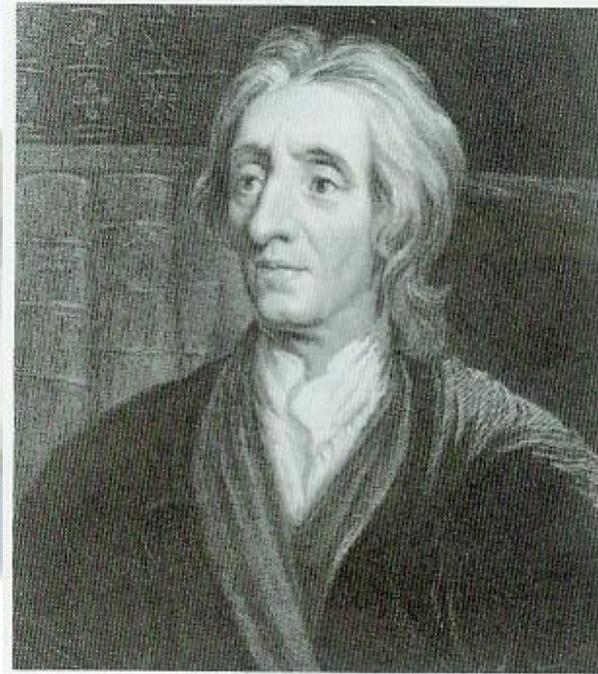


Figure 1 Roman copy of a Greek portrait bust of Aristotle.

智慧由何而來—先天與後天的爭議



John Locke (1632–1704), in his *Essay Concerning Human Understanding*, proposed the theory that the human mind, void of all knowledge at birth, acquires knowledge through perception and reason.

- 理性主義(rationalism)：法國哲學家笛卡兒(Descartes)認為人生而有理性。智慧乃天生，猶如花朵之自然綻放。
- 經驗論(empiricism)：英國哲學家洛克(Locke)認為人初生如空白的泥板(tabula rasa)，經驗在其上刻劃出智慧痕跡。

如何產生智慧—心靈與身體的關係

- 對研究學習記憶影響最大的哲學思維—經驗主義哲學 (empiricism)。
- 外界事物的經歷是知識唯一來源—不經一事不長一智。
- 人的意念均來自感覺印象的組合，經驗論主張如下：
 - 感覺論(sensationalism)：所有知識均由感覺經驗而生。
 - 化約論(reductionism)：任何複雜經驗均可由簡單的元素組成。
 - 聯結論(associationism)：連續發生的元素經驗會結合在一起。
 - 機械論(mechanism)：心靈如一部機器，不受額外力量左右。
- 要瞭解學習與記憶的機制，應該以科學方法從研究神經系統如何記錄外界經驗著手。

學習記憶神經生物學研究

- 基本假設：心智狀態是由腦所產生的。所以當學習導致行為改變時，腦中必然產生對應的變化，成為日後記憶的基礎。
- 神經系統對應學習所產生之變化稱之為記憶的「神經表徵」(neural representation)或「憶痕」(engram)。
- 「憶痕」代表個體對世界的知識，視線是在腦中的縮影。
- 學習記憶神經生物學即是探討「憶痕」的神經基礎，以及經驗如何促成與改變「憶痕」的各種神經運作。
 - 習得(acquisition)：依經驗而產生長期性神經內在表徵，或者是由經驗修飾已經存在的長期性神經內在表徵之過程。
 - 記憶形成與維持(memory formation & maintenance)：此種內在表徵之保留與變化。
 - 記憶提取 (memory retrieval)：此種內在表徵之顯現於行為或思想。

學習與記憶研究中的重要議題

- 記憶的問題很早即從哲學、生理學與心理學等方面來探討，彼此間藉共同的議題產生密切互動。
- 雙方面共同感興趣的主題有：
 - 記憶表徵本質(nature of memory representation)。
 - 記憶儲存在腦中哪一區域(when)
 - 神經系統以何種方式紀錄經驗(what/how)
 - 記憶的不同種類(types or kinds of memory)。
 - 記憶的動態變化(dynamic changes of memory)。

大綱

- 學習記憶與大腦的關係
- 學習記憶位於哪裡
- 記憶如何儲存
- 結論

腦中何處負責記憶？

- 記憶的神經中樞何在是亙古以來哲學家與生理學家所熱中探討的問題。
- 中世紀學者認為心智活動由腦室所負責，而學習與記憶是後（第四）腦室的功能—a localized view。
- 顱相學者(phrenologists)認為記憶無法歸於一處。各種不同的心智官能均有各自的記憶能力—a distributed view。

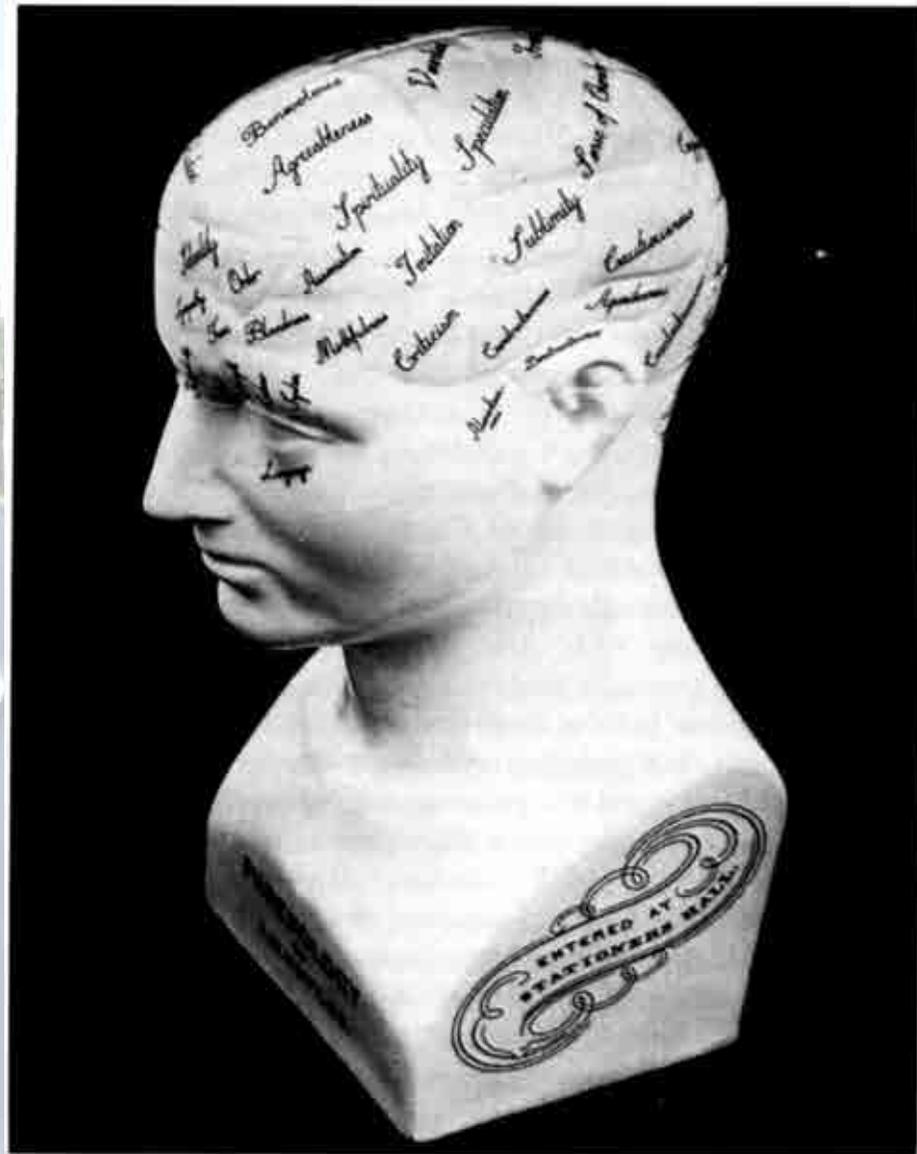
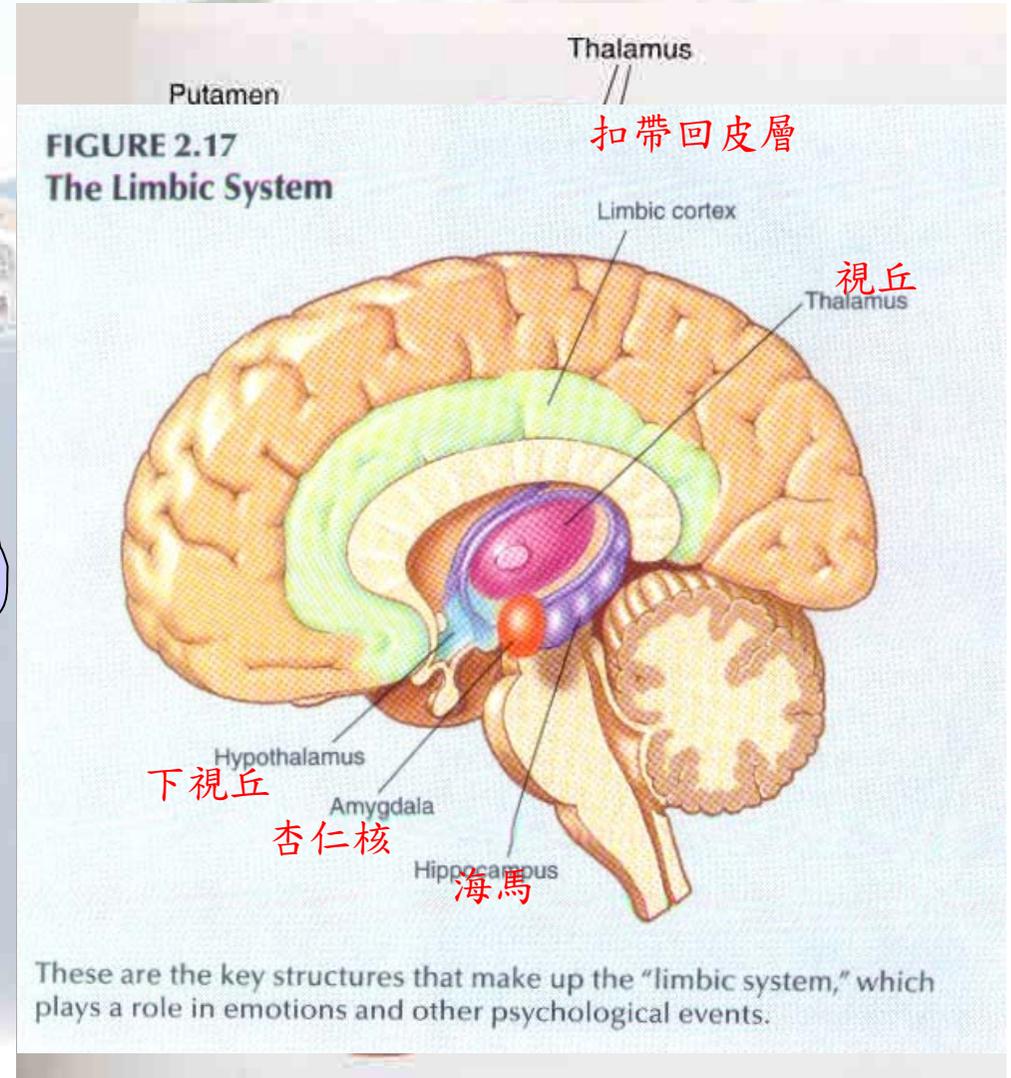
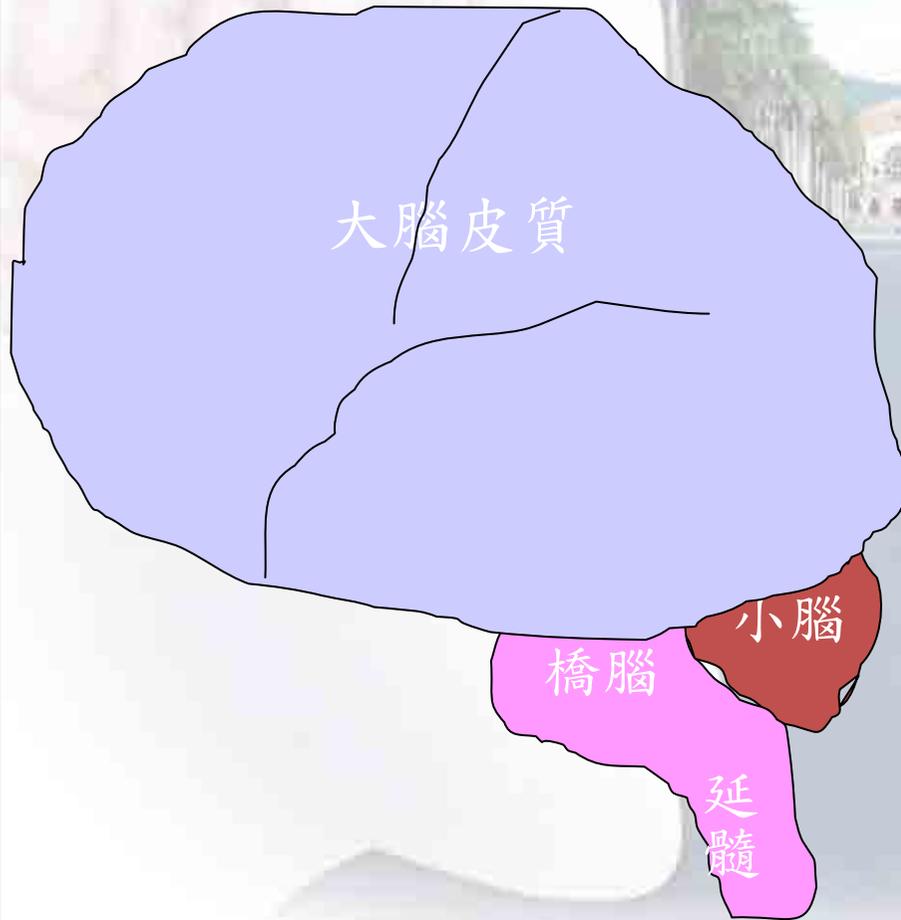
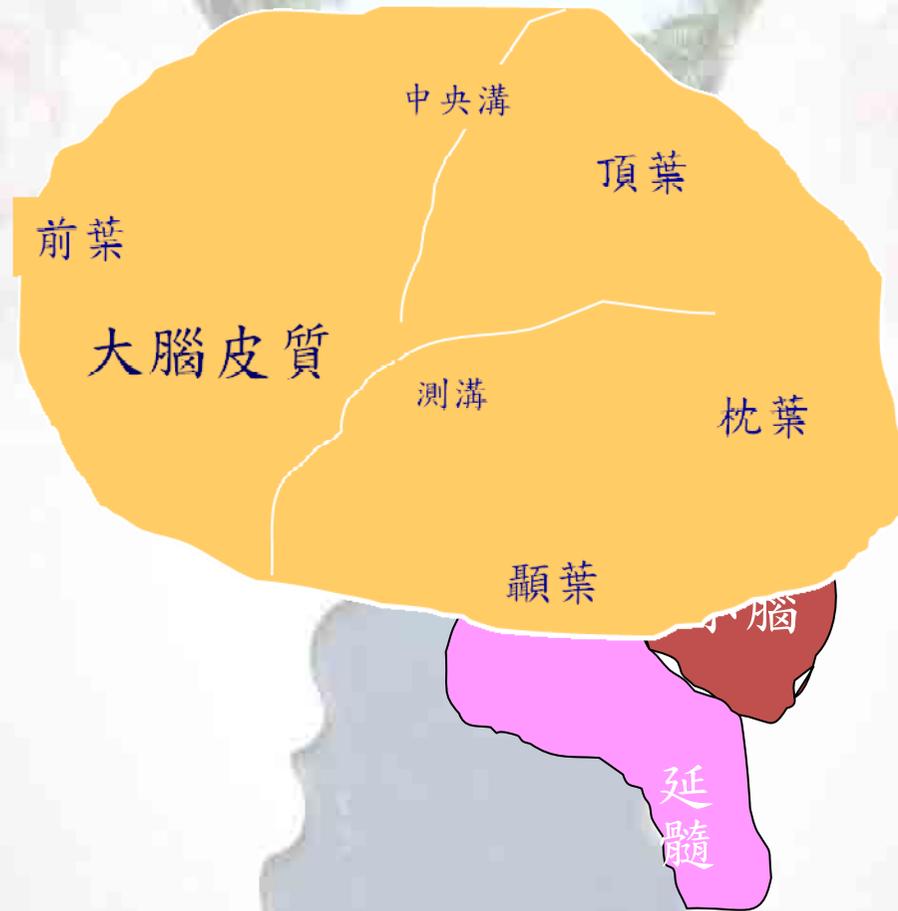


Figure 8.1
Phrenological head showing Veneration, Benevolence, and Relation of Numbers
Head by courtesy of Dr. Jason Mattingley, Melbourne.

腦部結構圖



腦部結構圖



Henry M.—一個失憶症的案例

1960年代有個案例：
Henry Gustav Molaison
(2/26/1926–12/2/2008)
小時候摔傷頭部，引起癲癇。其情況逐漸惡化至無法用藥物治療，醫生決定切除腦部異常的區域——顳葉內側的所有結構（鈎回，海馬，杏仁核）。手術後，HM的癲癇被完全控制。性格亦無改變，智力測驗分數甚至逐年上升了十五分。

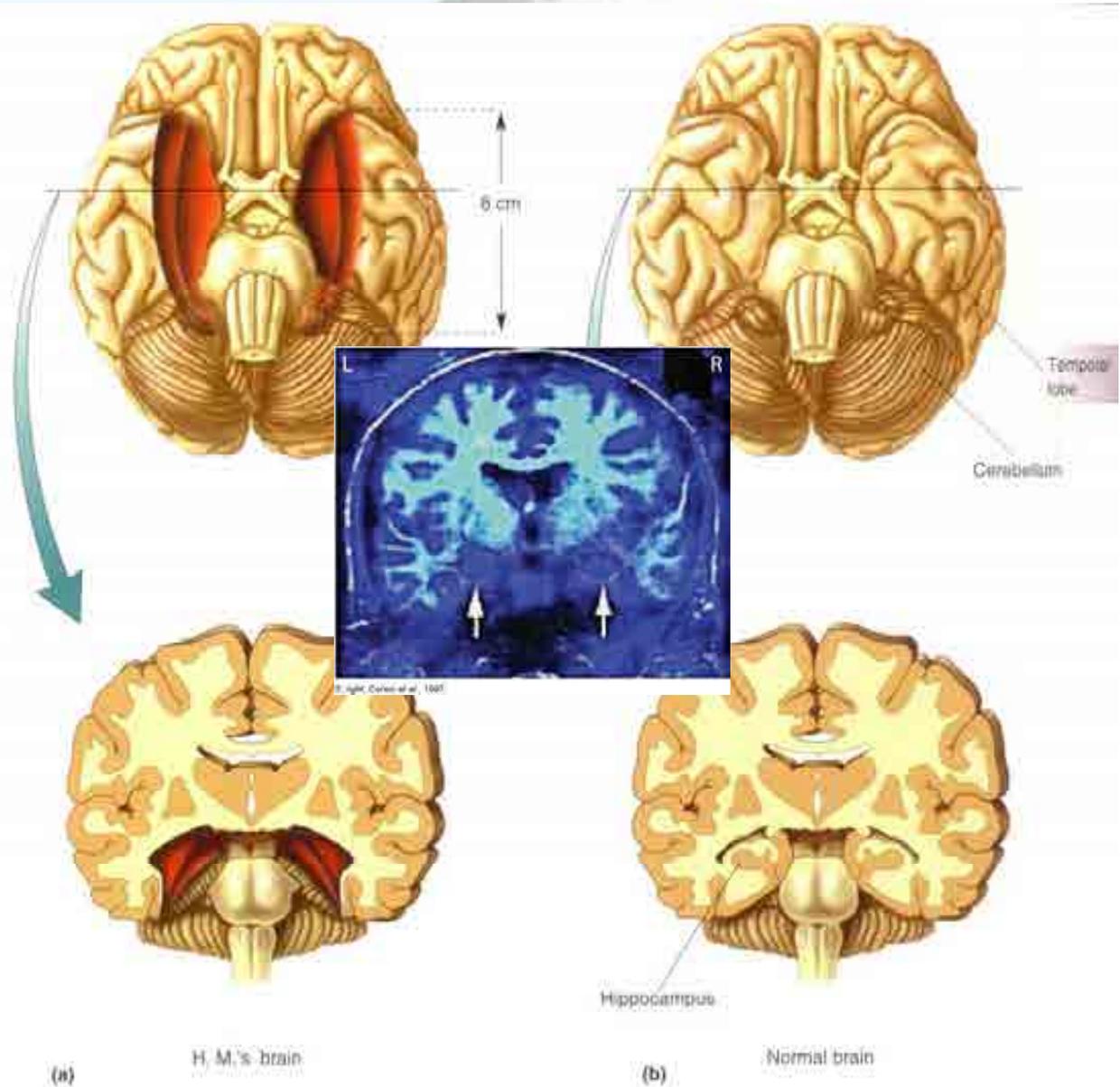


Figure 23.8
The brain lesion in patient H. M. that produced severe anterograde amnesia.

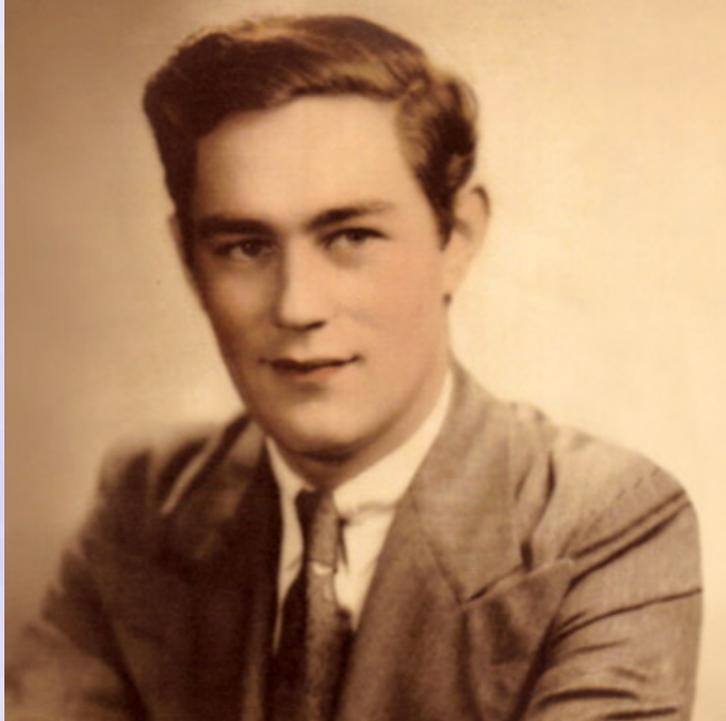
Henry M.—一個失憶症的案例

但心理學家Brenda Milner發現HM得了失憶症。他對於舊的事情記得，但無法形成新的記憶。他手術時約二十多歲，此後他對自己容貌的記憶停留在年輕時代，無法認識自己日漸老去的容顏。但隨後他依然活了五十餘年，但無法記得這五十年間的事情。

起先Milner認為HM得了全面失憶症(global amnesia)，所有的事情都學不會且記不得，但是後來發現HM保留了某些記憶的能力。



Brenda Milner



H. M. 的某些記憶正常

ABSENT ABS _____
INCOME INC _____
FILLY FIL _____
DISCUSS DIS _____
CHEESE CHE _____
ELEMENT ELE _____

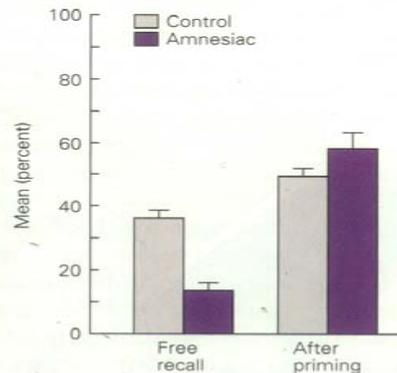


Figure 62-3 In a study of recall of words, amnesiacs and normal control subjects were tested under two conditions. First they were presented with common words and then asked to recall the words (free recall). Amnesiac patients were impaired in this condition. However, when subjects were given the first three letters of a word and instructed simply to form the first word that came to mind (completion), the amnesiacs performed as well as normal subjects. The baseline guessing rate in the word completion condition was 9%. (From Squire 1987.)

Examples of broken drawings.

(Reprinted with permission of author and publisher from Gallin, E. S. Developmental studies of visual recognition of incomplete objects. *Perceptual and Motor Skills*, 1960, 11, 289-298.)

H. M. 保留下列學習的能力：

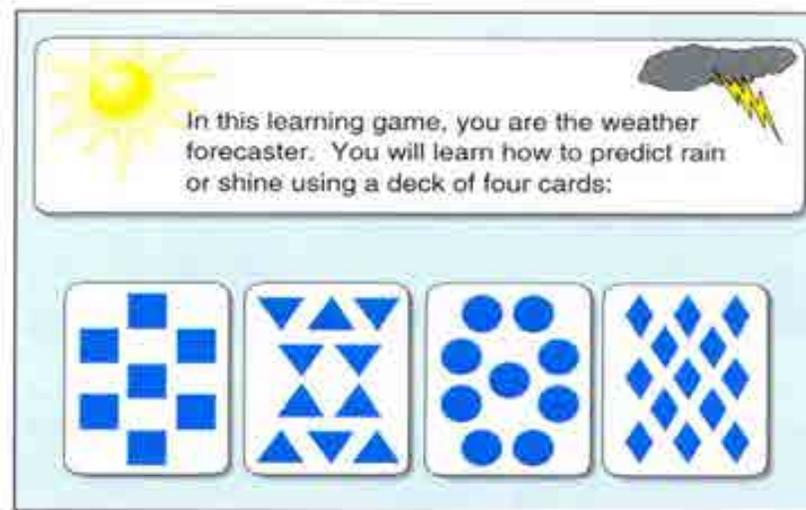
- 知覺/動作學習
- 條件學習(古典與工具)
- 圖形觸發作用
- 字幹填空
- 鏡像閱讀
- 認知技能

被保留的學習記憶能力HM作得到而自己卻不察覺也說不出來。

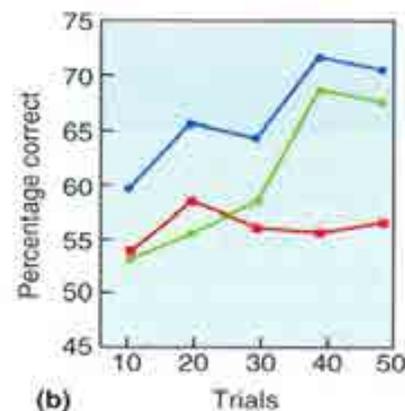
心理學家於是認為學習記憶可分兩大類：內隱的與外顯的。海馬只與外顯記憶有關。致於內隱學習記憶由不同的腦區負責。

基底核與內隱知識

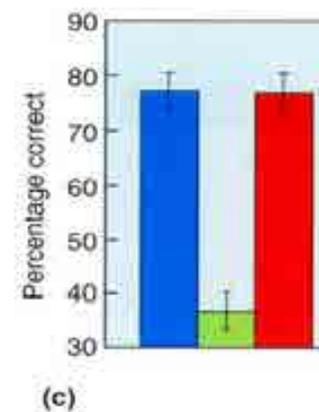
人類的基底核損壞也影響習慣的形成，其中包括認知習慣。多數人能夠綜合各種線索預測天氣好壞。這是一種內隱式的學習，只知其然而不知其所以然。氣象預測學習模擬此一情況：四張牌各自以不同的機率與晴、雨天聯結。每次出現一至三張，受試者需要說出該狀況下是出太陽或下雨。多數的受試都可以逐漸逼近正確的機率（包括顛葉受損之失憶症患者）。Parkinson's disease與Huntington Chorea的病人則沒有這個能力。相對的，他們可以記得剛剛出現的牌型，但是顛葉受損者則不行。



(a)



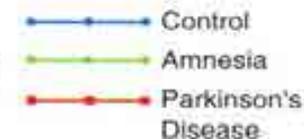
(b)



(c)

Figure 23.20

The performance of patients with amnesia and Parkinson's disease on two memory tasks.



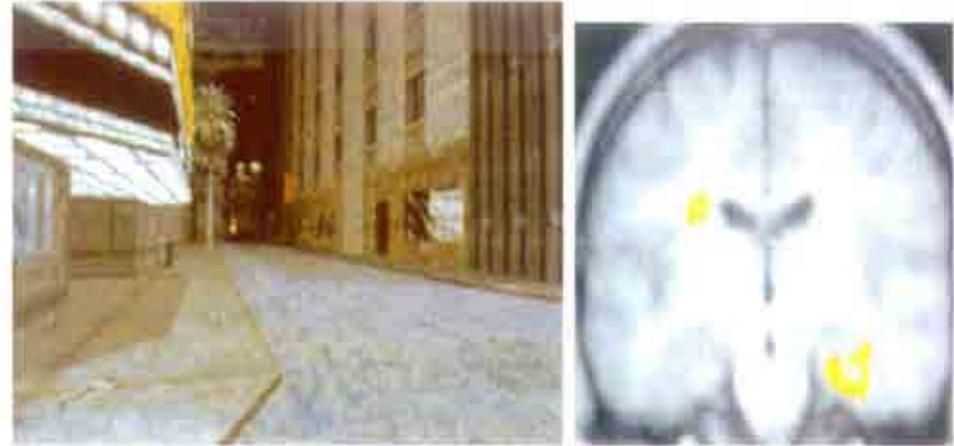
記憶與正常人的海馬

沒有海馬，學習記憶無法正常進行。那正常人在學習或記憶時，海馬是否會有神經活動？

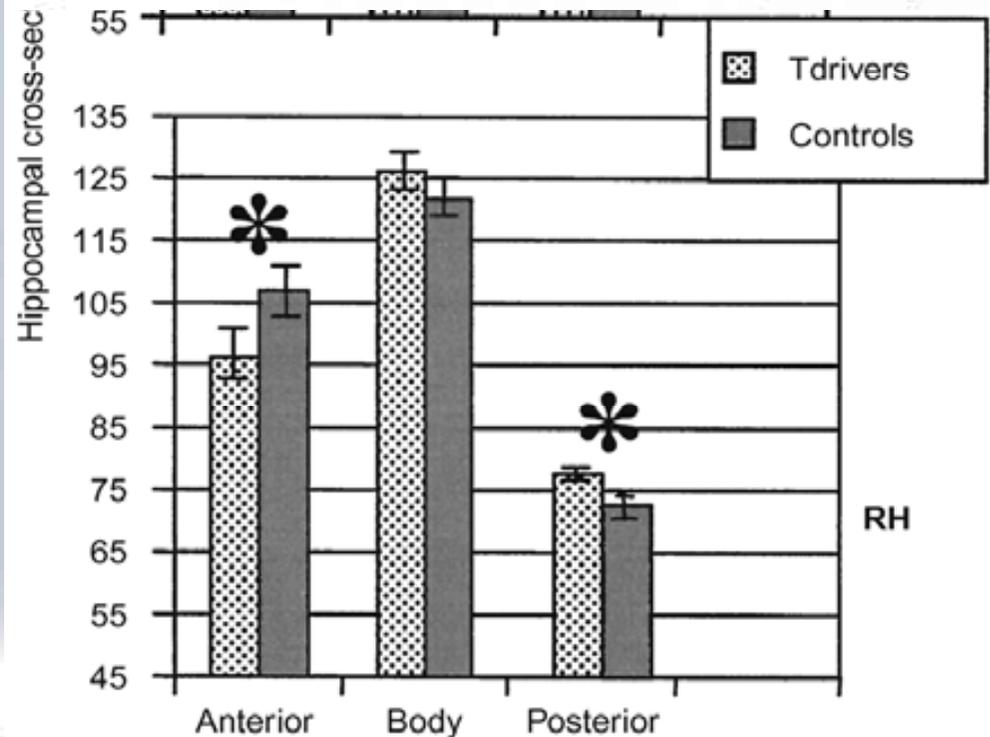
有研究顯示，倫敦計程車司機想像自己在市區開車時，右側海馬會有較高的活動。

而且司機海馬與常人有所差異。其海馬前方較正常人為小，但海馬後方正常人為大，後側海馬與空間記憶有關。

有趣的是，後側海馬增大，與開計程車的年資有關，通常越大的其年資就越久，而越少年資就越淺。



(a) (b)
Figure 23.16 Activity in the human brain related to spatial navigation.



長期記憶存在海馬？

順向失憶(anterograde amnesia)：在事故發生之後無法形成新的記憶。

逆溯失憶(retrograde amnesia)：遺忘事故發生前的經驗。逆溯失憶有遺忘梯度(retrograde amnesia gradient)。離開事件越近的記憶喪失越多。

在順向失憶症上，H. M.有正常的短期記憶(digit span)，但是對於新學會的事情無法形成長期記憶。在逆溯失憶症上，他忘記手術前數年的事情。且離開手術時間越近，他忘記越多。

逆溯遺忘梯度的出現顯示長期記憶不是永久存在海馬之中。目前的理論是認為長期記憶存在於處理感覺與運動訊息的區域。

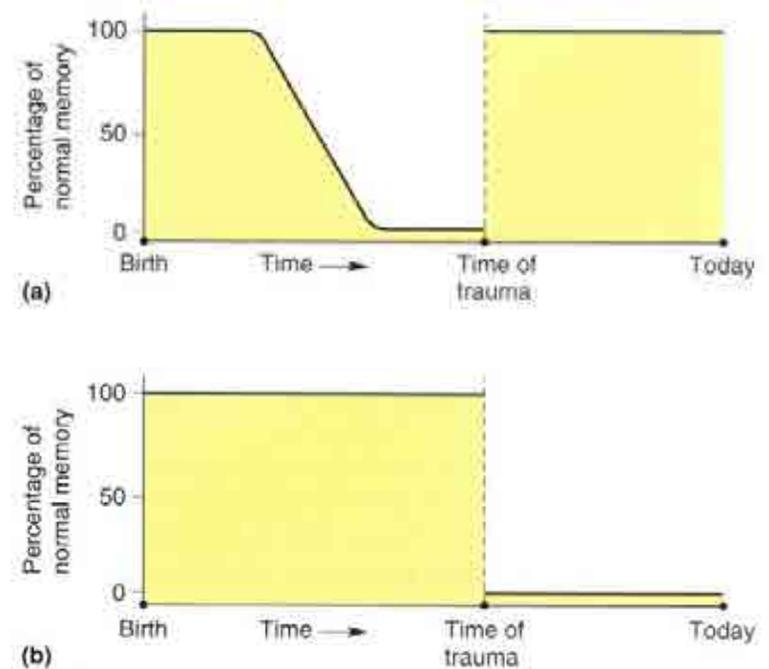
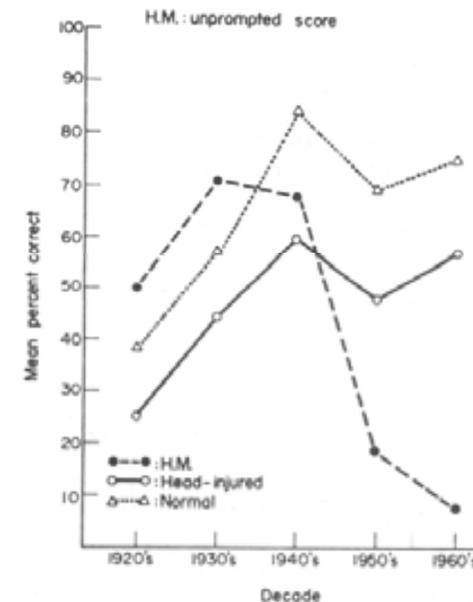


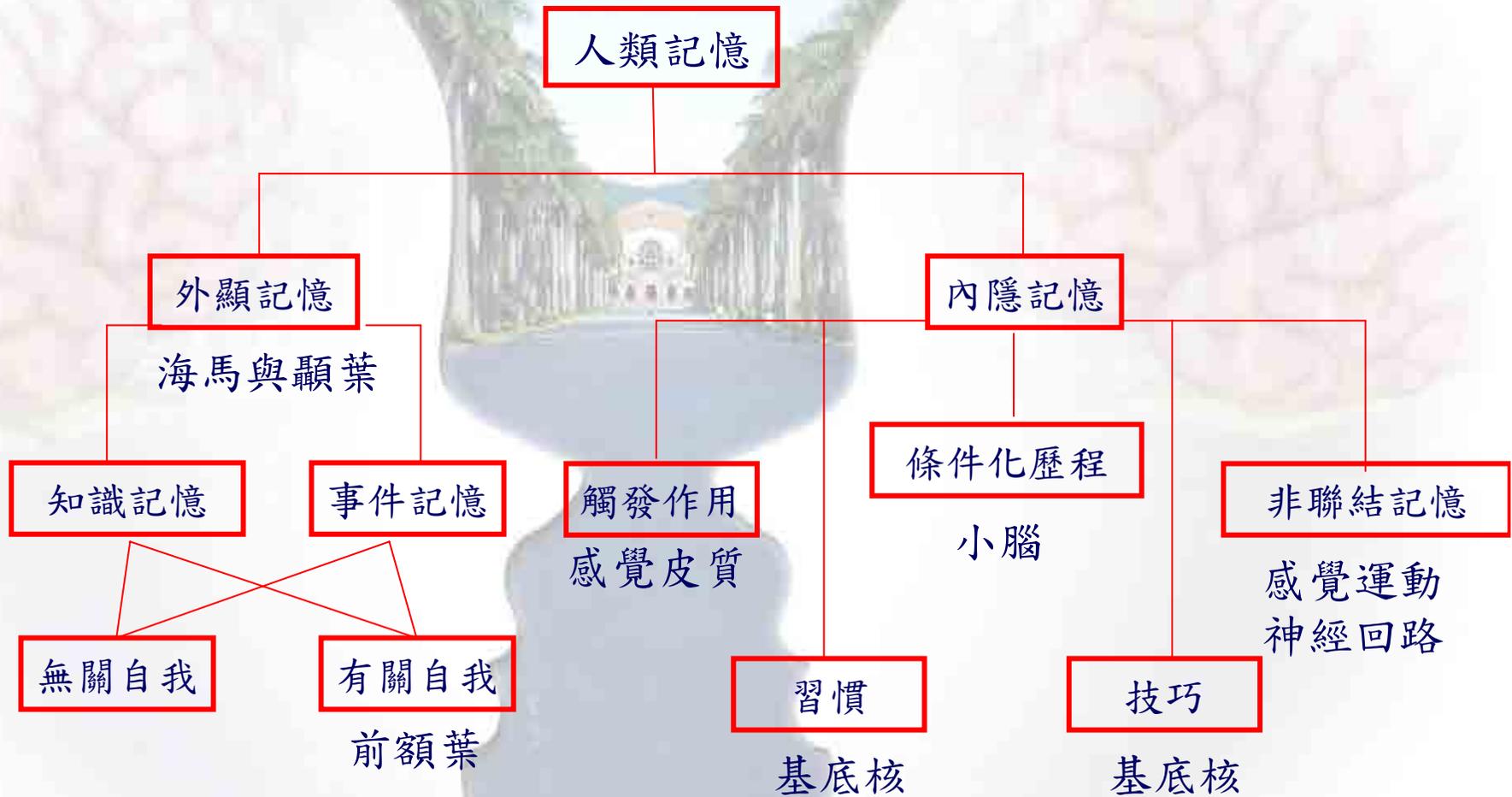
Figure 23.3

Amnesia produced by trauma to the brain.

Figure 1-11. Identification of faces of famous persons who had come into prominence in specific decades (1920-1969). Case H. M. performed as well as control subjects in recognizing faces from the premorbid period prior to his surgery in 1953 but was poor at recognizing faces that became known after that time. (From Marslen-Wilson & Teuber, 1975.)



人腦中的記憶系統



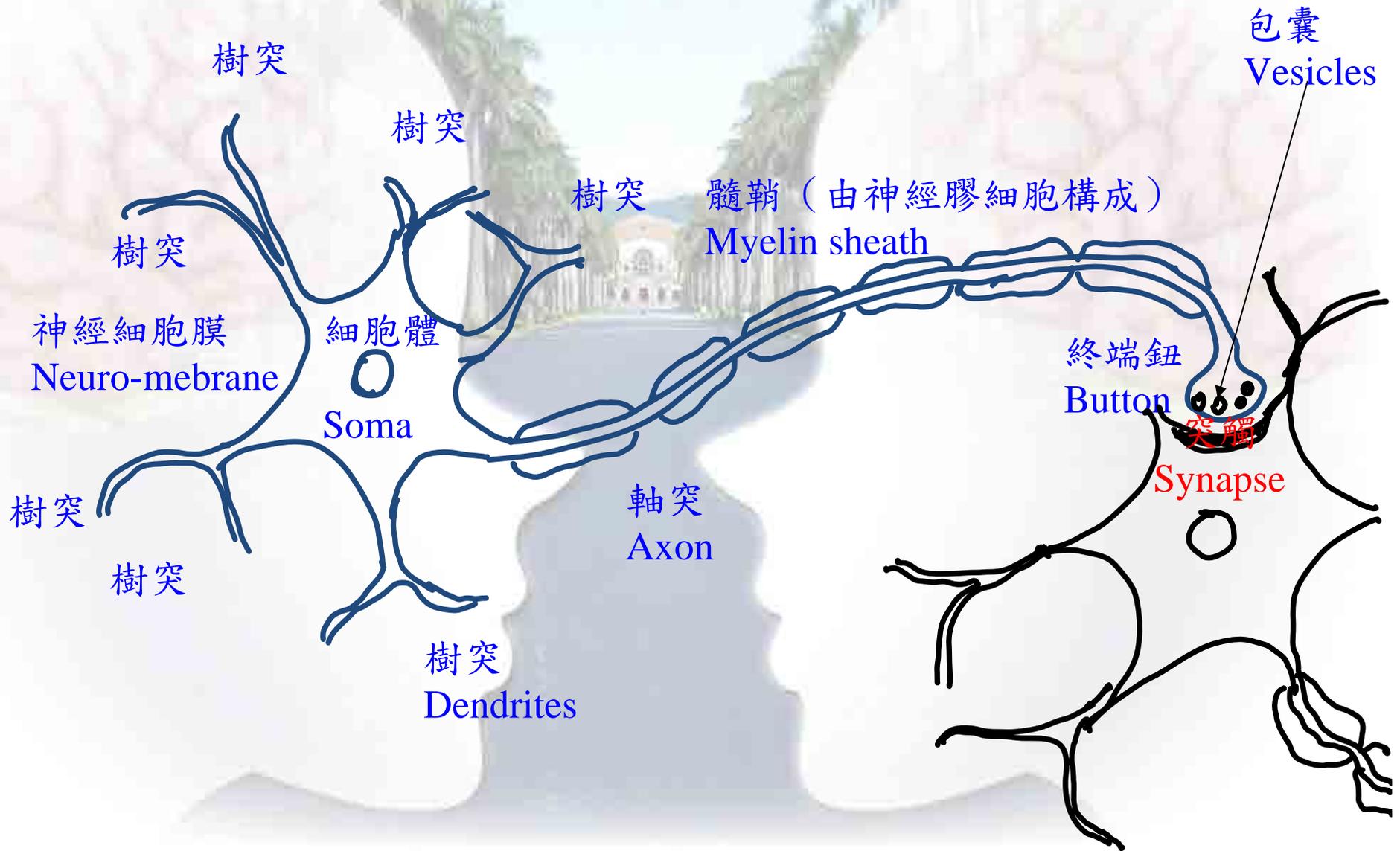
腦中記憶系統運作

- 腦中不只有一個區域涉及記憶：有許多結構均參與記憶。
- 依據心理學區分的記憶種類可以找到對應的神經結構群加以處理。
- 一個結構可以參與幾種不同的記憶。例如小腦同時在古典條件學習與感覺運動學習中扮演角色。
- 一項看似單純的學習作業事實上會在腦中激發一個涉及許多區域神經回路的活動。

大綱

- 學習記憶神經生物學的研究範疇
- 負責記憶的神經結構
- 紀錄學習經驗的神經機制
- 結論

神經細胞的細部結構



腦如何記錄學到的訊息

- Synaptic plasticity: 一百多年前，西班牙神經解剖學家Cajal認為學習所導致的變化發生在神經與神經相接的突觸。
- Fire together, wire together: Hebb認為當神經有共同活動發生時，彼此的聯繫就會加強。

Santiago Ramon y Cajal



1852-1934

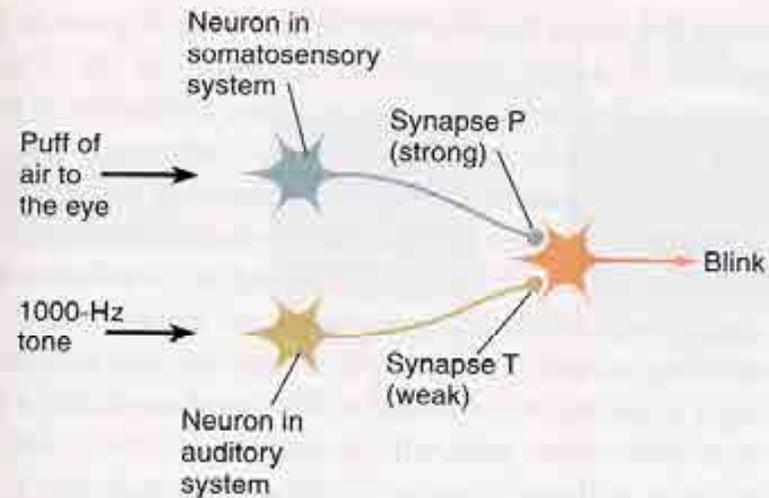
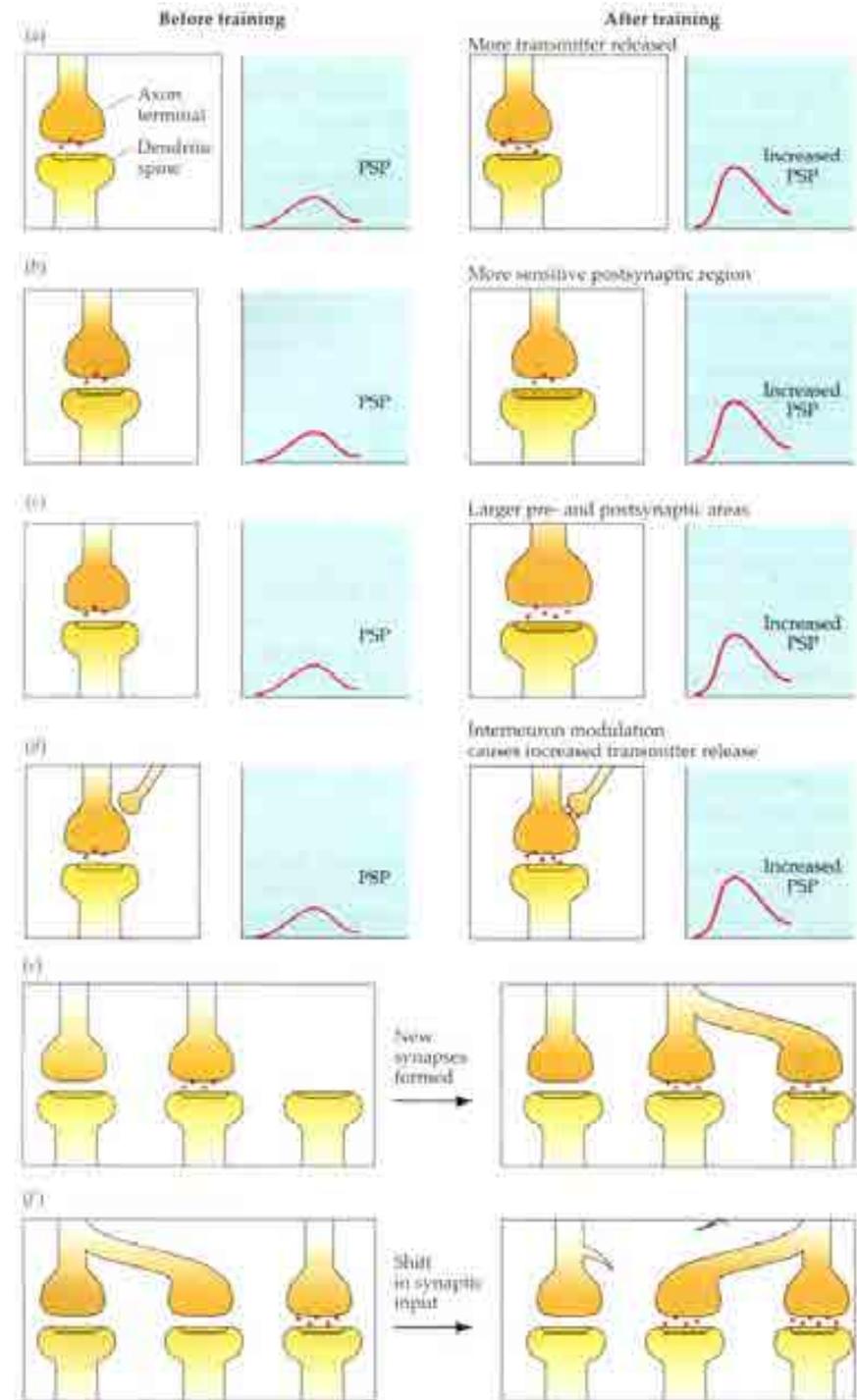


Figure 14.1

A simple neural model of classical conditioning. When the 1000-Hz tone is presented just before the puff of air to the eye, synapse T is strengthened.

學習所可能導致的 神經突觸變化

- 神經傳導素分泌增加
- 神經傳導素受體數目增加
- 神經突觸的active zone面積變大
- 其他中界神經元介促進神經傳導
- 新突觸生成或神經末稍分枝增多
- 神經末稍聯結的改變

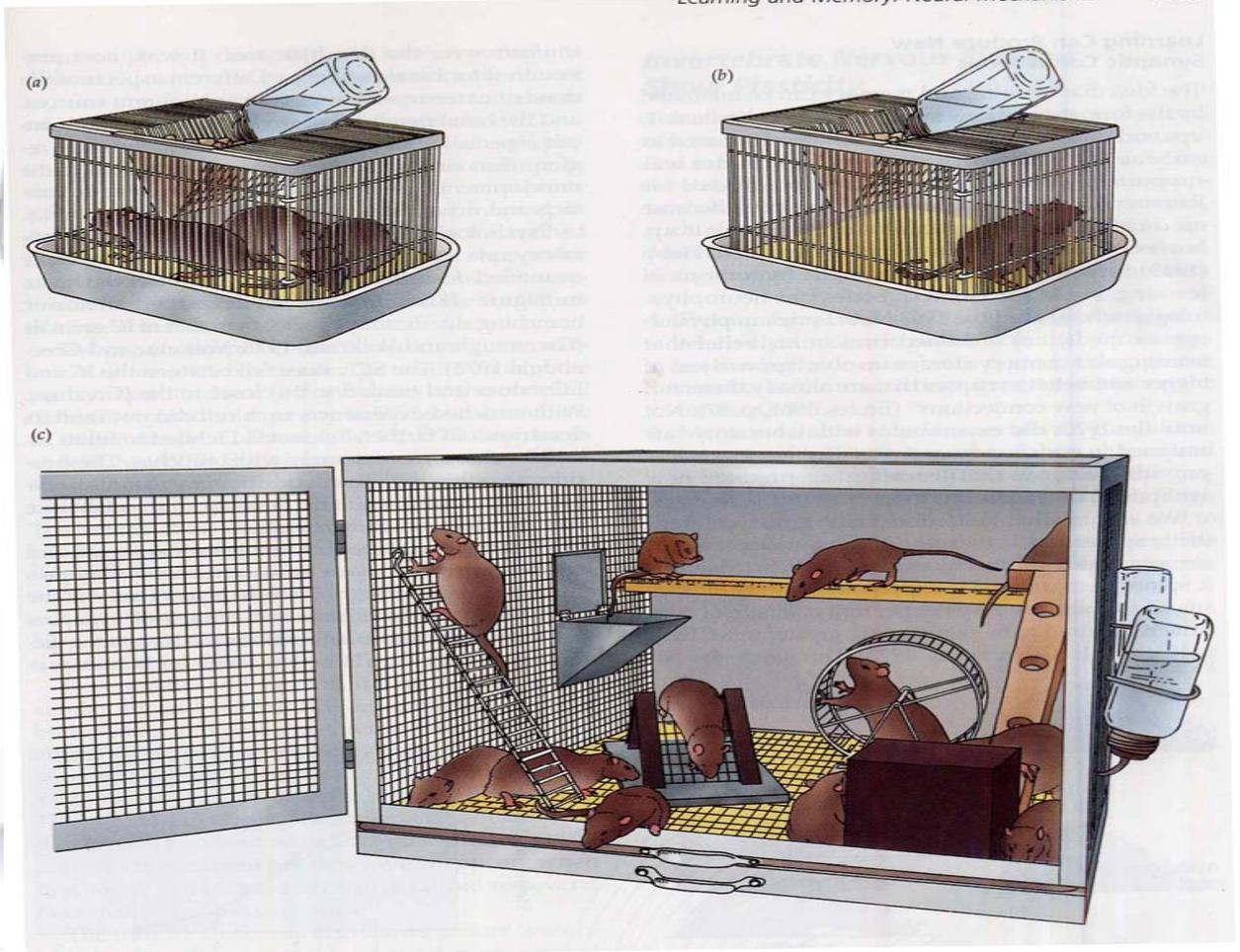


如何尋找記錄學習經驗的神經突觸變化

- 對乾淨的神經系統施以豐富的學習經驗。例子：the effects of enriched environment。
- 在複雜的神經系統中研究一項簡單的學習。例子：classical fear conditioning。
- 在複雜神經系統中尋找類似學習的神經現象作為理解記憶神經機制的基礎。然後將所得的結果在真實的學習現象測試。例子：LTP and spatial memory。
- 在自然情況下，找到一個影響記憶的因子，追蹤它在腦中的機制。例子：epinephrine enhancement of memory。

經驗可改變腦部結構與功能

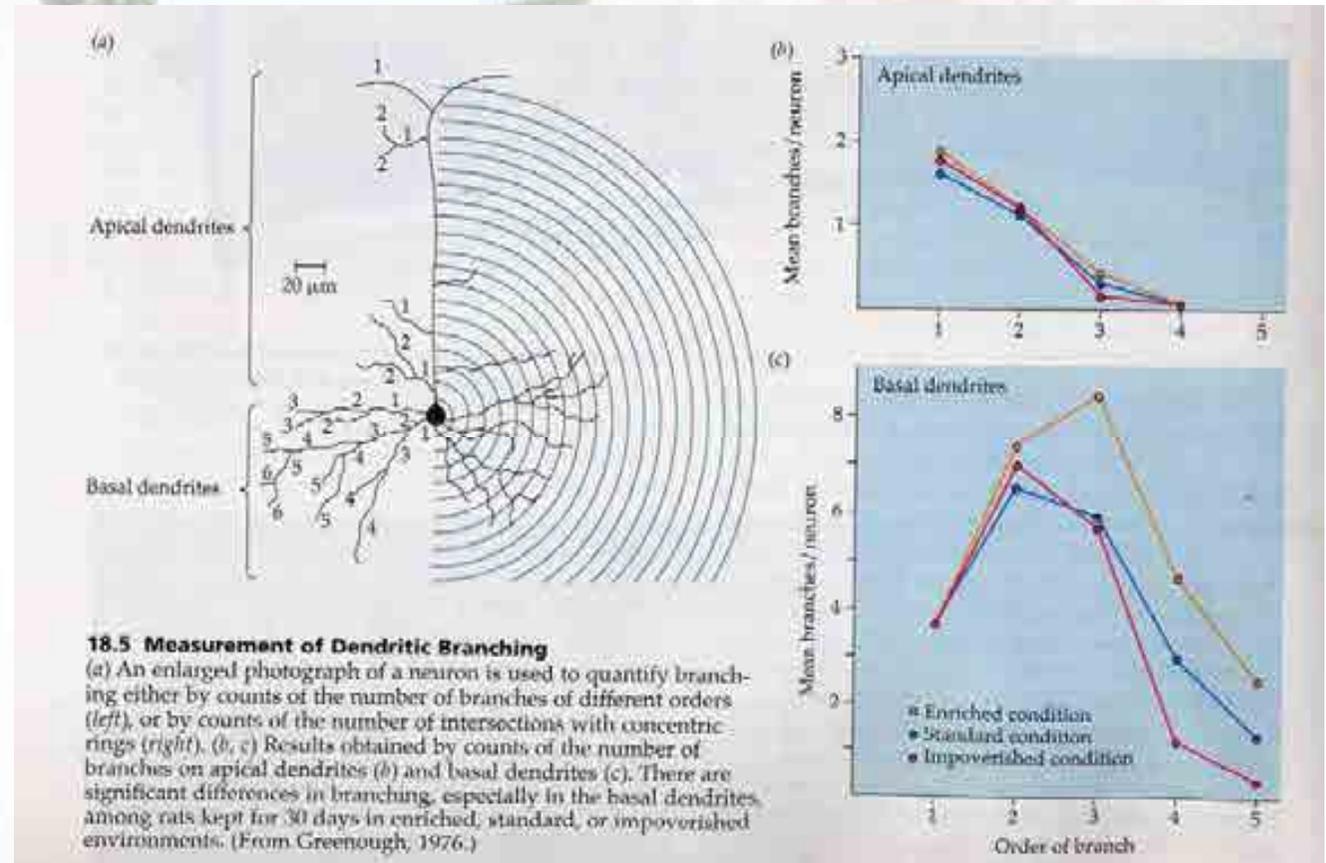
- 心理學家Rosenzweig在60年代率領UC Berkeley的團隊：
- 將同一窩剛斷奶老鼠養在三種不同環境：
 - 優渥環境
 - 社會環境
 - 獨立環境
- 三個月後觀察其大腦皮層產生何種解剖與生化變化。



充裕環境能改變神經結構與活動

實驗結果顯示許多神經指標在充裕生長環境中會發生明顯變化：

- 皮質重量厚度
- AchE酵素含量活性
- 蛋白質合成速率
- 神經膠細胞的數量
- 神經細胞樹突分枝變得繁複
- 樹突脊與突觸增加
- 腦部血管的增生
- 老鼠變得較聰明。



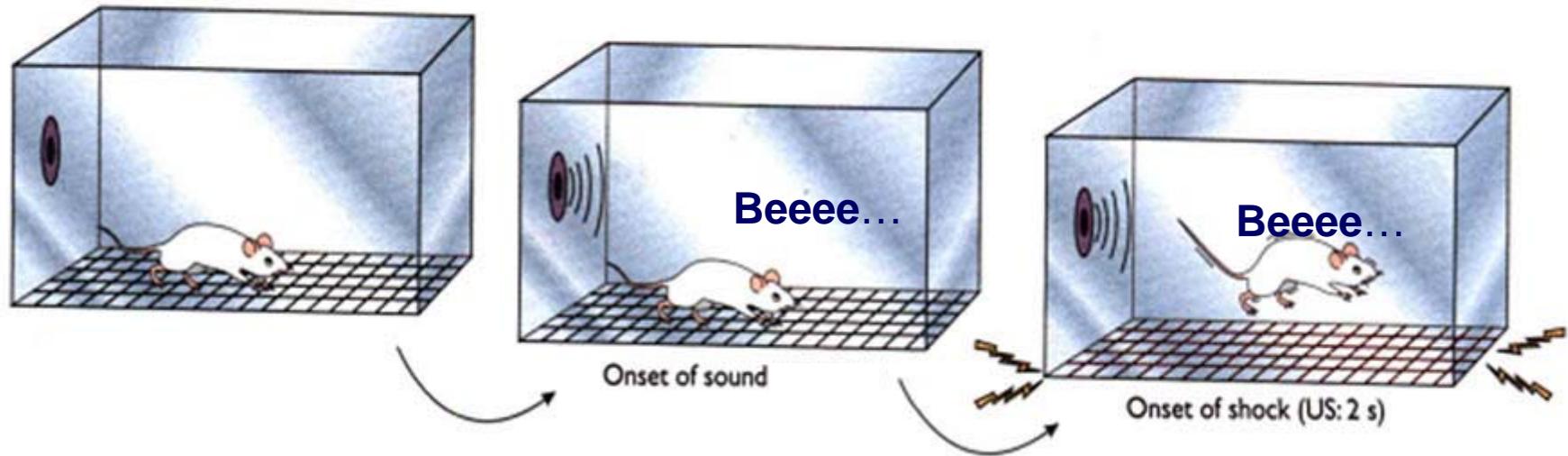
- 短時間的學習也能導致皮質突觸數目的上升，成年老鼠也有效。
- 心智歷練足以改變生物的硬體結構與功能的。心影響腦。

如何尋找記錄學習經驗的神經突觸變化

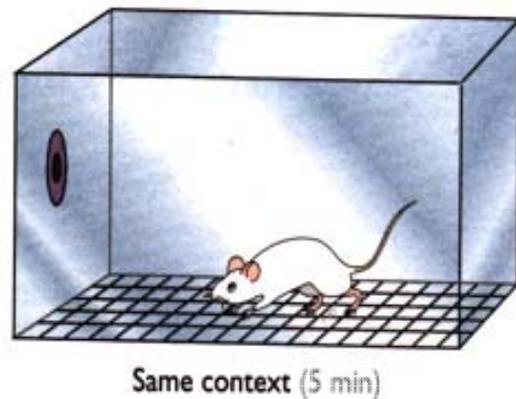
- 對乾淨的神經系統施以豐富的學習經驗。例子：the effects of enriched environment。
- 在複雜的神經系統中研究一項簡單的學習。例子：classical conditioning of eye blink。
- 在複雜神經系統中尋找類似學習的神經現象作為理解記憶神經機制的基礎。然後將所得的結果在生物體上複雜的學習測試。例子：LTP and spatial memory。
- 在自然情況下，找到一個影響記憶的因子，追蹤它在腦中的機制。

Pavlovian conditioning: Model of fear memory

TRAINING



Contextual Conditioning

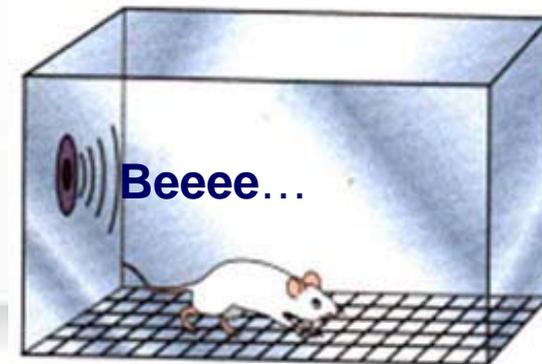


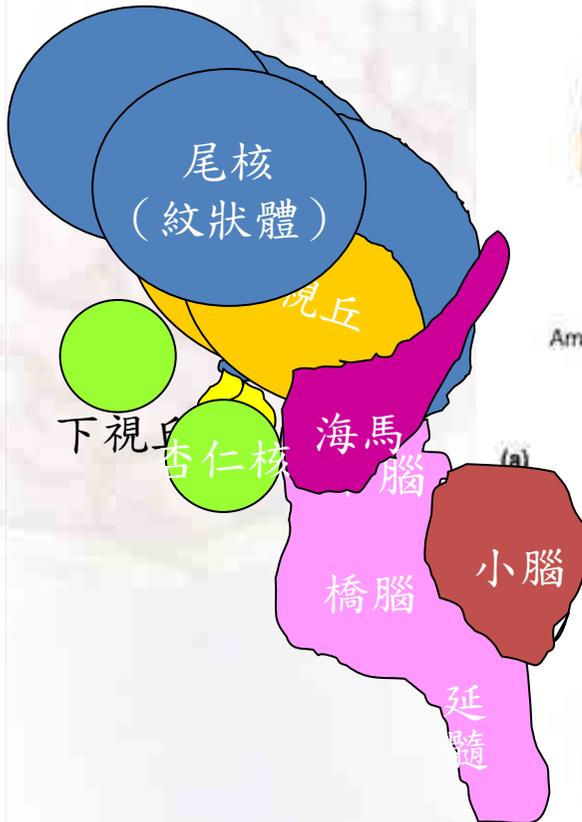
(24hr later)

TESTING

- heart rate →
- urination →
- defecation →
- freezing →
- blood pressure →

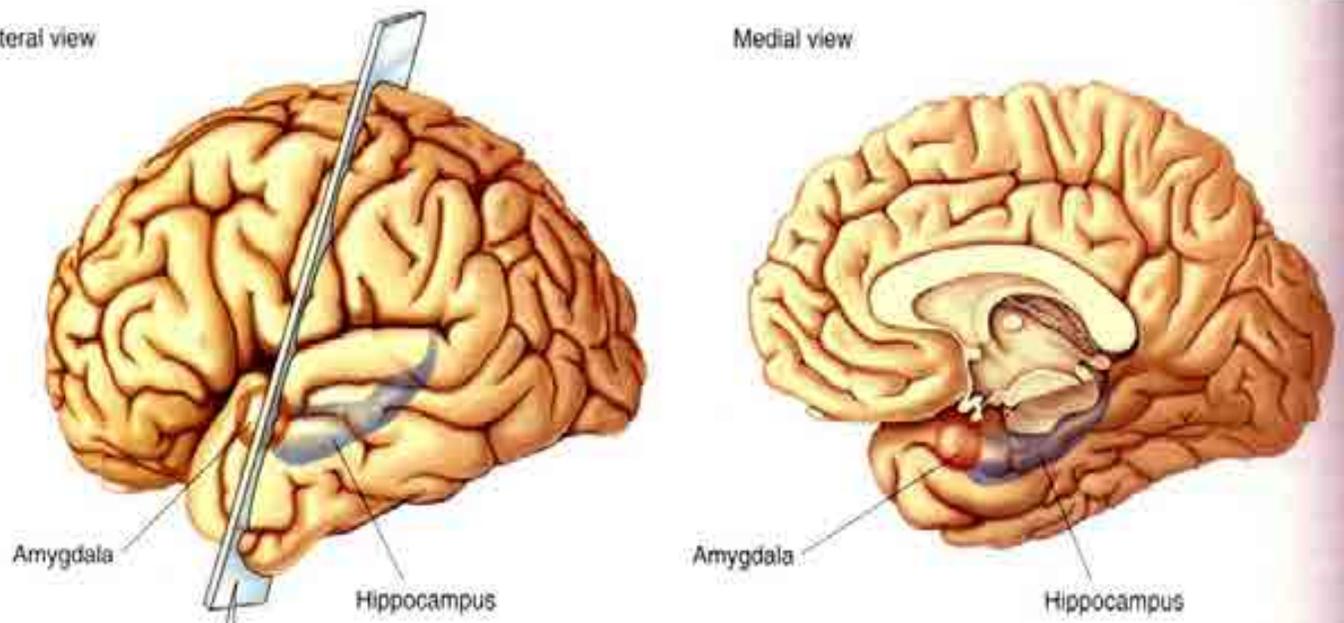
Cue Conditioning



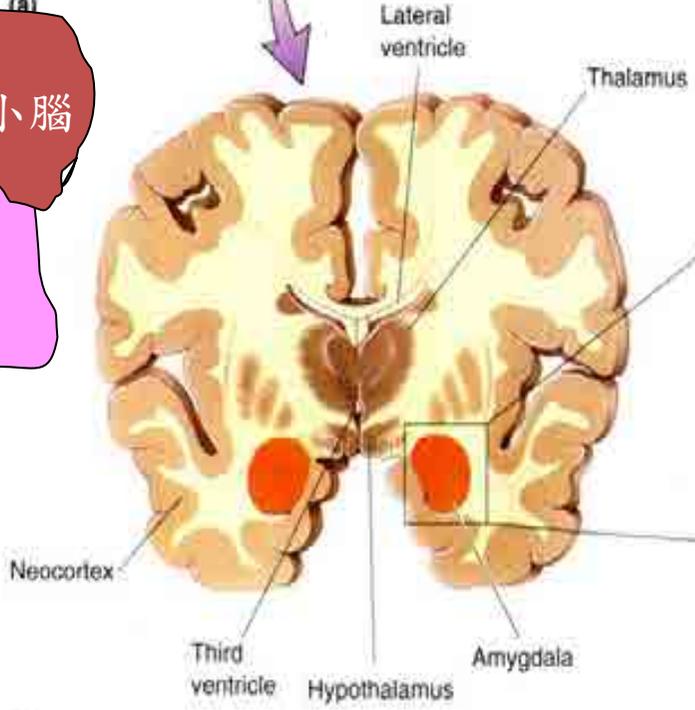


Lateral view

Medial view



(a)



(b)

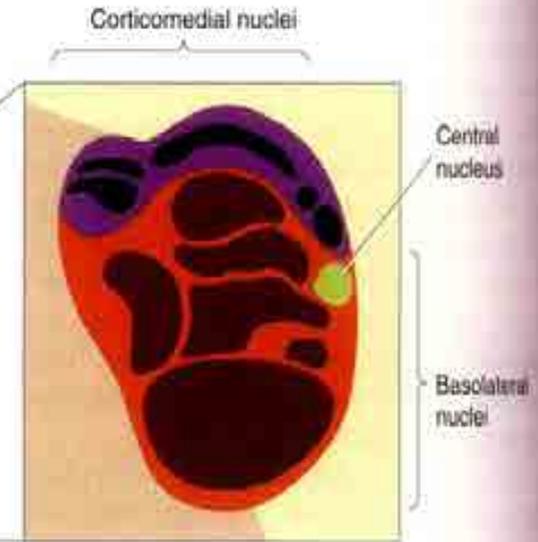


Figure 18.5
A cross section of the amygdala.

恐懼條件學習

一個中性刺激與一個嫌惡性刺激相伴發生，中性刺激會引起恐懼反映。
 這種學習很容易產生。
 學會以後可以維持長久。

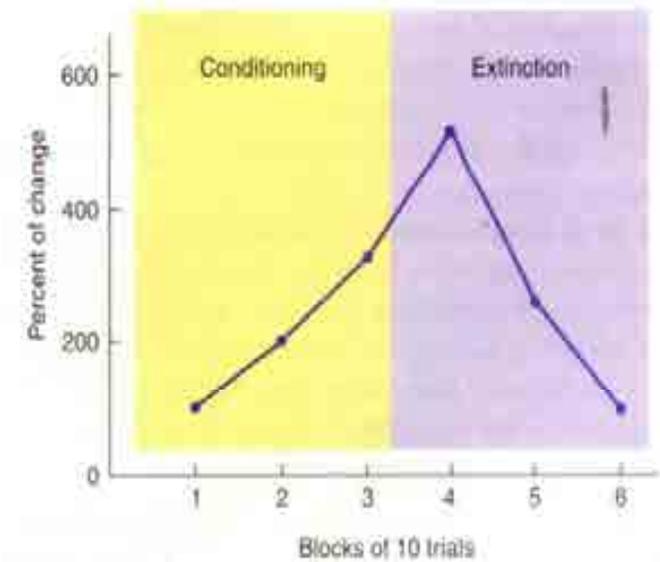
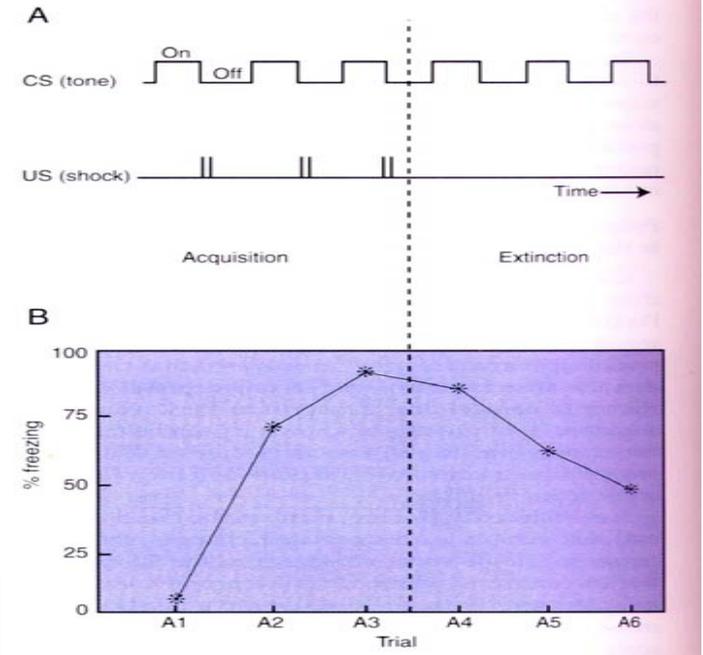
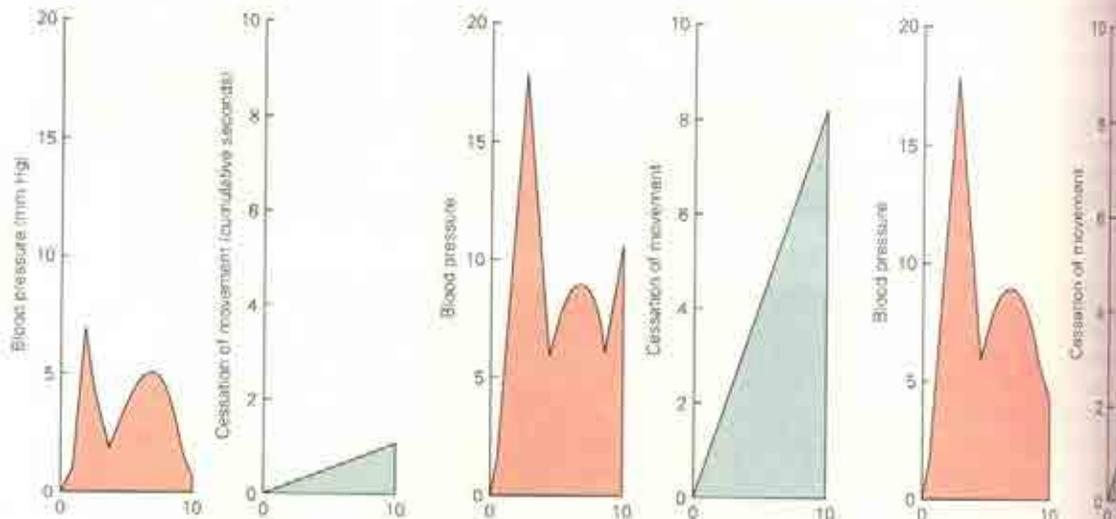
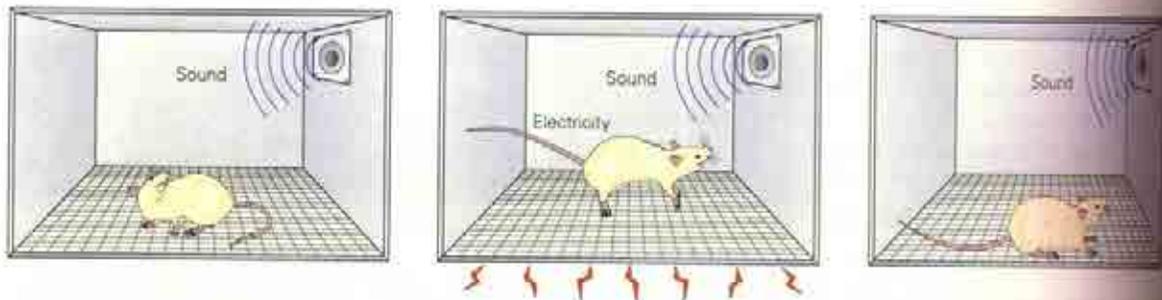
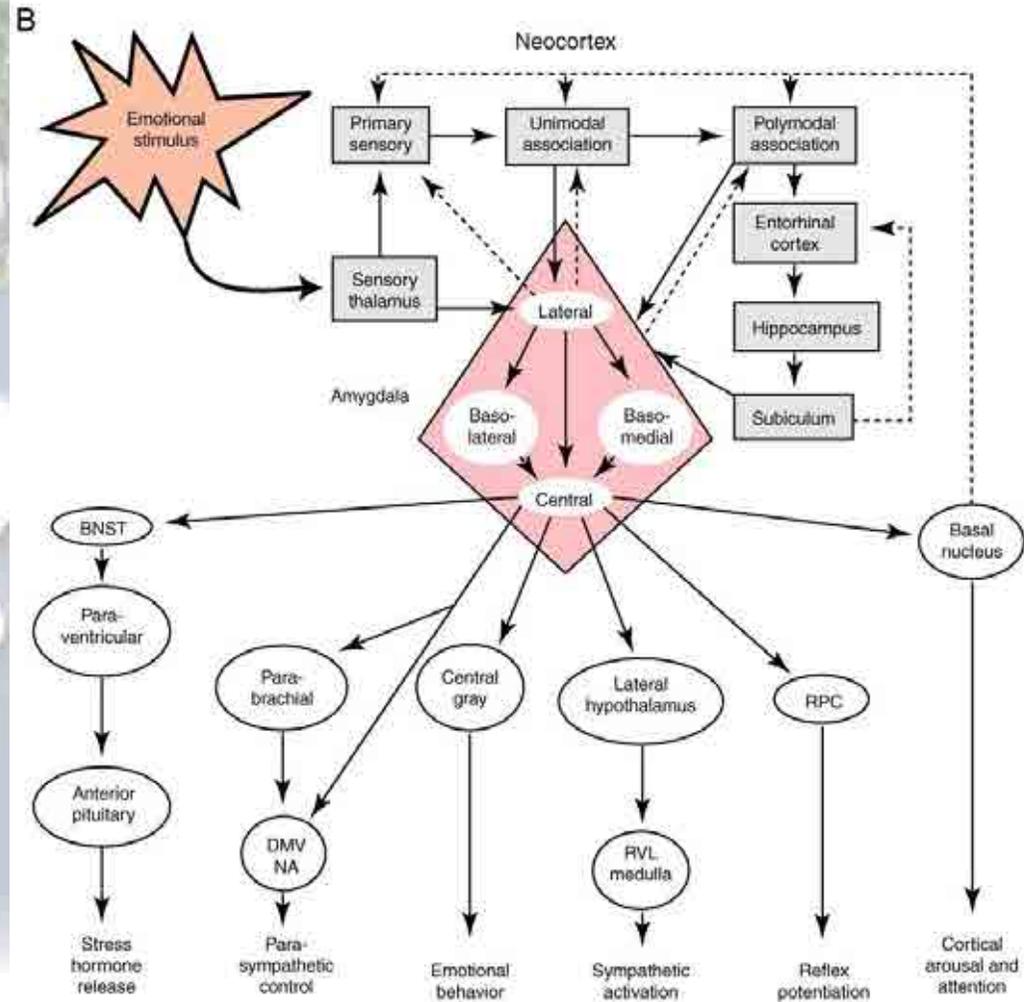
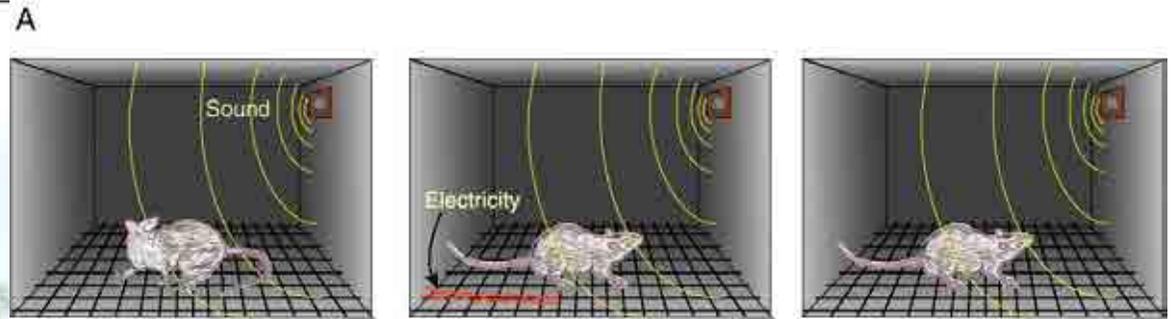


Figure 14.35

Change in rate of firing of neurons in the lateral amygdala in response to the tone, relative to baseline levels.
 (Adapted from Quirk, G. J., Repp, J. C., and LeDoux, J. E. *Neuron*, 1995, 15, 1029-1039.)

恐懼條件學習 與杏仁核

- 破壞杏仁核恐懼條件學習無法進行。
- 杏仁核接受CS與US，兩種訊息可能在杏仁核內產生連結。
- 杏仁核透過其神經輸出可以產生許多恐懼反應。

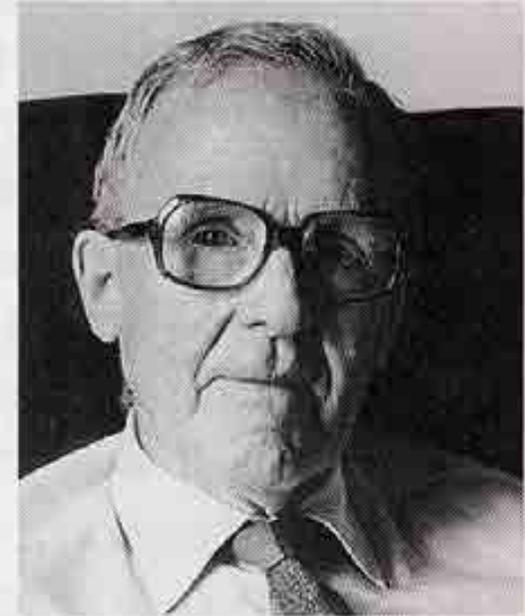


如何尋找記錄學習經驗的神經突觸變化

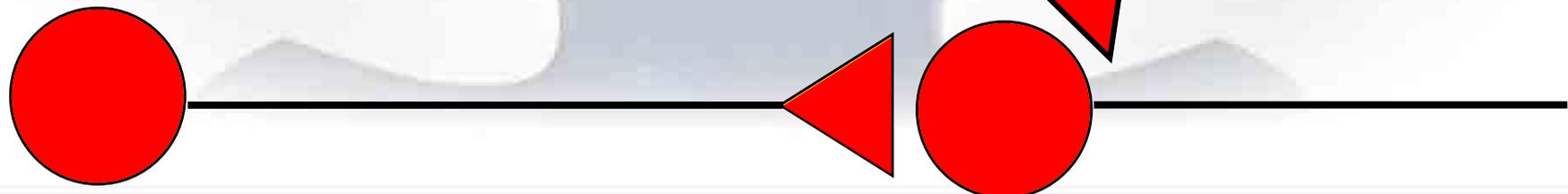
- 對乾淨的神經系統施以豐富的學習經驗。例子：the effects of enriched environment。
- 在複雜的神經系統中研究一項簡單的學習。例子：classical conditioning of eye blink。
- 在複雜神經系統中尋找類似學習的神經現象作為理解記憶神經機制的基礎。然後將所得的結果在生物體上複雜的學習測試。例子：LTP and spatial memory。
- 在自然情況下，找到一個影響記憶的因子，追蹤它在腦中的機制。

海伯法則 (Hebbian Rule)

- 聯結論指出事件形成聯結的一個重要原則是兩件事的出現具有接近性(Temporal Contiguity)。
- 加拿大心理學家 Hebb 在 Organization of Behavior 一書中提出突觸變化的原因是在於突觸前後兩個神經若同時產生興奮，導致弱突觸變成成強突觸。
 - 如果神經元B接受神經元A的輸入，每當A有輸入活動，B正好也產生活動，這種同步興奮會導致AB之間的聯結增強。以後只要A有輸入，B就一定反應。
- 海馬長效增益作用(long-term potentiation) 證實 activity coincidence 導致聯結增強。



Donald O. Hebb
(1904–1985)



海馬的長效增益作用

Bliss與Lomo在1973年發現對穿透神經施予一連串高頻刺激(100 Hz, 30 s)後，齒狀回的細胞對以後同樣強度的刺激會產生較強烈的反應，且可以長時間維持。這個現象後被稱為稱為長效增益作用(long-term potentiation)。

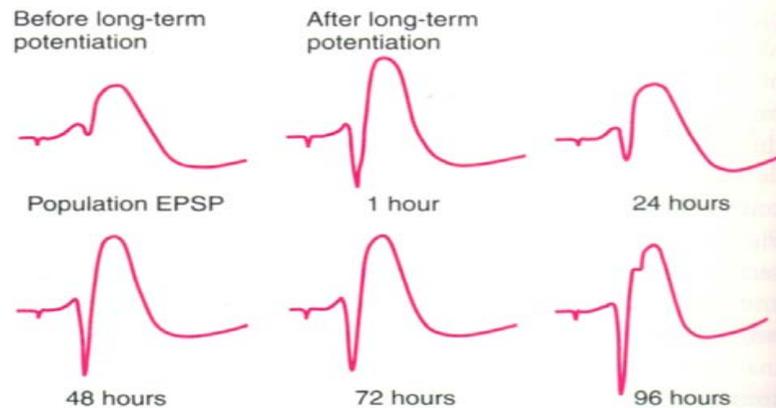


Figure 14.6

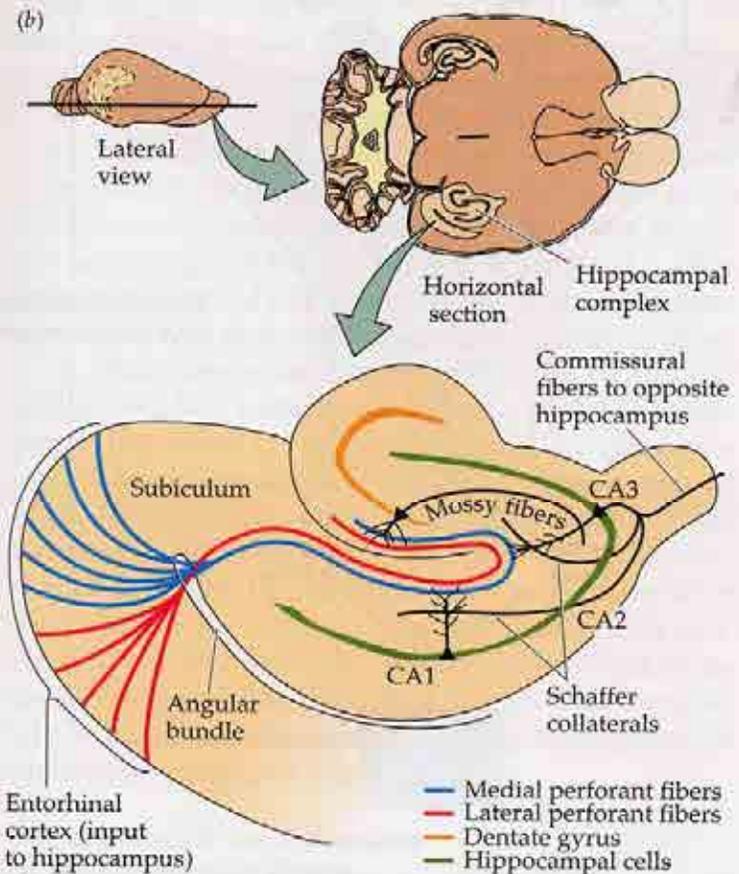
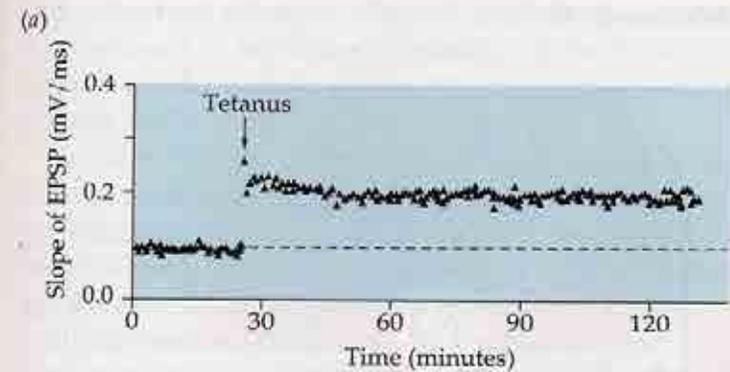
Population EPSPs recorded from the dentate gyrus before and after electrical stimulation that led to long-term potentiation. (From Berger, T. W. *Science*, 1984, 224, 627-630. Copyright 1984 by the American Association for the Advancement of Science.)



Timothy Bliss



Terje Lomo

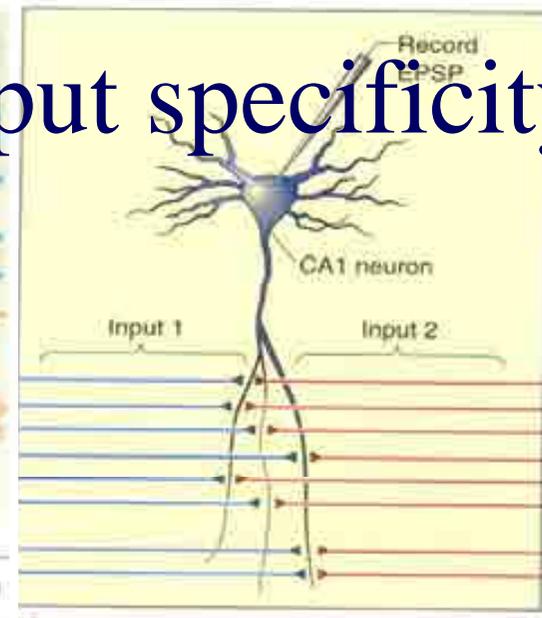


18.7 Long-term Potentiation (LTP) in the Hippocampus

(a) An example of LTP. A 30-second tetanic stimulation of the entorhinal cortex leads to a long-term increase in the slope of the EPSP.

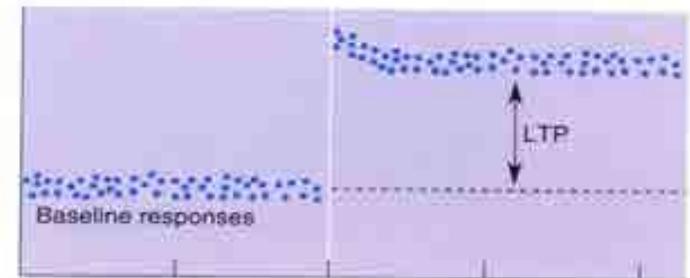
長效增益與輸入專一性(input specificity)

CA₁之pyramidal cells的apical dendrites具有兩個不同的輸入，一個是Schaffer collateral，另一個是commissural fibers。如果只在Sch col.給予高頻刺激，則以後只有它的測試會顯出LTP，而com. fibers完全沒有接受高頻刺激的，在測適時不會產生LTP。這樣的結果顯示LTP對於輸入的神經具有專一性。一如學習時沒有練習的材料就不會有好的記憶一般。



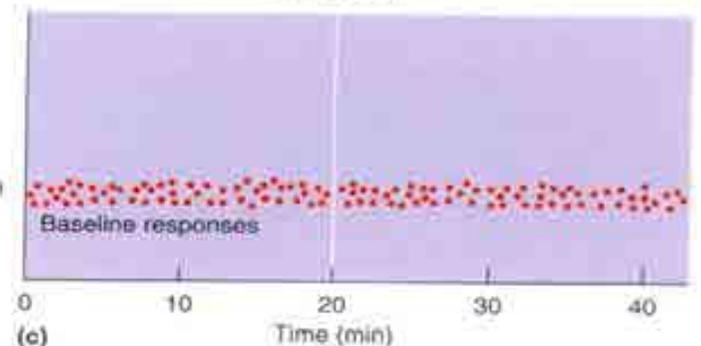
(a)

EPSP magnitude in response to test stimulation of input 1



(b)

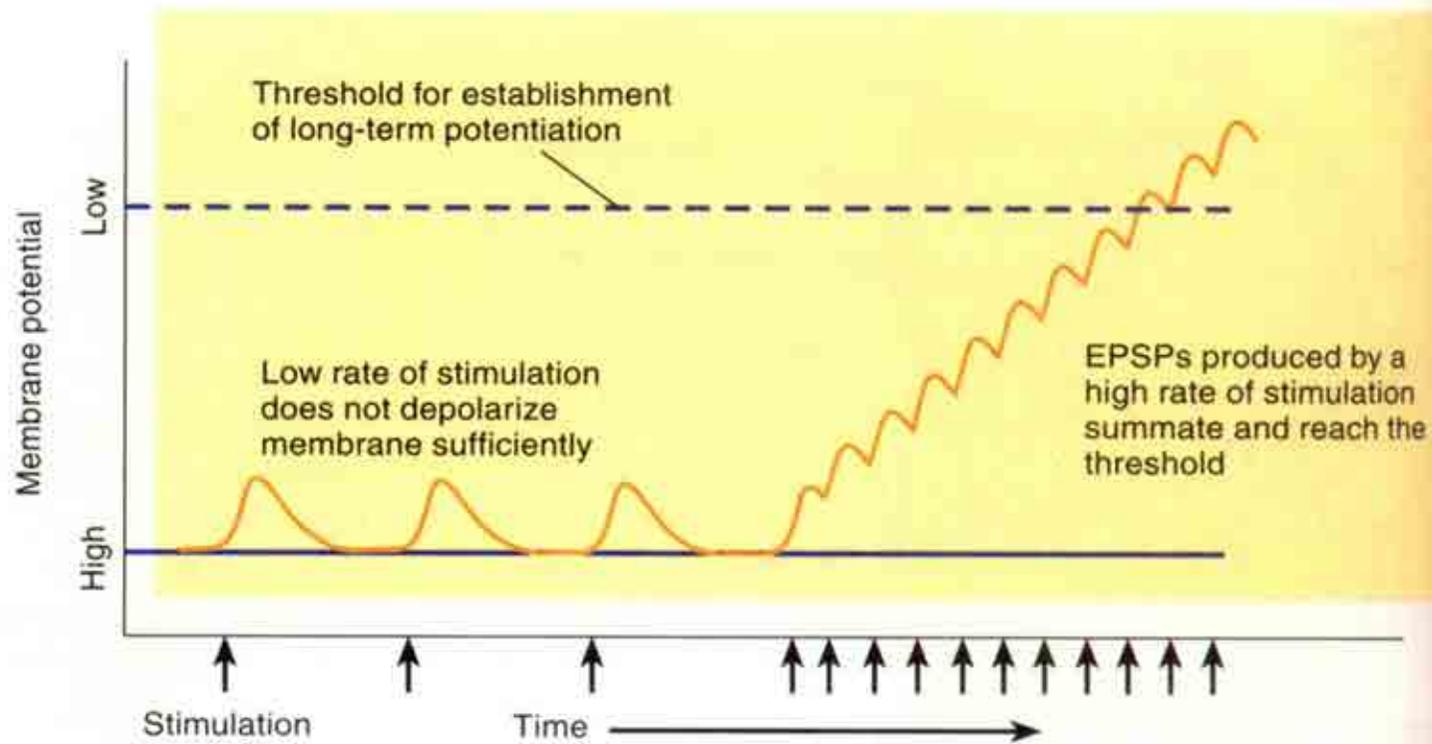
EPSP magnitude in response to test stimulation of input 2



(c)

Figure 24.18 Long-term potentiation in CA1.

效果累加性



連續給予低頻低強度的刺激不會產生LTP。但是如果能夠將刺激的強度與頻率提高，則很快會產生LTP。而且LTP的效果有累加的作用。高頻刺激的次數越多，效果越大，也越持久。有如學習具有練習效果一般。高頻或強烈刺激的必要性顯示出突觸前後神經細胞的興奮扮演關鍵的角色。

長效增益作用具有聯結性

長效增益作用具有聯結性。一個弱的輸入給予高頻刺激不會產生LTP；一個強的輸入給予高頻刺激會產生LTP。但是如果一個弱的刺激與一個強的刺激同實施與高頻刺激，則這個弱的刺激便可以產生LTP。這種LTP的的產生謂之聯結性LTP。或者兩個原本各自不足以興奮突觸後神經的刺激一起出現，足以興奮突觸後神經，同時造成LTP，以後任何一個刺激出現皆可以興奮突觸後神經，如同玫瑰的香氣與形狀。所以，聯結性LTP的存在可以使刺激相互聯絡，形成一個共同的cell assembly。

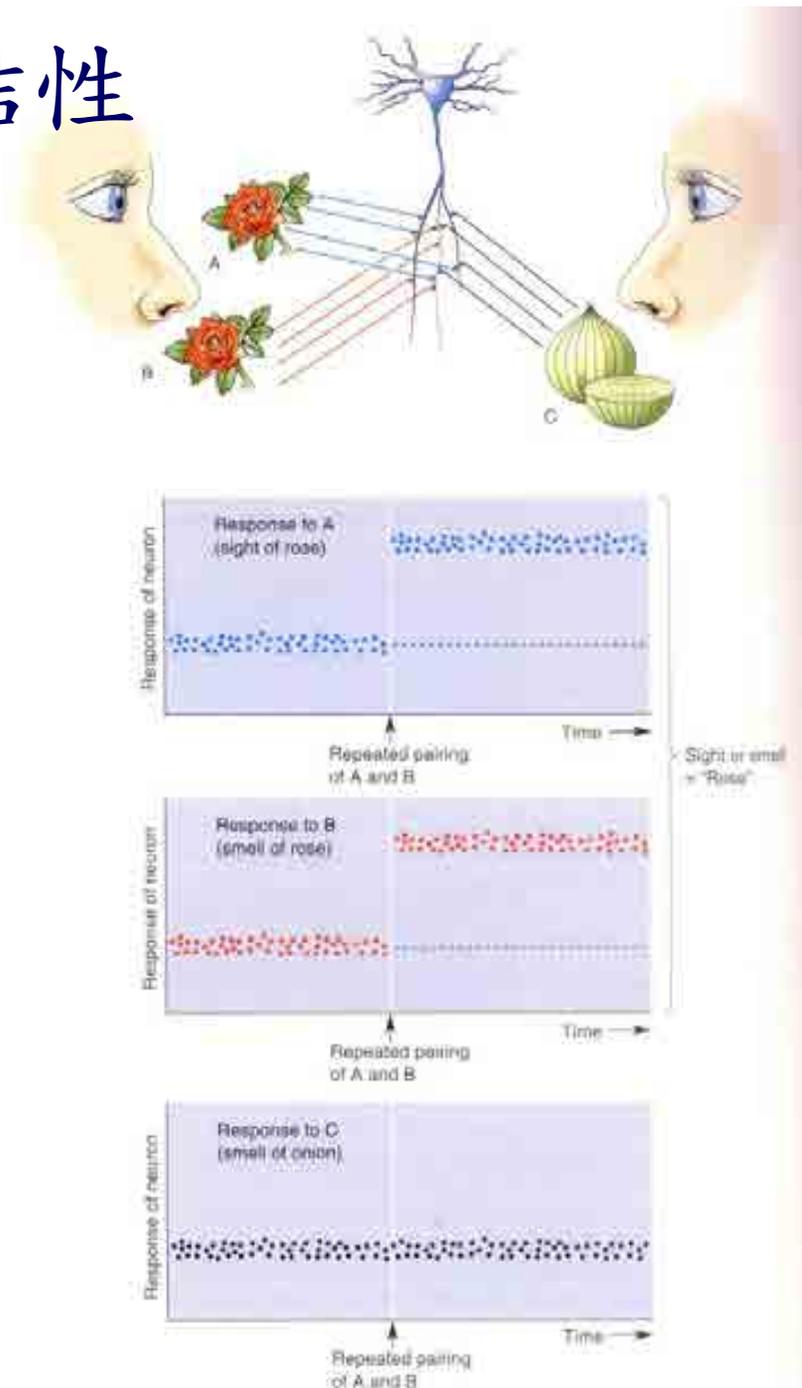
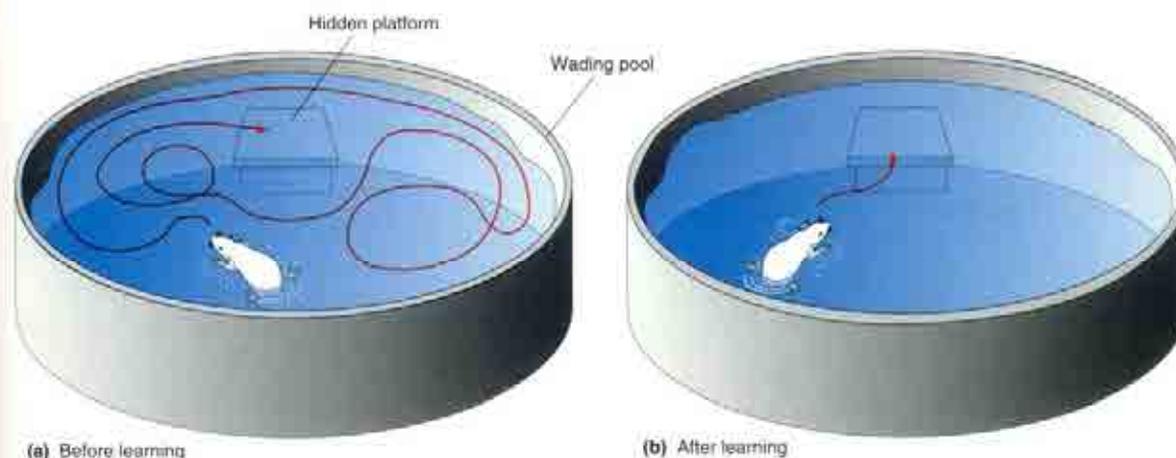


Figure 24.19
A rose is a rose, but it is not an onion.

Morris Water Maze and Cheese Board Test

當長效增益或長效壓抑作用的細胞與分子機制日益明瞭後，進一步的工作便是將這現象的一些機制在行為層面加以測試。如果長效可塑性是學習與記憶的細胞機制，則操弄這些機制將影響到學海馬有關的記憶。譬如：LTP的形成需要NMDA受體活化，則阻斷NMDA受體應可同時阻斷LTP與空間或關係記憶。莫氏水迷津與乳酪板測驗是常用的作業。



(a) Before learning
Figure 24.25
The Morris water maze.

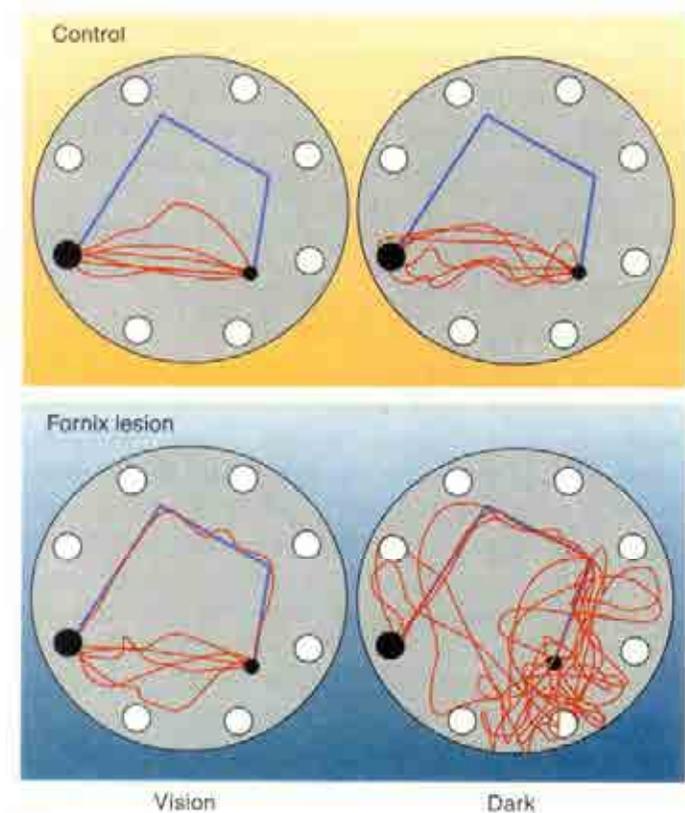


Figure 15.18

The experiment by Whishaw and Gorny (1999). Rats followed the odor trail provided by the string (blue line) to a piece of food and then went back to the hole leading to the home cage. Animals with fornix lesions could not go directly back to the hole in the dark; they apparently were not able to keep track of their location and calculate the fastest path back to the home-cage hole. (Adapted from Whishaw, I. G., and Gorny, B. *Journal of Neuroscience*, 1999, 19, 4662-4673.)

如何尋找紀錄學習經驗的神經突觸變化

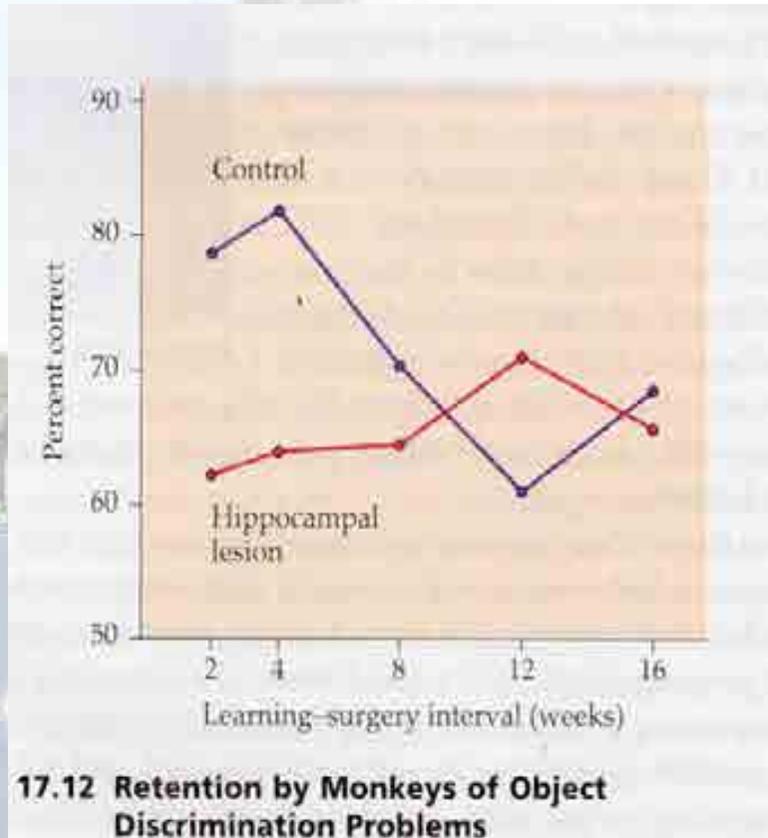
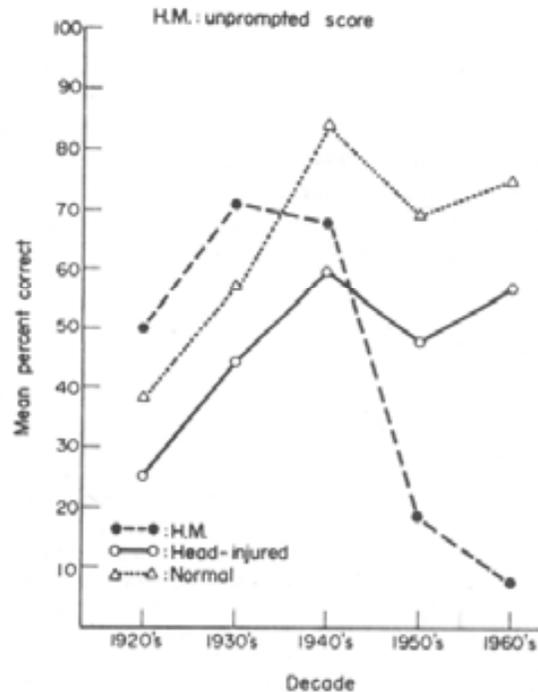
- 對乾淨的神經系統施以豐富的學習經驗。例子：the effects of enriched environment。
- 在複雜的神經系統中研究一項簡單的學習。例子：classical conditioning of eye blink。
- 在複雜神經系統中尋找類似學習的神經現象作為理解記憶神經機制的基礎。然後將所得的結果在生物體上複雜的學習測試。例子：LTP and spatial memory。
- 在自然情況下，找到一個影響記憶的因子，追蹤它在腦中的機制。

與記憶有關的神經化學物質

- 神經傳導素：
 - 乙醯膽鹼、正腎上腺素、多巴胺、血清素、麩氨酸、GABA、neuropeptides
- 激素：
 - 腎上腺素、抗利尿激素、腎上腺皮質素、ACTH、CRF
- 神經細胞內各式生化變化
 - PKA、CamKII、PKC、MAPK、CREB、…etc.
- 神經生長因子
- 這些物質不是專為形成記憶設計，還賦有其他作用。
- 各式記憶專屬生物標示(biological marker)還在蒐尋中。

H. M. 手術後產生嚴重的失憶症

Figure 1-11. Identification of faces of famous persons who had come into prominence in specific decades (1920-1969). Case H. M. performed as well as control subjects in recognizing faces from the premorbid period prior to his surgery in 1953 but was poor at recognizing faces that became known after that time. (From Marslen-Wilson & Teuber, 1975.)



在逆溯失憶症上，他忘記手術前數年的事情。根據幾個類似病人的表現，Brenda Milner認為是海馬被切除所造成的影響。後來Squire於猴子身上重複此一手術，發現去掉海馬確實造成逆素行遺忘症。猴子忘掉四周前學的視覺區變作業，但不影響八週前學的作業。故記憶形成後一段時間就不受腦生的干擾。

電擊治療(ECT) 會造成長遠的回溯性遺忘

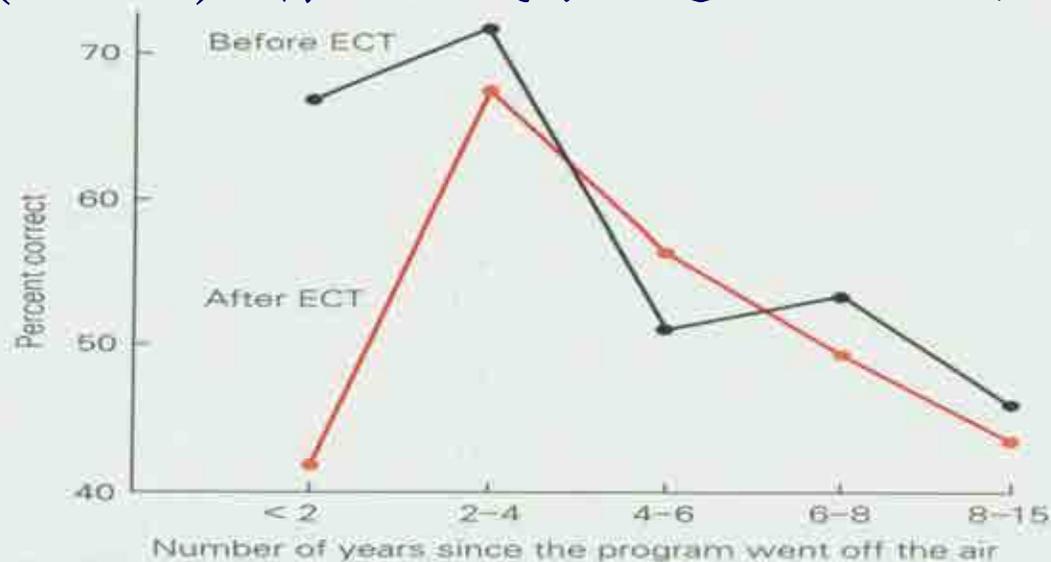


Figure 62-11 Recent memories are more susceptible than older memories to disruption by electroconvulsive treatment (ECT). The plot shows the responses of a group of patients who were tested on their ability to recall the names of television programs that were on the air during a single year between 1957 and 1972. Testing was done before and after the patients received ECT for treatment of depression. After ECT the patients showed a significant (but transitory) loss of memory for recent programs (1–2 years old) but not for older programs. (Adapted from Squire et al. 1975.)

Zubin & Barrera (1941)：ECS對記憶的影響因ECS與學習間時距的影響。這樣的結果符合記憶穩固假說的看法。

Duncan (1949)：學習嘗試後20秒至14小時給ECS，只有在一小時以內的ECS會影響以後的記憶表現，顯示需要約1小時進行consolidation的工作。

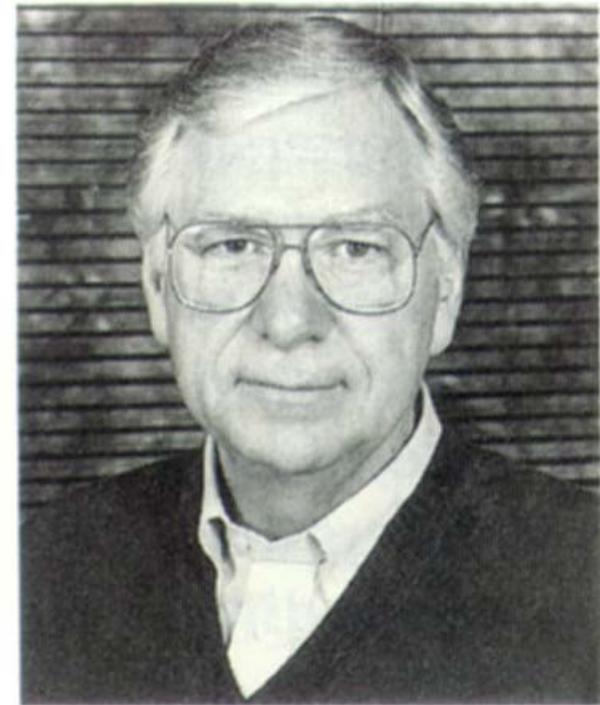
記憶穩固歷程

許多研究顯示，形成長期記憶依賴新蛋白質的合成：

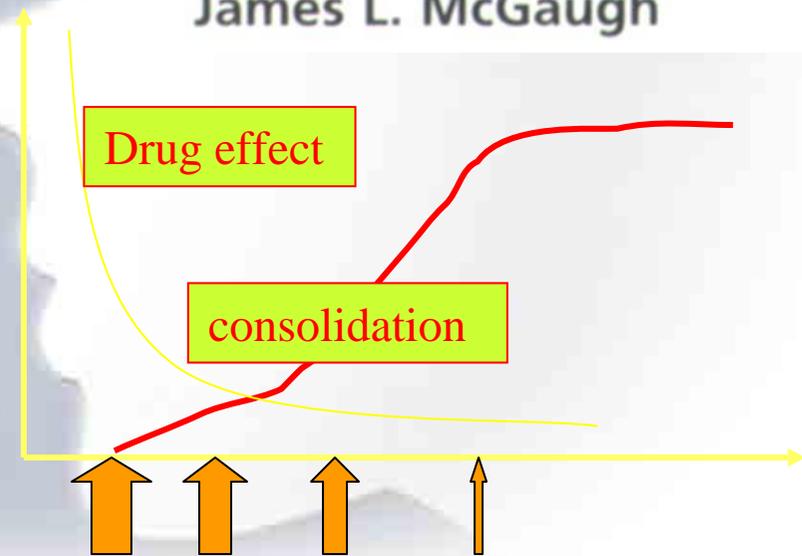
學習後給予蛋白質合成的抑制劑有礙於長期記憶，不影響短期記憶。

藥物給予時間離開學習經驗越近，則其對長期記憶的影響也就越大。如果學完很久才給蛋白質合成抑制劑對長期記憶幾乎沒有影響。這證實蛋白質合成抑制劑影響記憶穩固 (consolidation of memory) 歷程。

James L. McGaugh認為如果記憶穩固可被抑制，則也應改可被促進。實驗證實了他的看法。



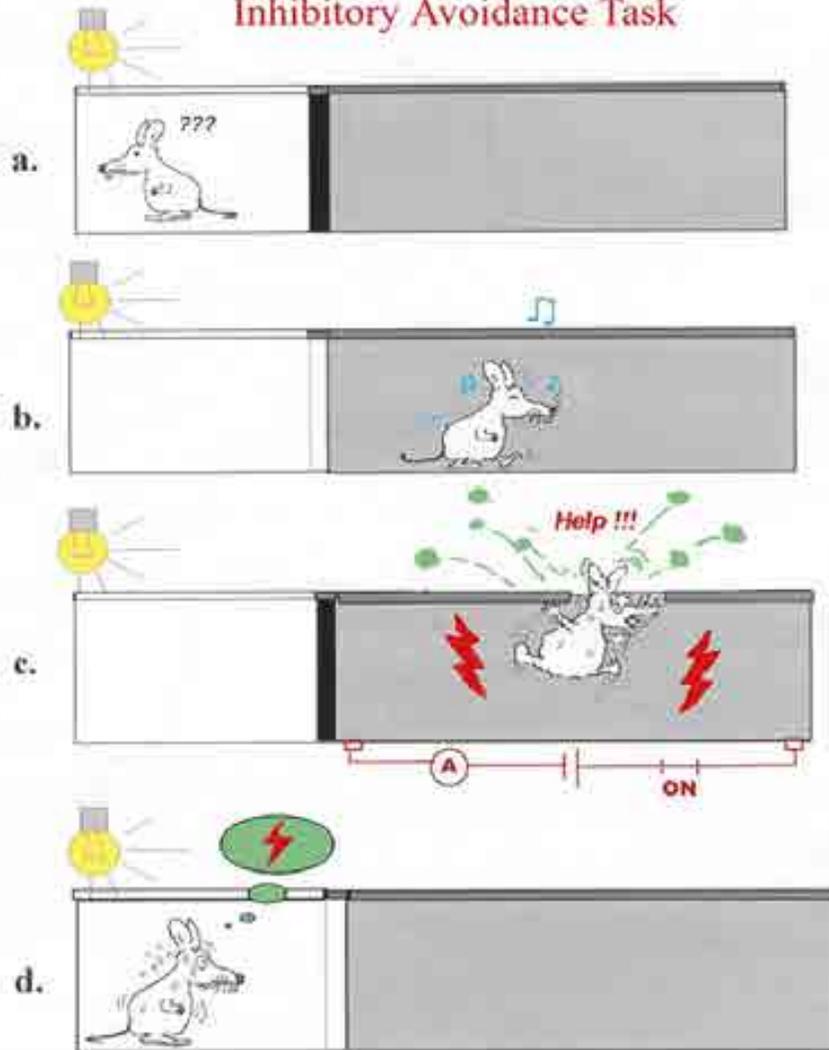
James L. McGaugh



Effects of posttraining treatments

大白鼠的逃避學習

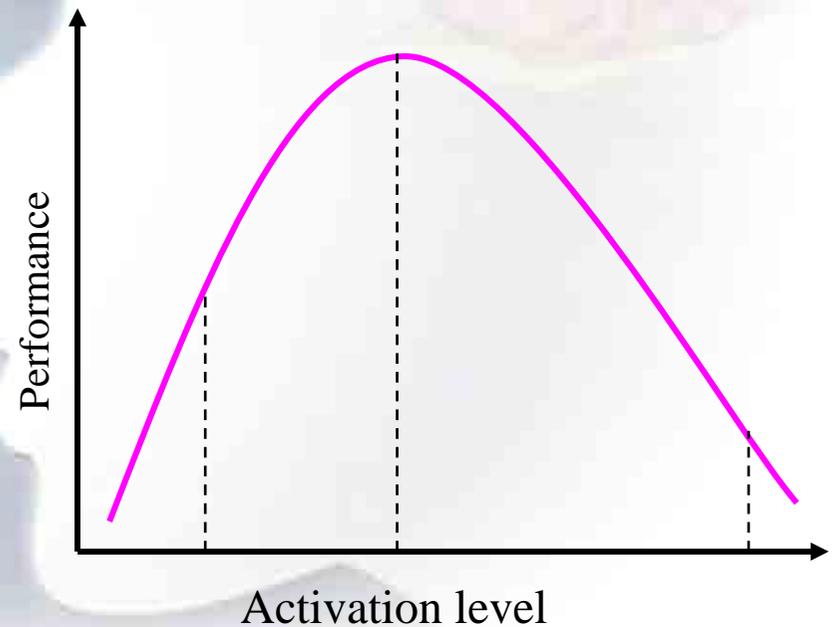
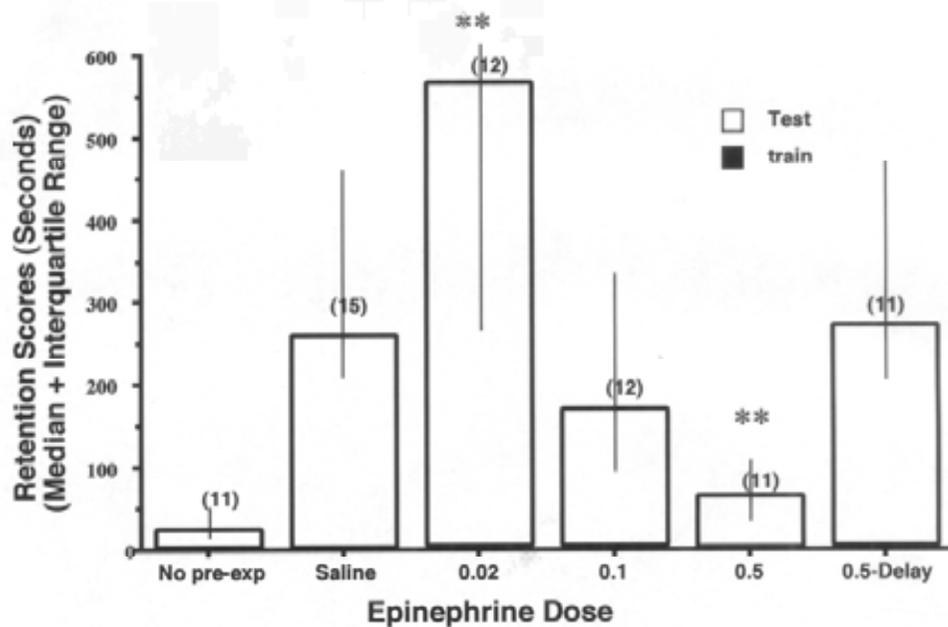
Inhibitory Avoidance Task



1. 容易施測。
2. 記憶持久。
3. 具多種成分。
4. 可靈活運用。
5. 和人類學習有相似運作。

腎上腺素對記憶的雙向作用

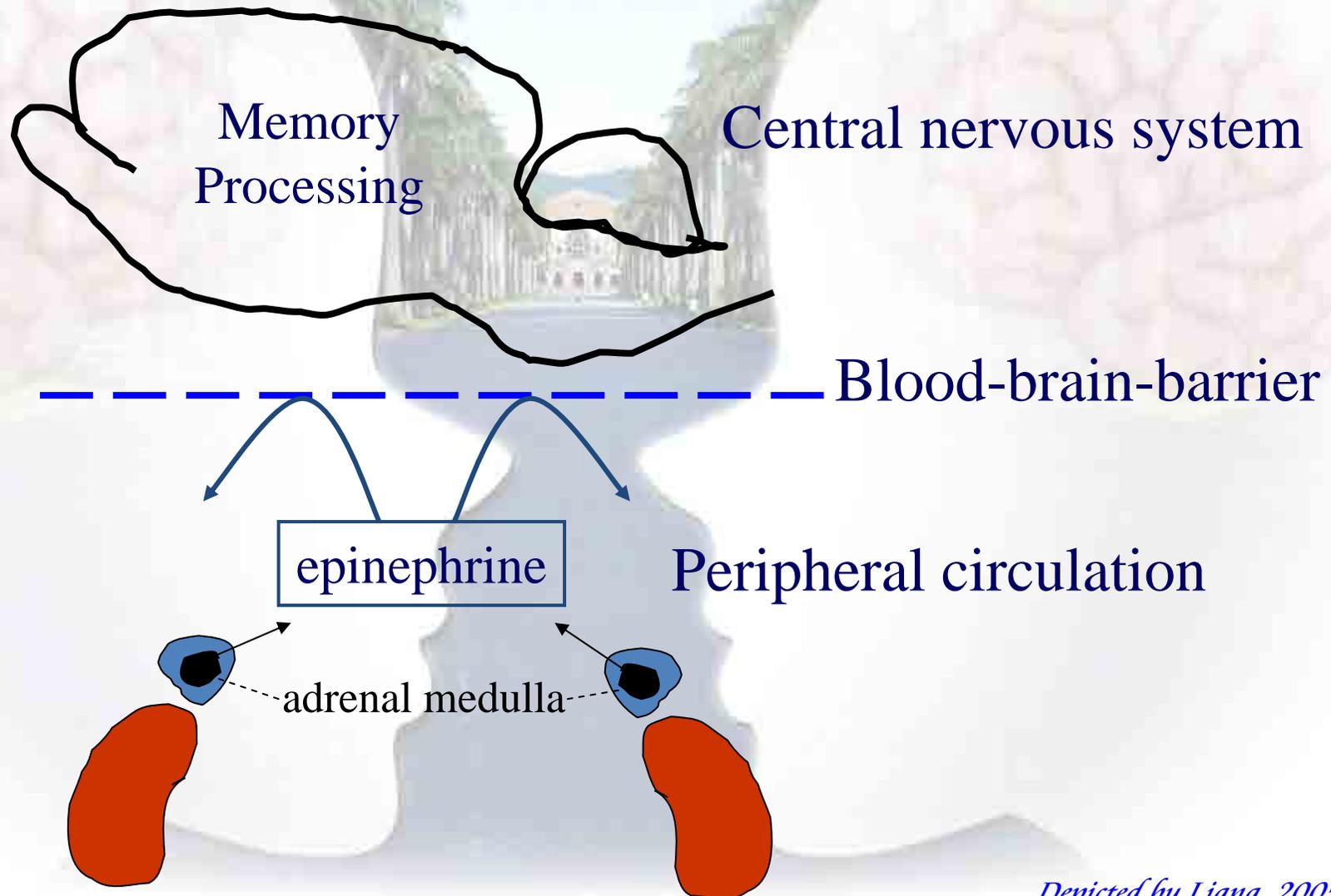
- 腎上腺素或其他壓力激素在低劑量時會促進記憶，高劑量時會損害記憶。
- 促進記憶的最佳劑量會隨作業難度而定。
- 這符合 Yerkes-Dodson 法則。



From Liang (in preparation)

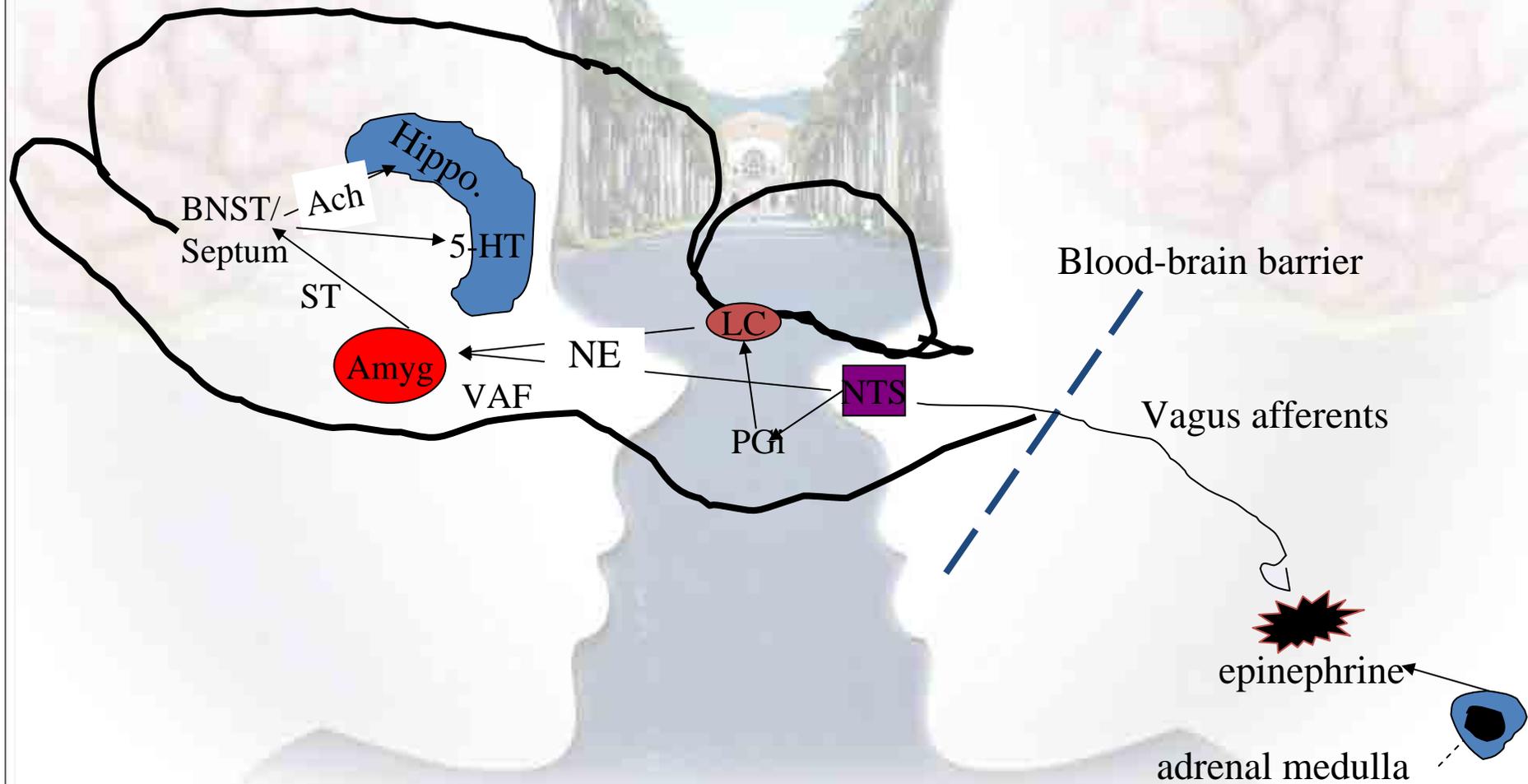
The Yerkes-Dodson Law

腎上腺素如何影響記憶



Depicted by Liang, 2005

腎上腺素促進記憶的神經路徑



Depicted by Liang, 2005

大綱

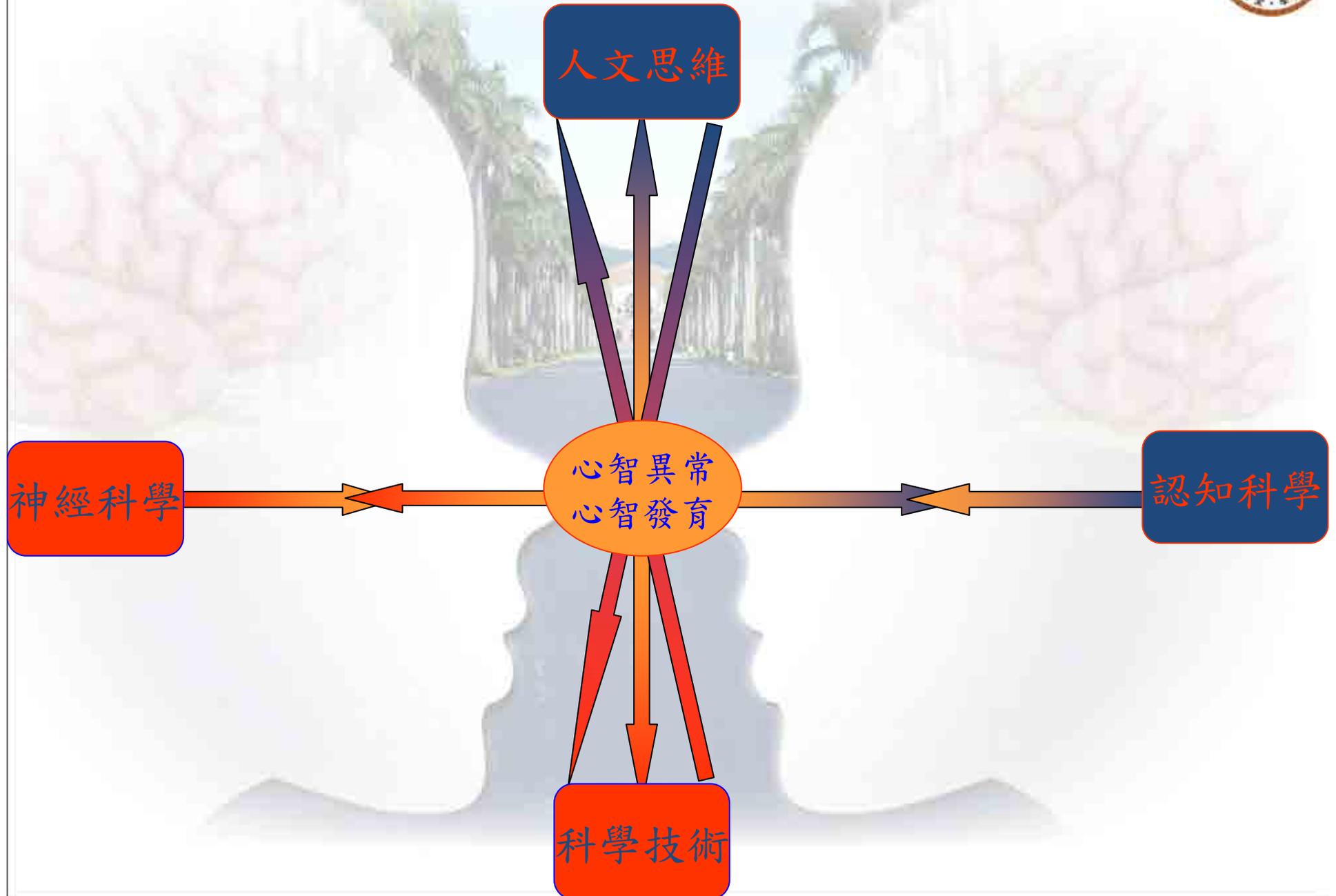
- 學習記憶神經生物學的研究範疇
- 負責記憶的神經結構
- 紀錄學習經驗的神經機制
- 結論

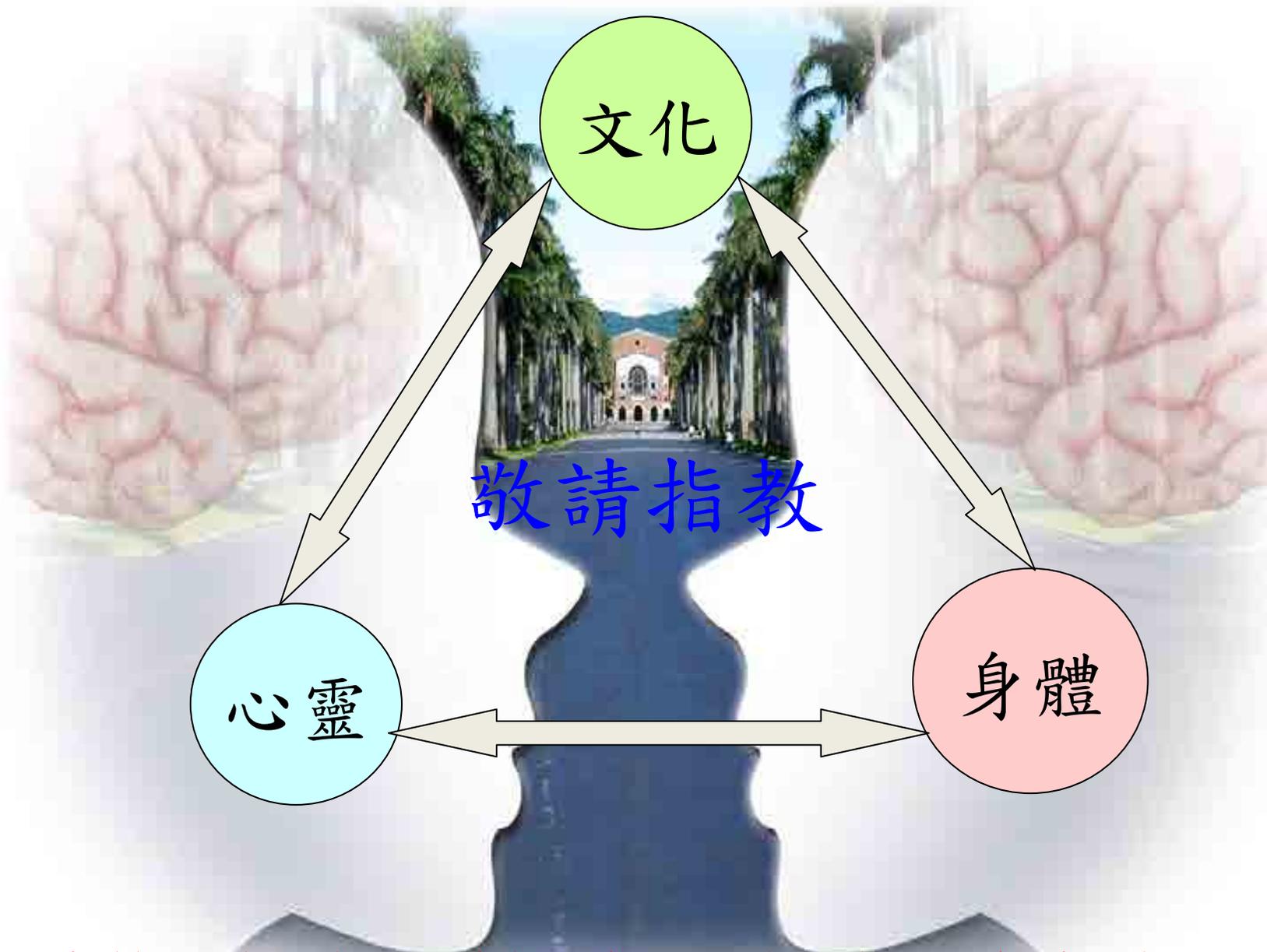
- 記憶有多種形式，由腦中不同系統負責。
 - 智慧是多樣性的，不同的學生各自有其才華。
- 豐富的經驗有助於腦部發育與爾後學習。
 - 維持「學而時習之，不亦樂乎」的良好習慣。
- 神經同步活動是學習經驗改變神經系統的要件。
 - 新知需要建立在舊基礎上，所以學習需要按部就班。
 - 良師益友有助於學習。
- 促進學習與記憶的因子存在於身體之中不假外求。
 - 文窮而後工，動機與壓力都有助於學習記憶的形成。
- 腦科學研究證實了哲學或心理學對學習的已有看法，開啟人文與生命科學間的對話。

敬請指教



心智與大腦學術整合願景





The mind loves the unknown, it loves images where the meaning is unknown, since the meaning of the mind itself is unknown. Rene Magritte