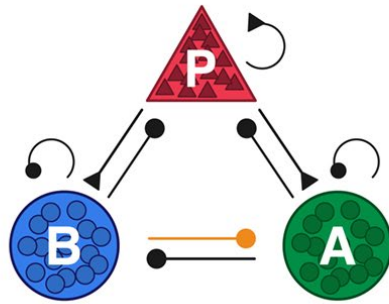


SFB1315/1 Project Summaries: 2018/2–2022/1

A01: Control of memory engram-related activity in the hippocampus: focus on disinhibition.....	2
A01: Kontrolle der memory engram-bezogenen Aktivität im Hippocampus: Fokus auf Disinhibition.....	3
A02: Differential embedding of hippocampal output neurons during memory-related oscillations	4
A02: Differenzielle Einbettung hippocampaler Neurone während Gedächtnis-relevanter Oszillationen	5
A03: Formation and consolidation of social memories in the ventral hippocampus	6
A03: Die Bildung und Konsolidierung sozialer Gedächtnisspuren im ventralen Hippocampus.....	7
A04: Memory formation and consolidation in defined neurons of the cortex.....	8
A04: Gedächtnisbildung und -konsolidierung in bestimmten Neuronen des Kortex	9
A05: Target-specific synaptic and network mechanisms of memory consolidation	10
A05: Zielspezifische synaptische und Netzwerk-Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung.....	11
A06: Uncovering a role for inhibition in tutor-song memory consolidation in the zebra finch.....	12
A06: Gedächtniskonsolidierung durch Inhibition im Gesangssystem des Zebrafinken	13
A07: How a specific memory is consolidated in the mushroom body output layer	14
A07: Gedächtniskonsolidierung im Pilzkörper-output-layer.....	15
A08: Convergent deficits of memory consolidation in aged and sleep-deprived Drosophila	16
A08: Konvergente Defekte der Erinnerungskonsolidierung in alternden und Schlaf-deprimierten Drosophilae.....	17
B01: A neuronal basis for systems memory consolidation.....	18
B01: Neuronale Grundlagen der Systems Gedächtniskonsolidierung.....	19
B03: Modulation of memory consolidation in humans	20
B03: Modulation der Gedächtniskonsolidierung beim Menschen.....	21
B04: Ontogenesis of memory consolidation.....	22
B04: Ontogenese der Gedächtniskonsolidierung.....	23
B05: Spatial memory consolidation networks	24
B05: Netzwerke für die Konsolidierung von Raumgedächtnis.....	25
B06: Multiscale computations of memory consolidation: off-line replay and dopamine release during wakeful rest following encoding.....	26
B06: Multi-Skalen-Berechnung von Gedächtniskonsolidierung: Off-line Wiedergabe und Freisetzung von Dopamin im wachen Ruhezustand gefolgt von Kodierung	27
C01: Development of molecular tools for manipulating and studying memory engrams	28
C01: Entwicklung von molekularen Werkzeugen zur Manipulation und Erforschung von Gedächtnisengrammen.....	29
C02: Experimental behavior technologies and animal training.....	30
C02: Experimentelle Verhaltenstechnologie und Tiertraining	31
Z: Central administrative project and data curation.....	32
Z: Zentralprojekt und Data Curation.....	33

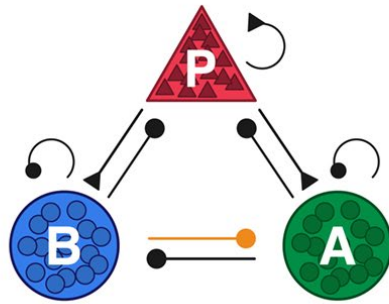


A01: Control of memory engram-related activity in the hippocampus: focus on disinhibition

Hippocampal sharp wave/ripple complexes (SWRs, Buzsaki, 1989) are short (50-100 ms) episodes of coordinated network activity arising in the hippocampal CA3 area. They may mediate the consolidation of explicit memories, and their disruption interferes with memory (Girardeau et al. 2009). However, the mechanisms governing the occurrence of these episodes remain obscure. To understand the functional role of SWRs in memory consolidation, we will focus on mechanisms that control the rapid onset and termination and the incidence of the sharp-wave (SPW) component. We propose that disinhibition governs the underlying network dynamics and plan to evaluate this hypothesis by developing a computational model that will be analyzed mathematically. The model will be constrained by experiments, *in vitro*, and its predictions will be tested experimentally.

Image Poster excerpt showing model of interactions between (P) pyramidal cells, PV+ (B) basket cells, and (A) anti-SWR cells. Courtesy of Richard Kempter and Gaspar Cano

Project PIs: Prof. Dr. Dietmar Schmitz, Prof Dr. Richard Kempter

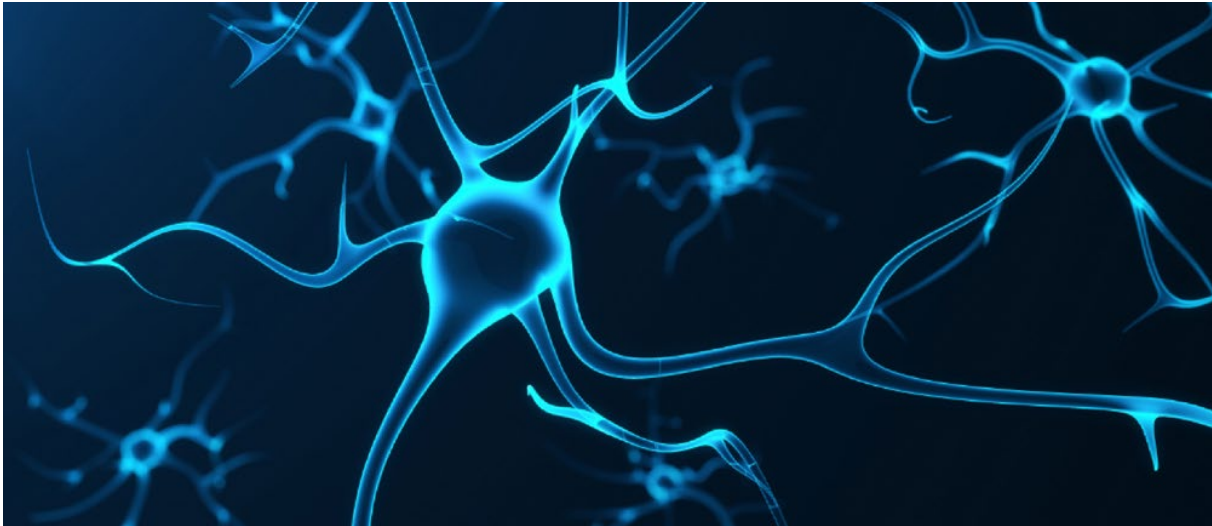


A01: Kontrolle der memory engram-bezogenen Aktivität im Hippocampus: Fokus auf Disinhibition

„Sharp wave“ und „ripple“ Komplexe (SWRs, Buzsaki, 1989) im Hippocampus sind kurze (50-100 ms) Episoden koordinierter Netzwerkaktivität, welche im CA3 Areal des Hippocampus auftreten. Eventuell vermitteln sie die Konsolidierung expliziter Erinnerungen. Eine Unterbrechung dieser SWRs beeinträchtigt die Gedächtnisbildung (Girardeau et al. 2009). Dennoch bleiben die Mechanismen, welche das Erscheinen dieser Episoden regeln, unbekannt. Um die funktionelle Rolle der SWRs für die Gedächtniskonsolidierung zu verstehen, werden wir uns auf Mechanismen konzentrieren, welche das plötzliche Einsetzen, sowie die rasche Beendigung und das Auftreten der „sharp-wave“ (SPW) Komponente steuern. Wir schlagen vor, dass Enthemmung die zugrundeliegenden Netzwerkdynamiken regelt, und planen die Evaluation dieser Hypothese durch die Entwicklung eines Modells, welches wir mathematisch analysieren werden. Dieses Modell wird in Übereinstimmung mit *in vitro* Versuchen konstruiert und seine Vorhersagen experimentell überprüft.

Image Poster-Ausschnitt, der das Modell der Interaktionen zwischen (P) Pyramidenzellen, PV+ (B) Basket-Zellen und (A) Anti-SWR-Zellen zeigt. Quelle, Richard Kempter und Gaspar Cano

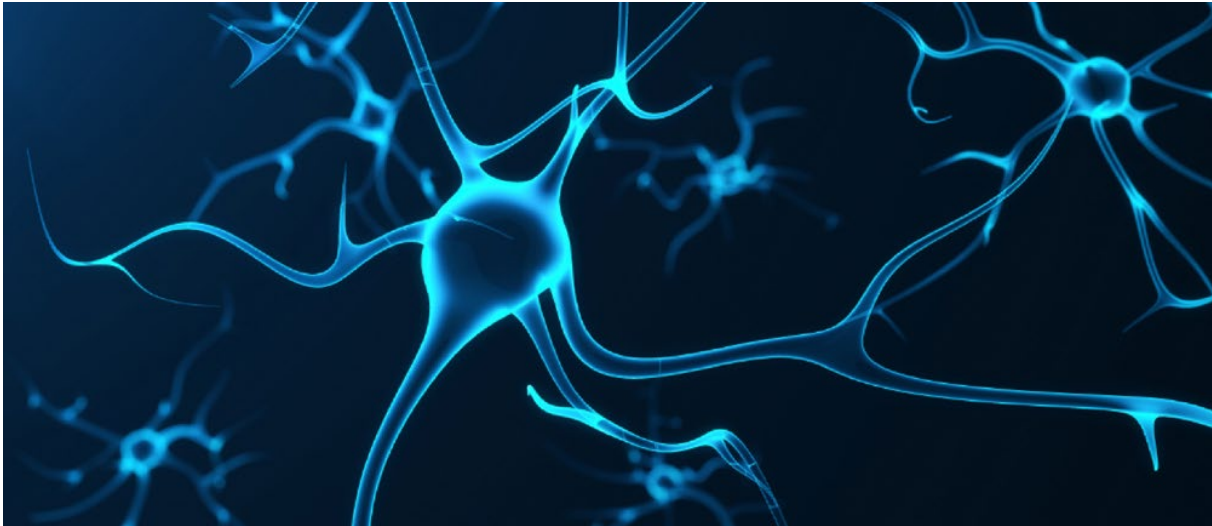
Projekt PIs: Prof. Dr. Dietmar Schmitz, Prof Dr. Richard Kempter



A02: Differential embedding of hippocampal output neurons during memory-related oscillations

Memory consolidation requires fast network oscillations and involves the transfer of information from the hippocampus via the subiculum to various cortical targets. Subicular pyramidal cells exhibit regular or burst firing electrophysiological profiles and project to different target areas. Using whole-cell patch-clamp recordings in awake mice we demonstrated that during sharp wave-ripple complexes (SWRs), bursting cells are activated whereas regular firing cells are silenced, implicating preferential input to target areas of bursting cells. Furthermore, with multiple recordings *in vitro* we have identified the principles that underlie the differential recruitment during sharp wave ripples: regular firing cells are more synaptically inhibited, while the bursting neurons receive excitatory input to a much greater extent. Our combined analyses allow us to conclude that the subiculum enables the separation of two parallel streams of information. The experiments outlined in this proposal are designed to answer the numerous questions that arise from the above observations: which cortical areas and cell types are targeted by subicular cells? Do SWRs propagate into these cortical areas? Is this propagation functionally relevant for memory consolidation? We will use physiological techniques – both *in vitro* and *in vivo* – in combination with optogenetics to investigate the functional connectivity and answer the above questions.

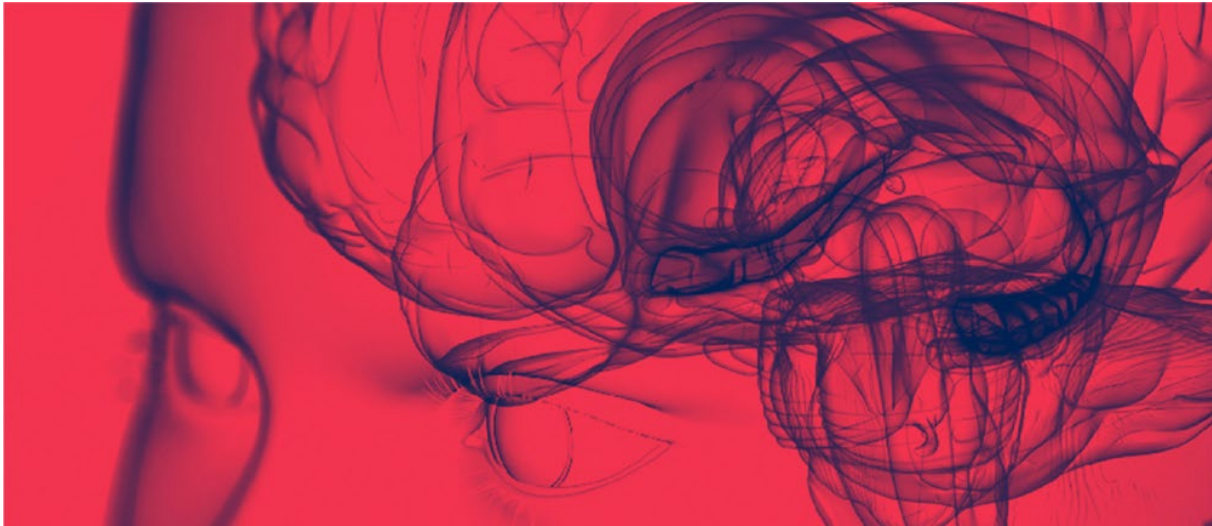
Project PI: Prof. Dr. Dietmar Schmitz



A02: Differenzielle Einbettung hippocampaler Neurone während Gedächtnis-relevanter Oszillationen

Die Gedächtniskonsolidierung benötigt schnelle Netzwerkoszillationen und beinhaltet den Transfer von Information aus dem Hippocampus über das Subikulum zu verschiedenen kortikalen Zielregionen. Subikuläre Pyramidenzellen zeigen regulär oder explosiv feuernde elektrophysiologische Profile und projizieren in verschiedene Zielareale. Anhand von patch-clamp Aufzeichnungen an ganzen Zellen in wachen Mäusen zeigten wir, dass bei „sharp wave-ripple“ Komplexen (SWRs) explosiv feuernde Zellen aktiviert werden, während gleichzeitig regulär feuernde Zellen gehemmt werden. Dies impliziert eine Bevorzugung der Zielgebiete von explosiv feuernenden Zellen. Darüber hinaus identifizierten wir mittels mehrerer *in vitro* Aufzeichnungen die Prinzipien, die der unterschiedlichen Rekrutierung während der SWRs zugrunde liegen: regulär feuernde Zellen werden mehr gehemmt, während explosiv feuernde Zellen wesentlich stärkere erregende Signale erhalten. Unsere kombinierten Analysen erlauben uns zu folgern, dass das Subikulum die Separation zweier verschiedener Informationsströme ermöglicht. Die dargestellten Experimente in diesem Vorschlag wurden entwickelt, um die zahlreichen Fragen zu beantworten, welche sich aus den oben genannten Beobachtungen ergeben: Welche kortikalen Bereiche und Zelltypen werden von subikulären Zellen angesprochen? Werden SWRs bis in diese kortikalen Strukturen weitergeleitet? Ist diese Weiterleitung funktionell relevant für die Gedächtniskonsolidierung? Wir werden physiologische Techniken – sowohl *in vitro* als auch *in vivo* – in Verbindung mit optogenetischen Hilfsmitteln verwenden, um die funktionale Konnektivität zu untersuchen und die oben gestellten Fragen zu beantworten.

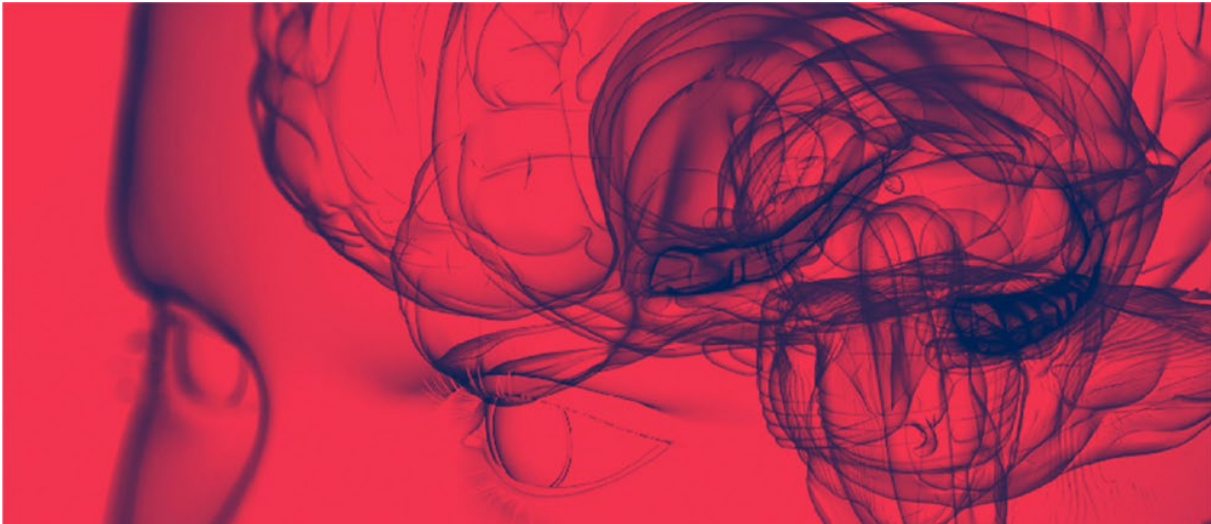
Project PI: Prof. Dr. Dietmar Schmitz



A03: Formation and consolidation of social memories in the ventral hippocampus

Animals exhibit a range of social interactions (dominance hierarchies, mating and parental behaviors) that rely on their ability to recognize conspecifics. It has been shown that the hippocampus is involved in the higher order representation of social signals in humans and monkeys. In rodents, however, the dorsal hippocampus was only weakly modulated by the presence of other rats. One hypothesis is that this lack of modulation in the dorsal hippocampus is related to the functional segregation of the hippocampus. Specifically, the anterior hippocampus of primates corresponding to the ventral hippocampus of rodents represents social information, and the dorsal hippocampus of rodents is mainly concerned with spatial information. Our preliminary data suggest that social signals are represented in the rat ventral hippocampus. We will examine the formation and consolidation of social memories in the ventral hippocampus. The research plan is divided into four work packages: (WP1) refining our picture of socially evoked responses in the ventral hippocampus, (WP2) replay of socially evoked responses/social events in the ventral hippocampus during sleep, (WP3) formation, artificial induction and consolidation of “rat-grandmother-cells”, (WP4) optogenetic manipulation of social memory consolidation during sleep. We will use a combination of low- and high-speed videography, ultrasound recordings, tetrode recording, *in vivo* whole-cell recordings and nanostimulation in socially interacting and sleeping animals. This work plans moves progressively from a description of the modulation of ventral hippocampus activity by social stimuli to an investigation of whether social information is replayed in the ventral hippocampus during sleep and finally to testing models of social memory formation and consolidation.

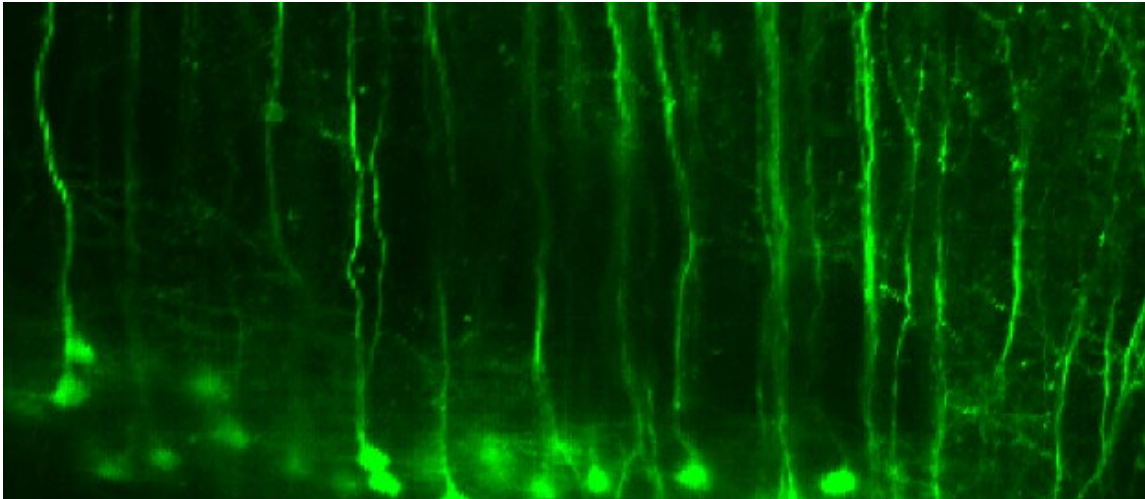
Project PI: Prof. Dr. Michael Brecht



A03: Die Bildung und Konsolidierung sozialer Gedächtnisspuren im ventralen Hippocampus

Tiere weisen eine Reihe sozialer Interaktionen (Dominanzhierarchien, Paarbildung und elterliches Verhalten) auf, die auf ihrer Fähigkeit beruhen, Artgenossen wiederzuerkennen. Es wurde gezeigt, dass der Hippocampus in der Repräsentation sozialer Signale höherer Ordnung in Menschen und Affen involviert ist. In Nagetieren, hingegen, wird der dorsale Hippocampus nur schwach durch die Anwesenheit anderer Ratten aktiviert. Eine Hypothese lautet, dass dieses Fehlen von Modulation im dorsalen Hippocampus mit der funktionalen Segregation des Hippocampus zusammenhängt. Besonders der anteriore Hippocampus von Primaten, welcher dem ventralen Hippocampus der Nagetiere entspricht, repräsentiert soziale Informationen und der dorsale Hippocampus der Nagetiere ist hauptsächlich mit der Verarbeitung von räumlicher Information betraut. Unsere bisherigen Daten suggerieren, dass soziale Signale im ventralen Hippocampus der Ratten repräsentiert werden. Wir werden die Formation und Konsolidierung sozialer Erinnerungen im ventralen Hippocampus untersuchen. Der Forschungsplan ist unterteilt in vier „work packages“ (WPs): WP1 Verfeinerung unseres Bildes von den durch soziale Interaktion ausgelösten Reaktionen im ventralen Hippocampus, WP2 die Wiederholung sozial ausgelöster Reaktionen/sozialer Ereignisse im ventralen Hippocampus während des Schlafes, WP3 Formation, künstliche Induktion und Konsolidierung von „Rattengroßmutterzellen“, WP4 optogenetische Manipulation der Konsolidierung sozialer Erinnerung während des Schlafes. Wir werden eine Kombination von low- und high-speed Videographie, Ultraschall, Tetroden Aufzeichnungen, *in vivo* Ganzzell-Aufzeichnungen und Nanostimulation bei sozial interagierenden, sowie schlafenden Tieren nutzen. Diese Arbeitspläne bewegen sich von einer Beschreibung der Modulation der Aktivität des ventralen Hippocampus durch soziale Reize über die Untersuchung darüber, ob soziale Informationen während des Schlafes erneut „durchgespielt“ werden, bis schließlich zu dem Testen von Modellen zur Formierung und Konsolidierung des sozialen Gedächtnisses.

Projekt PI: Prof. Dr. Michael Brecht

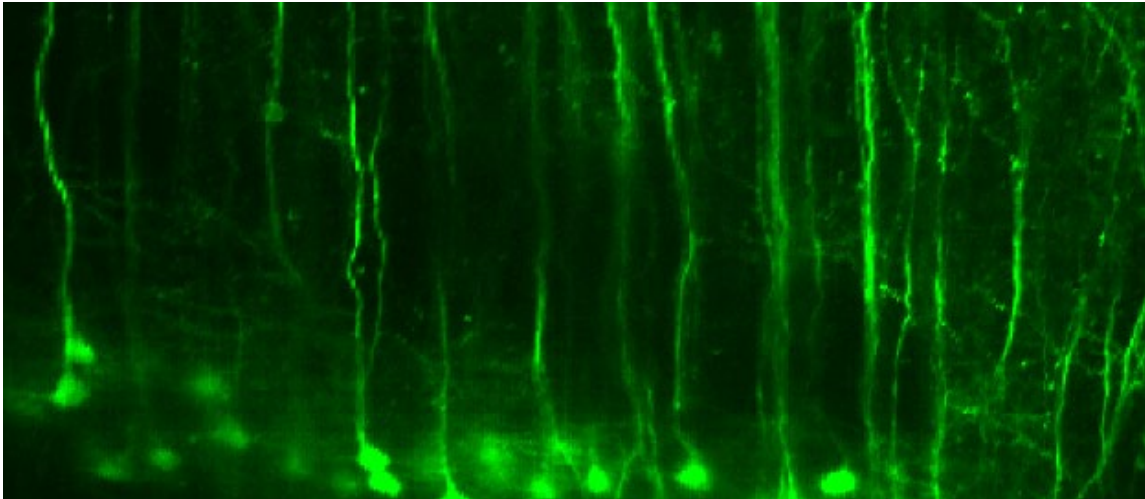


A04: Memory formation and consolidation in defined neurons of the cortex

The hippocampus and related structures (entorhinal cortex [EC], perirhinal cortex [PRh], etc.) play a vital role in transforming experience into long-term memories that are then stored in the cortex, however the cellular mechanisms that designate single neurons to be part of a memory trace remain unknown. Part of the difficulty in addressing the mechanisms of transformation of short-term to long-term memories is the distributed nature of the resulting “engram” at synapses throughout the cortex. There is some anatomical evidence to suggest that connections from the hippocampus via the EC and PR terminate predominantly in the upper layers of the vertebral cortex (Witter and Groenewegen, 1986). Layer 1 (L1) of the neocortex is also the locus of horizontal long-range axon fibers from many cortical regions carrying feedback information vital for cognitive processes (Felleman and Van Essen, 1991; Gilbert and Sigman, 2007; Larkum, 2013a). These two facts suggest that L1 acts as a nexus for long-range fibers carrying contextual Information and the signals for the long-term storage of this information. Finally, apart from a handful of local interneurons, L1 is dominated by the distal tuft dendrites of pyramidal neurons that are highly electrogenic (Larkum et al., 2009; Palmer et al., 2014). We therefore hypothesize that activity in projections from the parahippocampus leads to consolidation of memory at specific neuronal ensembles via synapses in L1 of the cortex, possibly influencing dendritic electrogenesis.

Image Cortical pyramidal neurons. Courtesy of Matthew Larkum and Mostafa Abdelhamid

Project PI: Prof. Dr Matthew Larkum



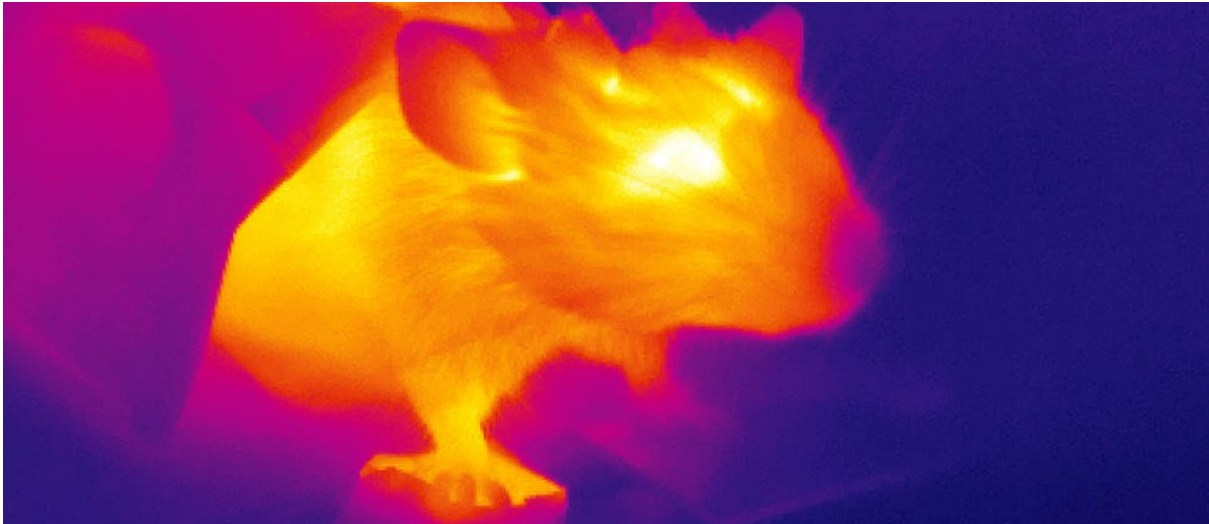
A04: Gedächtnisbildung und -konsolidierung in bestimmten Neuronen des Kortex

Der Hippocampus und die mit ihm verbundenen Strukturen (entorhinaler Kortex [EC], perirhinaler Cortex [PRh], etc.) spielen eine wichtige Rolle in der Transformation von Erfahrung zu Langzeiterinnerungen, welche dann im Kortex gespeichert werden. Dennoch sind die zellulären Mechanismen, welche bestimmen, ob einzelne Zellen Teil der Gedächtnisspur werden, noch immer unbekannt. Ein Teil der Schwierigkeiten in der Untersuchung der Transformationsmechanismen von Kurzzeit- zu Langzeiterinnerungen rührt von der weit verteilten Natur der resultierenden „Engramme“ an Synapsen innerhalb des gesamten Kortex her.

Es gibt anatomische Hinweise darauf, dass die Verbindungen des Hippocampus über den EC und PRh hauptsächlich in den oberen Schichten des Wirbeltiergehirns enden (Witter and Groenewegen, 1986). Layer 1 (L1) des Neokortex ist zudem der Verlaufsart für weitreichende horizontale Fasern, welche für kognitive Prozesse wichtige Feedbackinformation transportieren (Felleman und Van Essen, 1991; Gilbert und Sigman, 2007; Larkum, 2013a). Diese beiden Tatsachen legen nahe, dass L1 als Nexus für weitreichende Fasern mit kontextueller Information und der Signale für die Langzeitspeicherung dieser Information dient. Letztlich wird L1, abgesehen von einigen wenigen lokalen Interneuronen, von „distal tuft“ Dendriten der Pyramidenneuronen dominiert, welche höchst elektrogen sind (Larkum et al., 2009; Palmer et al., 2014). Deshalb Formieren wir die Hypothese, dass die Aktivität in den Projektionen des Parahippocampus zu der Konsolidierung des Gedächtnisses in spezifischen neuronalen Verbänden über Synapsen in L1 des Kortex‘ führt. Möglicherweise werden so die elektrogenen Eigenschaften der Dendriten beeinflusst.

Bild Kortikale Pyramidenneuronen. Quelle, Matthew Larkum und Mostafa Abdelhamid

Projekt PI: Prof. Dr Matthew Larkum

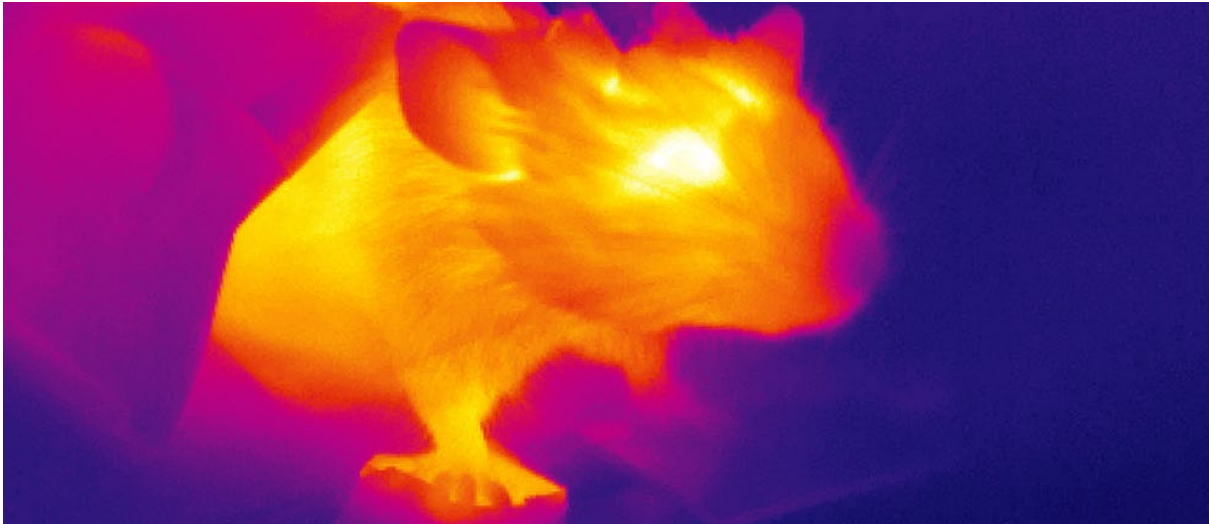


A05: Target-specific synaptic and network mechanisms of memory consolidation

Memory consolidation involves the interaction of a large number of cell types projecting to distributed cortical areas. However, the kind of information that is transmitted between these different brain areas and how the code may change and stabilize over time is poorly understood. One powerful approach to address this problem is to record the activity of distinct neuronal cell types projecting to different cortical regions involved in memory consolidation during and after learning. However, this approach has been limited because few molecular markers exist for cortical excitatory projection neuron subtypes and optical tools have limited recordings to superficial layers. Here we propose to tackle this problem by using improved two-photon *in vivo* imaging to record the activity of anatomically labelled layer 5 excitatory projection neurons in primary somatosensory forepaw cortex during the consolidation of a thermal perception task. Our task requires the learning of simple movements (licking), the detection of a sensory cue (acoustic) and an association of different sensory stimuli (thermal) with reward. We hypothesize that sensory, motor or reward memories map onto L5 excitatory neurons projecting to different target regions. To monitor activity of excitatory projection neurons at different time scales, and assess both synaptic and network mechanisms, we will use multiple recording methods including: targeted electrophysiological recordings, single cell functional calcium imaging, and expression of genetically encoded activity reporters. Together, we aim to unravel the cell type-specific mechanisms of neuronal ensemble reorganization in cortical layer 5 during memory consolidation.

Image Thermal image of mouse with forepaw resting on Peltier element (See also [Neuron 106\(5\)830-841. 2020](#)). Courtesy of Ricardo Paricio-Montesinos

Project PIs: Prof. Dr. Benjamin Judkewitz, Prof. Dr. James Poulet



A05: Zielspezifische synaptische und Netzwerk-Mechanismen der Gedächtniskonsolidierung

Gedächtniskonsolidierung beinhaltet die Interaktion einer großen Anzahl von Zelltypen, welche in weit verteilte kortikale Regionen projizieren. Jedoch ist die Art der Information, welche zwischen diesen verschiedenen Gehirnbereichen übertragen wird, ebenso wie die Veränderung und Stabilisierung dieses Codes wenig verstanden. Ein wichtiger Ansatz zur Lösung des Problems besteht darin, die Aktivität verschiedener Zelltypen aufzuzeichnen, welche in verschiedene kortikale Regionen projizieren, die an der Gedächtniskonsolidierung während und im Anschluss an den Lernprozess beteiligt sind. Dieser Ansatz war bisher dadurch begrenzt, dass nur wenige molekulare Marker für die kortikalen, exzitatorischen Neuronensubtypen existieren und optische Werkzeuge in ihrer Anwendung auf die äußeren Schichten limitiert sind. Wir schlagen hiermit vor, dieses Problem mit der verbesserten Zwei-Photonen *in vivo* Bildgebung anzugehen und die Aktivität der anatomisch markierten, exzitatorisch in den Layer 5 projizierenden Neuronen im primären somatosensorischen Kortex der Vorderpfote während der Konsolidierung im Rahmen einer Temperaturwahrnehmungsaufgabe zu testen. Unsere Aufgabe benötigt das Erlernen einfacher Bewegungen (lecken), das Erkennen eines sensorischen Hinweises (akustisch) und die Assoziation verschiedener sensorischer Reize (thermisch) mit Belohnungen. Wir stellen die Hypothese auf, dass sensorische, motorische oder belohnungsbezogene Erinnerungen auf L5 exzitatorischen Neuronen, welche in verschiedene Regionen projizieren, abgebildet werden. Um die Aktivität dieser exzitatorisch projizierenden Neurone in verschiedenen Zeitskalen aufzuzeichnen und sowohl synaptische als auch Netzwerkmechanismen zu erfassen, werden wir mehrere Methoden verwenden, unter anderem: gezielte elektrophysiologische Aufzeichnungen, einzelzelluläres, funktionales Kalziumimaging, und die Expression genetisch codierter Aktivitätsreporter. Gemeinsam wollen wir die zelltypspezifischen Mechanismen der neuronalen Reorganisation im kortikalen Layer 5 während der Gedächtniskonsolidierung aufdecken.

Bild Thermalbild einer Maus mit Vorderpfote, die auf einem Peltier-Element ruht ([Neuron 106\(5\)830-841. 2020](#)). Quelle, Ricardo Paricio-Montesinos.

Projekt PIs: Prof. Dr. Benjamin Judkewitz, Prof. Dr. James Poulet



A06: Uncovering a role for inhibition in tutor-song memory consolidation in the zebra finch

During development, plastic synapses enable a neuronal circuit to form a memory, but how these malleable synaptic connections allow for a durable representation on longer timescales is still a matter of debate. While the consolidation of memories is likely to be multifaceted, experimental evidence for a role of inhibition in this process is accumulating. This project provides a theory-driven hypothesis of how feedforward inhibition can help to stabilize memories. We propose a network model that depends on a precisely timed interplay between excitation and inhibition: Targeted inhibition in parallel feedforward circuits can bring excitatory plasticity to a hold and “freeze” the synaptic representation once an initial memory engram has been formed. In order to explore and test the hypothesis, the project takes an interdisciplinary perspective and combines mathematical approaches with the experimental system of memory consolidation in the songbird. During a self-guided memorization process, zebra finches learn to imitate a tutor song, allowing for controlled behavioral training paradigms accompanied by electrophysiological monitoring of cellular activity. Recently, all required neuronal players for the hypothesized engram-protecting mechanism were identified in a premotor area of the songbird. An inhibition-dependent protection of acquired memories correlating with actual learning progress was observed. Within this project, we will therefore develop a conceptual mathematical model based on feedforward inhibition that can be directly tested in a naturally occurring learning context in freely moving animals. The produced song of the zebra finch will give us a direct readout of what part of a behavior is consolidated and which part still has to be learned. Given the potential generality of the feedforward inhibition mechanism, we will strive to identify a principle that extends beyond the songbird and sheds light on consolidation in other species, including insects or mammals as they are explored in this CRC.

Image Dr Susanne Seltmann

Project PIs: Prof. Dr Susanne Schreiber, Dr. Daniela Vallentin

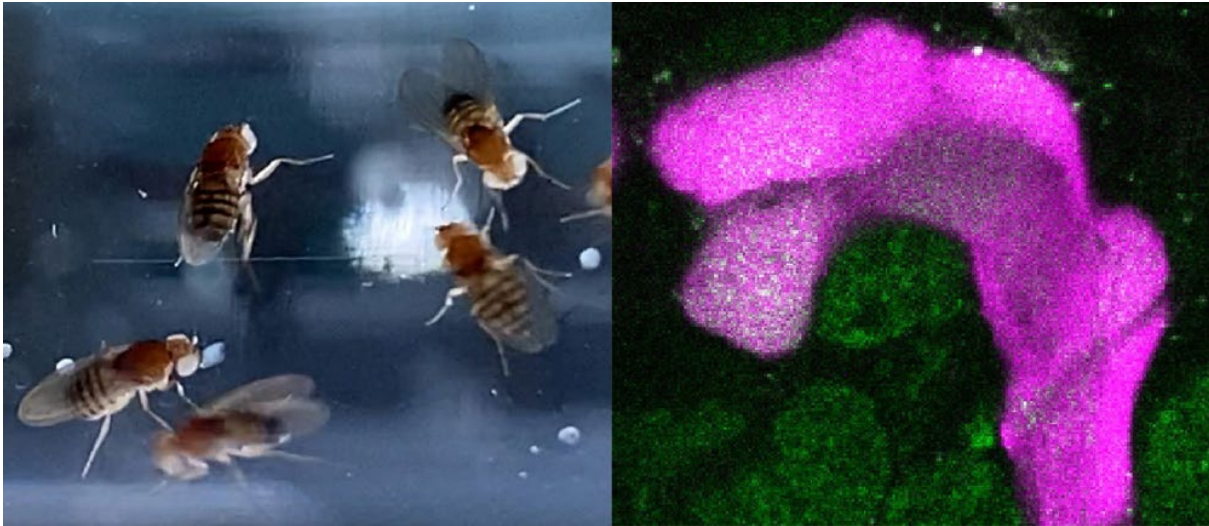


A06: Gedächtniskonsolidierung durch Inhibition im Gesangssystem des Zebrafinken

Während der Entwicklung ermöglichen plastische Synapsen einem neuronalen Schaltkreis Erinnerungen zu formen, aber wie diese formbaren synaptischen Verbindungen eine dauerhafte Repräsentation über längere Zeitskalen erlauben, ist noch immer ein Diskussionsthema. Während die Gedächtniskonsolidierung höchstwahrscheinlich vielfältig ist, sammeln sich experimentelle Hinweise für eine Rolle der Inhibition innerhalb dieses Prozesses an. Dieses Projekt stellt eine theoriegesteuerte Hypothese dafür zur Verfügung, wie Feedforward-Hemmung bei der Stabilisierung von Erinnerungen helfen kann. Wir schlagen ein Netzwerkmodell vor, das von einem präzise zeitgesteuerten Zusammenspiel zwischen Anregung und Hemmung abhängt: Gezielte Inhibition in parallelen Feedforward-Schaltkreisen kann exzitatorische Plastizität einschränken und die synaptische Repräsentation „einfrieren“, sobald ein erstes Gedächtnisengramm gebildet wurde. Um die Hypothese auszutesten, nimmt dieses Projekt einen interdisziplinären Standpunkt ein und kombiniert mathematische Herangehensweisen mit dem experimentellen System der Gedächtniskonsolidierung im Singvogel. Während eines selbstgesteuerten Lernprozesses lernen Zebrafinken, den Gesang eines „Tutors“ zu imitieren. Dies erlaubt ein kontrolliertes Verhaltenstrainingsexperiment in Verbindung mit elektrophysiologischer Aufzeichnung der zellulären Aktivität. Kürzlich wurden alle benötigten neuronalen „Mitspieler“ für den hypothetischen engrammschützenden Mechanismus in einem prämotorischen Areal des Singvogels identifiziert. Ein hemmungsabhängiger Schutzmechanismus von erworbenen Erinnerungen in Verbindung mit einem tatsächlichen Lernprozess wurde beobachtet. Innerhalb dieses Projekts werden wir daher ein konzeptuelles mathematisches Modell entwickeln, welches auf der Feedforward-Hemmung basiert und direkt in einem natürlich vorkommenden Lernkontext mit freibeweglichen Tieren getestet werden kann. Der vom Zebrafink produzierte Gesang gibt uns einen direkten Einblick, welcher Teil des Verhaltens bereits konsolidiert wurde und welcher Teil noch gelernt werden muss. Im Fall der möglichen Allgemeingültigkeit des Feedforward-Hemmungsmechanismus werden wir die Identifikation eines Prinzips anstreben, welches sich über den Singvogel hinaus erstreckt und Licht auf die Konsolidierung bei anderen Arten, inklusive der Insekten und Säugetiere innerhalb dieses SFBs, wirft.

Bild Dr Susanne Seltmann

Projekt PIs: Prof. Dr Susanne Schreiber, Dr. Daniela Vallentin

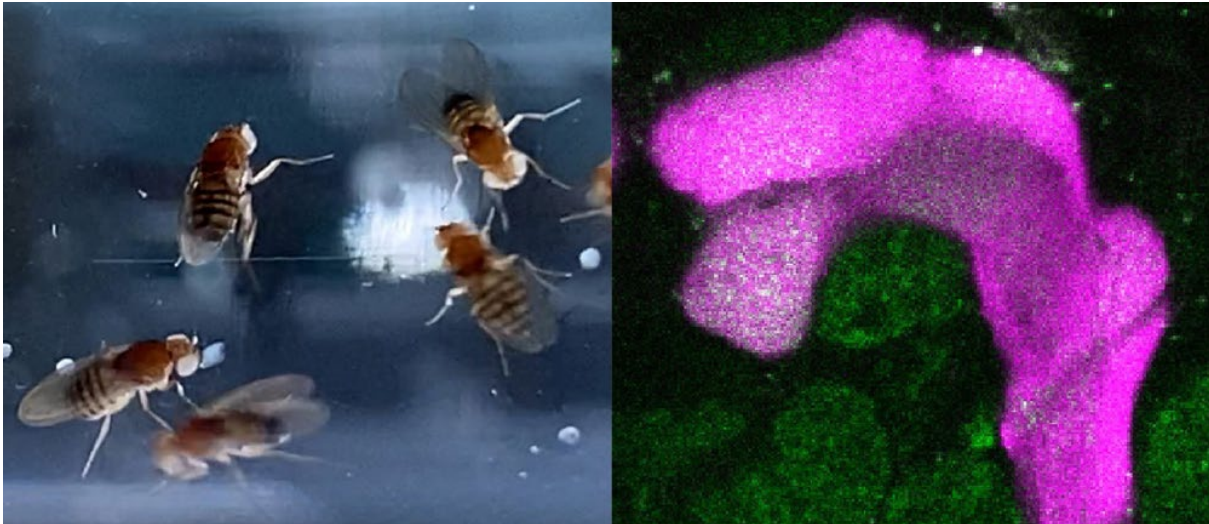


A07: How a specific memory is consolidated in the mushroom body output layer

Acquired associative memories are thought to transition between short and long-term phases. Due to the large amount of neurons and brain areas potentially involved in memory consolidation processes in vertebrates, analysis of how memory engrams persist and stabilize at defined sites, or get represented into network activity, has been largely confined to theoretical models. *Drosophila* with its reduced numerical neural complexity, genetic accessibility at single cellular precision, established in vivo imaging protocols and defined, well studied memory phases could help to overcome such boundaries. Our work has recently made significant contributions towards understanding the memory writing and reading logic at a third order olfactory neuropile, the mushroom bodies, in *Drosophila*. We discovered that the mushroom bodies are divided into individual reinforcement and readout ‘zones’ that could be attributed to distinct memories. However, our model does not inform us about how memories would get consolidated. Recent evidence suggests that zonally organized dopaminergic neurons exhibit ongoing basal activity that is crucial for memory consolidation while interacting with single zonally restricted mushroom body output neurons (MBONs). Protein synthesis in MBONs is required to stabilize memories and different MBONs are needed for the retrieval of various consolidated memories. Indeed, MBON to MBON connectivity studies have provided clues for information transfer and plastic adaptation at the network level within the mushroom bodies. We will here probe MBONs for activity requirements during the consolidation process for memories of aversive and appetitive nature. We aim at pinpointing time windows of increased neural activity to individual MBONs during the consolidation phase and test the hypothesis that memory consolidation depends on network activity across mushroom body zones. Finally, we aim at artificially changing activity profiles within MBONs during consolidation to boost or decrease memory performance or misguide a fly’s behavior. How memories are consolidated in a reduced complexity system will be informative for tackling questions in more complex vertebrate systems and from a theoretical perspective throughout this consortium.

Image Flies in vial (l) and magenta-stained mushroom body (r). Courtesy of Eric Reynolds

Project PI: Dr. David Oswald



A07: Gedächtniskonsolidierung im Pilzkörper-output-layer

Es wird angenommen, dass erworbene assoziative Erinnerungen zwischen Kurzzeit- und Langzeitphasen wechseln. Aufgrund der großen Anzahl von Neuronen und Gehirnbereichen, welche potentiell an der Gedächtniskonsolidierung in Wirbeltieren beteiligt sind, war die Analyse darüber, wie Gedächtnisengramme persistieren und sich an bestimmten Orten stabilisieren oder wie sie innerhalb der Netzwerkaktivität repräsentiert werden, hauptsächlich auf theoretische Modelle beschränkt. *Drosophila* mit ihrer reduzierten numerischen neuronalen Komplexität, ihrer genetischen Zugänglichkeit bei Einzelzellpräzision, ihren etablierten *in vivo* Bildgebungsprotokollen und definierten, gut untersuchten Gedächtnisphasen kann dabei helfen, diese Grenzen zu überschreiten. Unsere Arbeit lieferte kürzlich bedeutende Beiträge zum Verständnis der Logik hinter den Schreib- und Lesevorgängen des Gedächtnisses in der olfaktorischen Neuropile der dritten Ordnung, den Pilzkörpern, in *Drosophila*. Wir entdeckten, dass die Pilzkörper unterteilt sind in individuelle Verstärkungs- und Ausleseazonen, welche verschiedenen Erinnerungen zugeordnet werden können. Unser Modell teilt uns allerdings nichts über die Konsolidierung der Erinnerung mit. Neuere Hinweise suggerieren, dass in Zonen organisierte, dopaminerge Neurone eine ständige, basale Aktivität zeigen, welche entscheidend für die Gedächtniskonsolidierung ist, während sie mit einzelnen, auf bestimmte Zonen begrenzten „mushroom body output neurons“ (MBONs) interagieren. Die Proteinsynthese in MBONs wird benötigt, um Erinnerungen zu stabilisieren und verschiedene MBONs sind nötig für den Zugriff auf viele konsolidierte Erinnerungen. In der Tat lieferten Studien zu Verbindungen zwischen MBONs Hinweise für den Informationstransfer und die plastische Adaption auf dem Netzwerklevel innerhalb der Pilzkörper. Wir werden hier die MBONs auf erforderliche Aktivität während des Konsolidierungsprozesses, im Rahmen von Erinnerungen aversiver und appetitiver Natur, untersuchen. Wir zielen darauf ab, Zeitfenster mit erhöhter neuronaler Aktivität innerhalb einzelner MBONs innerhalb der Konsolidierung zu identifizieren und die Hypothese zu testen, dass die Gedächtniskonsolidierung von der Netzwerkaktivität über Pilzkörperzonen hinweg abhängt. Schließlich möchten wir die Aktivitätsprofile innerhalb der MBONs während der Konsolidierung künstlich ändern, um die Gedächtnisleistung zu steigern oder zu verringern oder das Verhalten einer Fliege fehlzuleiten. Wie Erinnerungen innerhalb eines Systems mit verringerter Komplexität konsolidiert werden, wird hilfreich sein bei der Beantwortung der Fragen für komplexere Wirbeltiersysteme und für eine theoretische Perspektive in diesem Konsortium.

Bild Fliegen im Fläschchen (l) und magentafarben gefärbter Pilzkörper (r). Quelle, Eric Reynolds

Projekt PI: Dr. David Oswald



A08: Convergent deficits of memory consolidation in aged and sleep-deprived *Drosophila*

Sleep has been found to support memory consolidation in a spectrum of model organisms and the human being. With increasing organismal age, however, sleep fragments and memory consolidation attenuates. By which mechanisms and at what level the aging process intersects with memory consolidation and sleep remains largely unclear. In aging *Drosophila* fruit flies, consolidation of classical conditioned olfactory memory becomes inefficient and the number of sleep episodes increases. We in A08 will use this model to investigate this intersection concentrating on a brain-wide metaplastic change of synapses (increase of presynaptic active zone sizes) we recently found in aged flies. When we mimicked this meta-plasticity genetically (by elevating the gene dose of active zone scaffold proteins), memory consolidation decreased and the number of sleep episodes increased, similarly to aged flies. Here, we will reprogram presynaptic plasticity within relevant neuronal populations in order to learn about the synaptic and circuitry principles connecting aging, sleep and memory consolidation. Thus, we will measure how behavioral responses, such as olfactory aversive learning and sleep, are affected by opto-physiological methods combined with genetic manipulation. In addition, dorsal paired medial neurons will be specifically analyzed, as they have been previously shown to promote olfactory memory consolidation, and their artificial stimulation influences sleep and can compensate for age-induced deficits of consolidation. A08 will also use spermidine feeding as a protective paradigm, found to alleviate age-induced effects on memory consolidation. This strategy should help us to further separate causal entities from epiphenomena at the intersection of age, memory consolidation and sleep.

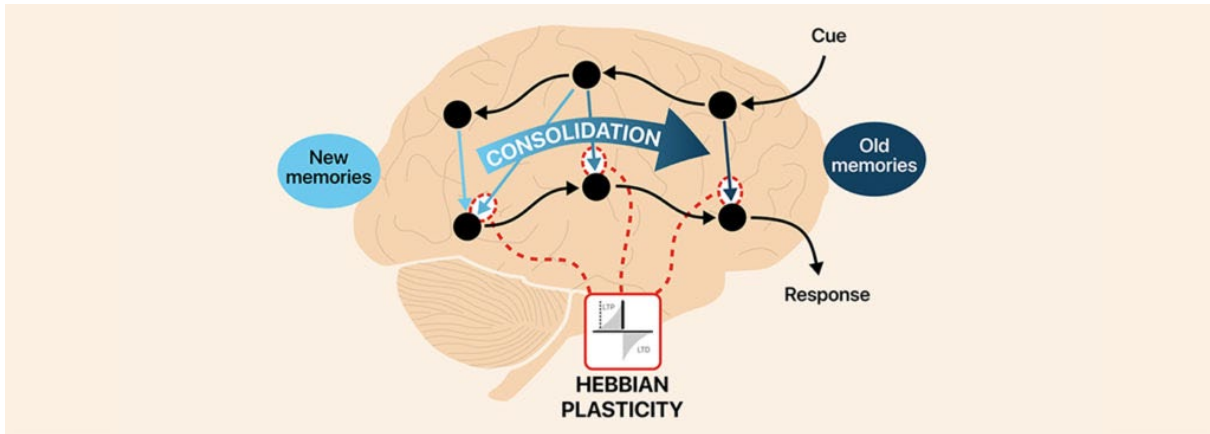
Project PI: Prof Dr. Stephan Sigrist



A08: Konvergente Defekte der Erinnerungskonsolidierung in alternden und Schlaf-deprimierten Drosophilae

Der Schlaf wurde als ein unterstützender Faktor für die Gedächtniskonsolidierung in einer Vielzahl von Modellorganismen und ebenso dem Menschen identifiziert. Mit fortschreitendem Alter eines Organismus werden die Schlaffragmente und die Gedächtniskonsolidierung abgeschwächt. Über welche Mechanismen und auf welchem Level der Alterungsprozess mit der Gedächtniskonsolidierung und dem Schlaf interagiert, bleibt größtenteils unbekannt. In alternden *Drosophila* Taufliegen wird die Konsolidierung des klassisch konditionierten Geruchsgedächtnisses ineffizient und die Anzahl der Schlafepisoden erhöht sich. Wir in Projekt A08 werden dieses Modell benutzen, um diesen negativen Einfluss zu untersuchen und werden uns dabei auf einen gehirnweiten, metaplastischen Veränderungsprozess der Synapsen konzentrieren (Zunahme der Größe der präsynaptischen, aktiven Zonen), welchen wir vor kurzem in gealterten Fliegen entdeckten. Wenn wir diese Metaplastizität genetisch nachbilden (durch die Erhöhung der Genanzahl für „active zone scaffold proteins“), verschlechtert sich die Gedächtniskonsolidierung und zugleich tritt eine Erhöhung der Anzahl der Schlafepisoden ein, ähnlich wie bei gealterten Fliegen. Hier werden wir die präsynaptische Plastizität innerhalb wichtiger neuronaler Populationen neu programmieren, um etwas über die synaptischen und schaltkreisbedingten Prinzipien zu lernen, welche Altern, Schlaf und Gedächtniskonsolidierung verbinden. Daher werden wir messen, wie die Verhaltensreaktionen, wie olfaktorisches, aversives Lernen und Schlaf, durch die Kombination aus optophysiological Methoden und genetischer Manipulation beeinflusst werden. Zusätzlich werden „dorsal paired medial neurons“ spezifisch analysiert, da sie kürzlich als Unterstützer der olfaktorischen Gedächtniskonsolidierung identifiziert wurden und ihre künstliche Stimulation sowohl den Schlaf beeinflusst als auch altersabhängige Defizite in der Konsolidierung kompensieren kann. A08 wird außerdem die Supplementation der Nahrung mit Spermidin als einen protektiven Versuch nutzen, welcher als eine Möglichkeit zur Linderung von altersabhängigen Effekten entdeckt wurde. Diese Strategie sollte uns dabei helfen, kausale Zusammenhänge von Epiphänomenen an der Schnittstelle von Alter, Gedächtniskonsolidierung und Schlaf zu trennen.

Projekt PI: Prof Dr. Stephan Sigrist

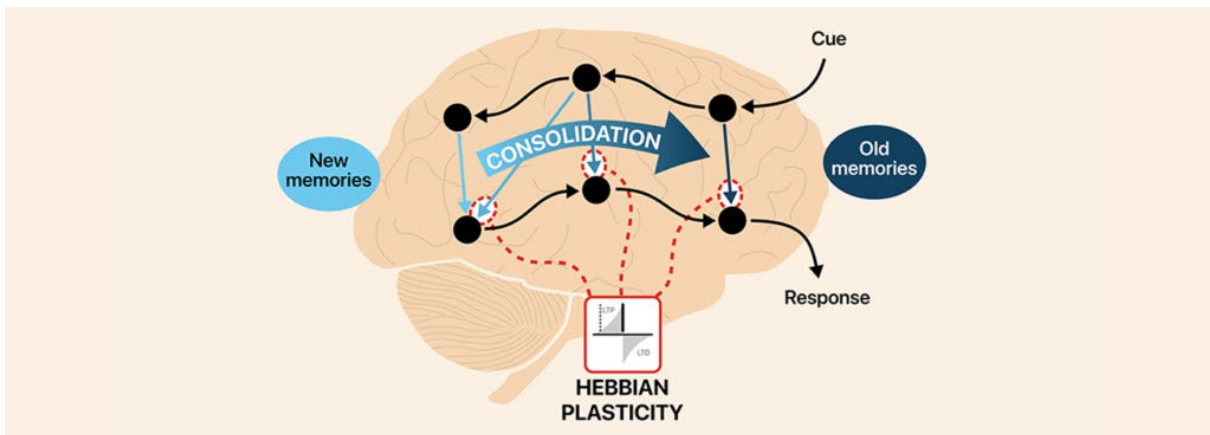


B01: A neuronal basis for systems memory consolidation

The hippocampus plays a critical role in the acquisition and consolidation of explicit memory. The dependence of declarative memories on the hippocampus decays over a time scale of weeks to years, and memories can eventually become independent of the hippocampus. This property has sparked the hypothesis of systems memory consolidation, which holds that the hippocampus guides a redistribution of memory engrams from the hippocampus towards neocortical networks over time. Although this process seems to be related to resting and/or sleep states and probably involves characteristic activity patterns that replay recent experiences (Girardeau et al., 2009; Diekelmann and Born, 2010), the synaptic and network plasticity mechanisms that underlie this memory transfer are unclear. The aim of the project presented here is to develop and test a mechanistic theory that could provide a neuronal basis for systems memory consolidation.

Image Modelling long-term memory consolidation (LTP, long-term potentiation, LTD, long-term depression). Created by Denis Alevi

Project PIs: Prof. Dr. Henning Sprekeler, Prof. Dr. Richard Kempter

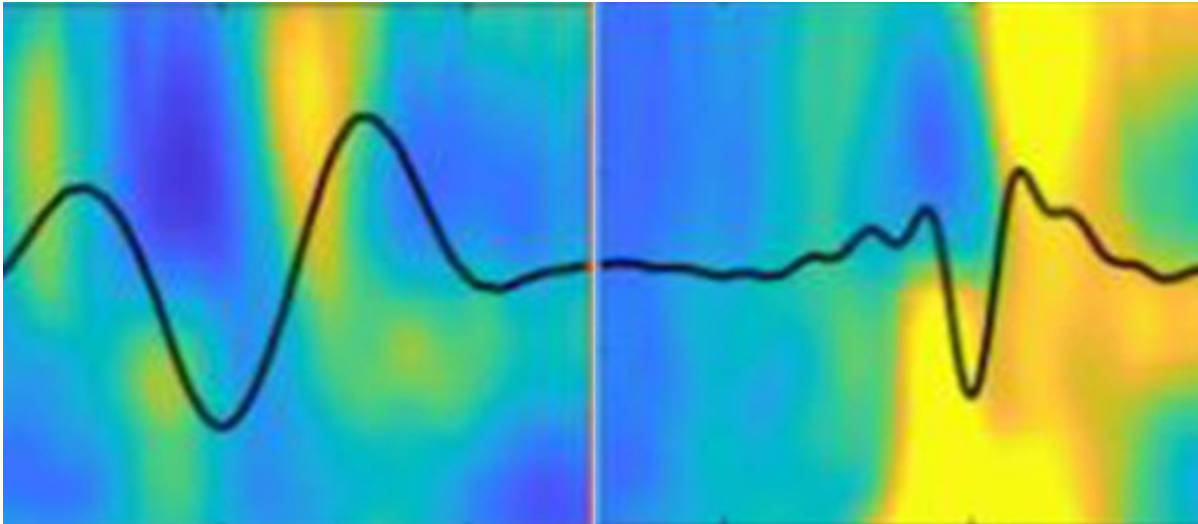


B01: Neuronale Grundlagen der Systems Gedächtniskonsolidierung

Der Hippocampus spielt eine entscheidende Rolle in der Erfassung und Konsolidierung expliziter Gedächtnisinhalte. Die Abhängigkeit der deklarativen Erinnerungen vom Hippocampus nimmt innerhalb eines Zeitraumes von Wochen bis Jahren ab und Erinnerungen können letztlich unabhängig vom Hippocampus werden. Diese Eigenschaft erweckte die Hypothese der „Systems Memory Consolidation“, welche davon ausgeht, dass der Hippocampus eine Umverteilung der Erinnerungsengramme vom Hippocampus in neokortikale Gebiete leitet. Auch wenn dieser Prozess mit Ruhe- und/oder Schlafzuständen in Zusammenhang zu stehen scheint und wahrscheinlich charakteristische Erregungsmuster beinhaltet, welche vorangegangene Erfahrungen erneut wiedergeben (Girardeau et al., 2009; Diekelmann und Born, 2010), sind die dem Gedächtnistransfer zugrunde liegenden synaptischen und netzwerkplastizitätsabhängigen Mechanismen unbekannt. Das Ziel des hier vorgestellten Projektes ist es, eine mechanistische Theorie zu entwickeln und zu testen, welche eine neuronale Basis für die „Systems Memory Consolidation“ bilden könnte.

Bild Modellierung der Langzeitgedächtniskonsolidierung (LTP, Langzeitpotenzierung, LTD, Langzeitdepression). Konzipiert von Denis Alevi

Projekt PIs: Prof. Dr. Henning Sprekeler, Prof. Dr. Richard Kempter



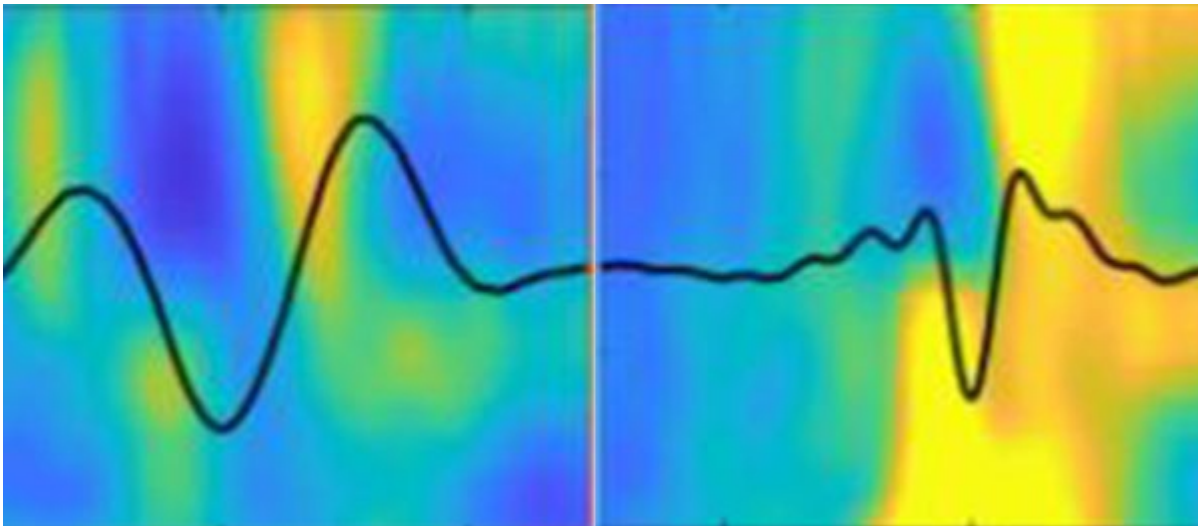
B03: Modulation of memory consolidation in humans

The consolidation of hippocampus-dependent memory benefits from slow-wave sleep (SWS). A mechanism was proposed for this consolidation process, where the depolarizing ‘up’ phase of cortical slow oscillations (SO) drives the replay of newly encoded memories in the hippocampus (accompanied by sharp wave ripples and thalamocortical spindles) and mediates their long-term storage in the neocortical networks. Probing the mechanisms of sleep-dependent memory consolidation in humans, in order to understand causal relationships and to ultimately restore normal function in patients with consolidation impairments, requires manipulations of the consolidation process. We therefore propose a study that combines perturbation experiments in humans using transcranial current stimulation (tCS) applied during SWS, with a theoretical approach that mechanistically describes the interaction between the external stimulation and the global brain dynamics and which ultimately may allow for optimizing therapeutic interventions in patients. We start with the hypothesis that the interplay between SO, spindle and ripple activity sets the “operating point” for successful memory consolidation, and we will eventually validate elements of this hypothesis by correlating brain activity patterns recorded with EEG during SWS with the behavioral assessment of consolidation success. We will first apply and empirically optimize tCS protocols, which have been used previously to enhance SO and spindle activity, and we will search for, and validate electrophysiological features that are predictive for improved behavioral performance. This search will be guided by whole-brain computational models, initially constructed to understand the patterns of SO during SWS and later extended to study SO–spindle interactions.

Computational models will be tuned to reproduce SO and spindle activity recorded with EEG during SWS, and will be used to formulate and evaluate mechanistic hypotheses about the state dependent impact of tCS. tCS protocols optimized in silico for enhancing SO and spindle activity – will then be empirically validated against EEG responses and tested on SWS-dependent memory consolidation in humans, using a previously validated object recognition learning paradigm. According to our hypothesis – that a proper adjustment of the brain’s “operating point” is beneficial for memory consolidation – we expect that enhancing electrophysiological markers that have been shown to correlate with memory consolidation is already sufficient to improve behavioral performance. If so, the model-based approach will not only convey novel insights into causal relations between electrophysiological features and successful memory consolidation, but also help us to design efficient stimulation protocols which are personalized and adapted to various patient groups. Given that the amount of SWS per night significantly declines with aging (a trend accelerated in patients with Alzheimers Disease) and that the disturbed sleeping patterns contribute to deficits in memory consolidation, the results of this project may be of high clinical relevance.

Image Time frequency representation (TFR) in the frequency range of 5 to 20 Hz for SO (left) and delta (right) events. Courtesy of B03 members.

Project PIs: Prof Dr. Agnes Flöel, Prof. Dr. Klaus Obermayer



B03: Modulation der Gedächtniskonsolidierung beim Menschen

Die Konsolidierung von Hippocampus-abhängigen Erinnerungen profitiert vom „slow-wave sleep“ (SWS). Es wurde ein Mechanismus für diesen Konsolidierungsprozess vorgeschlagen, in welchem die depolarisierende Phase der kortikalen „slow oscillations“ (SO) die Wiedergabe der neu codierten Erinnerungen im Hippocampus (begleitet von „sharp wave ripples“ und thalamokortikalen Spindeln) ebenso vorantreibt, wie sie ihre Langzeitspeicherung in den neokortikalen Netzwerken vermittelt. Um die Mechanismen der schlafabhängigen Gedächtniskonsolidierung in Menschen zu untersuchen und damit den kausalen Zusammenhang zu verstehen, sowie die normalen Funktionen in Patienten mit Konsolidierungsstörungen wiederherzustellen, ist die Manipulation des Konsolidierungsprozesses nötig. Darum schlagen wir eine Studie vor, in welcher die Störung im Menschen mittels transkranieller Gleichstromstimulation (tCS) innerhalb des SWS mit einem theoretischen Ansatz kombiniert wird, der die Interaktion zwischen der externen Stimulation und den globalen Hirndynamiken beschreibt und welcher letztlich vielleicht ermöglicht, die therapeutischen Interventionen an Patienten zu optimieren. Wir beginnen mit der Hypothese, dass das Zusammenspiel zwischen SO-, Spindel-, und Rippleaktivität den „operating point“ für die erfolgreiche Gedächtniskonsolidierung darstellt und wir werden eventuell Teile dieser Hypothese validieren, indem wir mit EEG aufgezeichnete Gehirnaktivitätsmuster während des SWS mit der Verhaltensbewertung des Konsolidierungserfolgs korrelieren. Zunächst werden wir tCS-Protokolle anwenden und empirisch optimieren, welche bisher benutzt wurden, um SO- und Spindelaktivitäten zu verstärken. Ebenfalls werden wir elektrophysiologische Eigenschaften suchen und validieren, welche als Prädiktoren für eine verbesserte Verhaltensleistung dienen. Diese Suche wird von Rechenmodellen des gesamten Gehirns geleitet, die zu Beginn konstruiert wurden, um die Muster der SO während des SWS zu verstehen und später für die Untersuchung der SO-Spindelinteraktion erweitert wurden. Die Computermodelle werden an die Reproduktion von SO und Spindelaktivität angepasst, die mittels EEG während des SWS aufgezeichnet wurden. Diese Modelle werden für die Formulierung und Evaluierung mechanistischer Hypothesen über den zustandsabhängigen Einfluss der tCS benutzt. In „silico“ optimierte tCS Protokolle zur Verbesserung der SO- und Spindelaktivität werden dann empirisch anhand der EEG-Antworten validiert und unter Verwendung eines zuvor validierten Lernparadigmas zur Objekterkennung auf SWS-abhängige Gedächtniskonsolidierung an Menschen getestet. Gemäß unserer Hypothese, dass eine korrekte Anpassung des Gehirns „operating point“ vorteilhaft für die Gedächtniskonsolidierung ist, erwarten wir, dass die Verbesserung elektrophysiologischer Marker, welche mit der Gedächtniskonsolidierung korrelieren, bereits ausreicht, um die Verhaltensleistung zu verbessern. Wenn das der Fall ist, wird der modellbasierte Ansatz nicht nur neue Einblicke in die kausalen Zusammenhänge zwischen elektrophysiologischen Eigenschaften und erfolgreicher Gedächtniskonsolidierung geben, sondern uns auch dabei helfen, personalisierte und an verschiedene Patientengruppen angepasste effiziente Stimulationsprotokolle zu entwerfen. Angesichts der Tatsache, dass die Menge an SWS pro Nacht mit zunehmendem Alter signifikant abnimmt (ein Trend, der sich bei Patienten mit Alzheimer-Krankheit beschleunigt) und dass die gestörten Schlafmuster zu Defiziten bei der Gedächtniskonsolidierung beitragen, können die Ergebnisse dieses Projekts von hoher klinischer Relevanz sein.

Bild Zeit-Frequenzdarstellung (TFR) im Frequenzbereich von 5 bis 20 Hz für SO- (links) und Delta- (rechts) Ereignisse. Quelle, B03-Mitgliedern

Projekt PIs: Prof Dr. Agnes Flöel, Prof. Dr. Klaus Obermayer



B04: Ontogenesis of memory consolidation

Humans have the capacity to remember experienced episodes for years and even decades. This impressive ability has its ontogenetic roots in early childhood, when childhood amnesia – the inability of adults to retrieve childhood memories – offset begins around the age of 3 to 8 years. At the system level, the consolidation of memory involves post-encoding reorganization of event engrams over distributed brain circuits (Dudai and Morris, 2000). This is a temporally evolving process that involves interactions between the hippocampus (HC) and neocortex, including ventromedial prefrontal regions (vmPFC, e.g. Dudai, 2004; Takashima et al., 2006). These interactions are modulated by preexisting schema or prior knowledge, with the transfer process from HC to neocortex expedited when new memory fits into preexisting schema. Studying these processes in normally developing children and children with expected alterations in HC circuitry (like in the context of preterm birth) is an opportunity to gain insight into the dynamics of system-level memory consolidation by examining the varying structural and functional integrity of the HC–vmPFC memory network across groups and time. In typically developing children, HC maturation slows down by mid-childhood (Shing et al., 2010), but the structural and functional connectivity between HC and vmPFC develops well into adulthood (Lebel et al., 2012). Currently, understanding of how consolidation is enabled and constrained in the developing brains is limited. Using an experimental approach in combination with multimodal neuroimaging techniques (fMRI, high-resolution MRI, DTI), we will characterize the neural mechanisms underlying memory consolidation in typically developing term-born and preterm-born children aged 5–6 years before school entry (in comparison to a young adult group), with a longitudinal follow-up two years later. We will examine how consolidation across two weeks affects the neural correlates of memory retrieval with events (consisting of object and context) that can be bound with knowledge. Longitudinally, we will track how increase in knowledge over time affects the development of neural mechanisms underlying memory consolidation. Using the same object–context paradigm, we will extend to the clinical model of preterm birth associated with enduring, early onset changes in HC anatomy and function (Nosarti and Froudish–Walsh, 2016) and expected alterations in memory consolidation. Our approach capitalizes on the fact that while HC integrity is compromised among individuals born preterm, there is significant interindividual variability in the degree of their memory impairment, with some having memory performance in the normal unimpaired range. Therefore, our study aims at characterizing (1) neural processes that underlie memory consolidation in typically developing individuals, (2) neural alterations and compensational processes that underlie memory consolidation in preterm born individuals, and (3) perinatal characteristics and early neurodevelopmental trajectories that predict unimpaired memory performance despite premature birth. With this longitudinal project, new insights will be gained regarding the dynamics of within-person neural development and plasticity underlying system-level memory consolidation. **Image** Experimental logo. Courtesy of B04 members

Project PIs: Prof Dr. Angela Kaindl, Prof. Dr. Claudia Buss, Prof. Dr. YeeLee Shing



B04: Ontogenese der Gedächtniskonsolidierung

Menschen haben die Fähigkeit sich an erlebte Ereignisse für Jahre oder sogar Jahrzehnte zu erinnern. Diese beeindruckende Fähigkeit hat ihre ontogenetischen Wurzeln in der frühen Kindheit, während derer die frühkindliche Amnesie – die Unfähigkeit Erwachsener, auf Kindheitserinnerungen zuzugreifen – zwischen 3 und 8 Jahren einsetzt. Auf dem Systemlevel beinhaltet die Gedächtniskonsolidierung eine, nach der Encodierung stattfindende, Reorganisation von Ereignisengrammen über verteilte Gehirnschaltkreise hinweg (Dudai and Morris, 2000). Dies ist ein zeitlich fortschreitender Prozess, der die Interaktion zwischen Hippocampus (HC) und Neokortex beinhaltet, einschließlich der ventromedialen präfrontalen Gebieten (vmPFC, e.g. Dudai, 2004; Takashima et al., 2006). Diese Interaktionen werden von zuvor bestehenden Schemata oder Vorwissen moduliert, mit einem beschleunigten Transfer vom HC zum Neokortex, wenn die neue Erinnerung in bereits bestehende Schemata passt. Diese Prozesse sowohl in sich normal entwickelnden Kindern als auch in Kindern mit einer erwarteten, von der Normabweichenden HC Verschaltung (wie zum Beispiel im Falle einer Frühgeburt) zu untersuchen, ist eine Möglichkeit einen Einblick in die Dynamiken der auf dem Systemlevel ablaufenden Gedächtniskonsolidierung zu gewinnen, indem die variierende strukturelle und funktionelle Integrität des HC-vmPFC-Netzwerks zwischen den Gruppen und im Laufe der Zeit beobachtet wird. In sich normal entwickelnden Kindern verlangsamt sich die HC Reifung innerhalb der mittleren Kindheit (Shing et al., 2010), aber die strukturelle und funktionelle Konnektivität zwischen HC und vmPFC entwickelt sich bis weit ins Erwachsenenalter (Lebel et al., 2012). Zurzeit ist das Verständnis darüber, wie die Konsolidierung in den sich entwickelnden Gehirnen ermöglicht und eingeschränkt wird, sehr begrenzt. Unter Verwendung eines experimentellen Ansatzes, in Verbindung mit multimodalen Neuroimagingtechniken (fMRI, hochauflösendes MRI, DTI), werden wir die, der Gedächtniskonsolidierung zugrunde liegenden, neuronalen Mechanismen in sich normal entwickelnden, sowie in frühgeborenen Vorschulkindern zwischen 5 und 6 Jahren (im Vergleich zu einer Gruppe junger Erwachsener) charakterisieren, mit einer Längsschnittkontrolle zwei Jahre später. Wir werden untersuchen, wie die Konsolidierung über zwei Wochen die neuronalen Korrelate des Erinnerungsabrufes für Ereignisse (bestehend aus Objekten und deren Kontext), welche mit Wissen in Verbindung gebracht werden können, beeinflusst. Im Längsschnitt werden wir untersuchen, wie der Wissenserwerb im Laufe der Zeit die Entwicklung von der Gedächtniskonsolidierung zugrunde liegenden neuronalen Mechanismen beeinflusst. Unter Benutzung des selben Objekt-Kontext-Paradigmas werden wir zu klinischen Modellen von Frühgeburten, assoziiert mit andauernden, früheinsetzenden Veränderungen in der Anatomie und Funktionalität des HC (Nosarti und Froud-Walsch, 2016) und erwarteten Veränderungen in der Gedächtniskonsolidierung, voranschreiten. Unser Ansatz profitiert von der Tatsache, dass zwar die HC-Integrität unter frühgeborenen Individuen beeinträchtigt ist, es aber signifikante interindividuelle Variabilität im Grad der Gedächtnisstörung gibt, in deren Rahmen einige eine Gedächtnisleistung im normalen, nichtbeeinträchtigten Rahmen aufweisen. Deshalb wird unsere Studie darauf abzielen, Charakterisierungen vorzunehmen für (1) neuronale Prozesse, welche der Gedächtniskonsolidierung in sich normal entwickelnden Individuen dienen, (2) neuronale Unterschiede und Kompensationsprozesse, welche der Gedächtniskonsolidierung in frühgeborenen Individuen zugrunde liegen und (3) perinatale Charakteristika und frühe neuronale Entwicklungstrajektorien, welche unbeeinträchtigte Gedächtnisleistungen, trotz einer Frühgeburt, vorhersagen. Mit diesem Längsschnittsprojekt werden neue Einsichten in die Dynamiken der intrapersonellen neuronalen Entwicklung und der Plastizität zugrunde liegenden Gedächtniskonsolidierung auf Systemebene gewonnen. **Bild** Experimentelles Logo. Quelle, B04-Mitglieder

Project PIs: Prof Dr. Angela Kaindl, Prof. Dr. Claudia Buss, Prof. Dr. YeeLee Shing



B05: Spatial memory consolidation networks

The ability to navigate the environment is an indispensable prerequisite for adaptive behavior. In most behavioral contexts, recourse to spatial memory representations is required for successful navigation. These contexts can be as diverse as recalling the way to the bathroom in a dark hotel room, following a local's directions to reach a tourist attraction or steering a refugee boat across the Mediterranean Sea. Previous research suggests that memory-guided navigation draws flexibly on multiple spatial representations that are supported by an extensive hippocampo–neocortical network. How the passage of time during consolidation affects representation of spatial memoranda within this network remains unclear. Studies in animals and humans further suggest that consolidation may not only render memory less susceptible to interference, but may also transform spatial representations directly. Our project investigates the dynamics of spatial memory network consolidation with an approach that integrates clinical and cognitive neuroscience. Our central hypothesis is that the changing role of hippocampal and neocortical network nodes across time not only reflects increasing resilience to interference, but also a significant interaction between time and type of spatial memoranda. We will create behavioral conditions, in which recruitment of observer-dependent (egocentric) and observer-independent (allocentric) spatial representations and memory delays are systematically manipulated. In four work packages (WPs), we will combine behavioral testing in virtual environments with patient studies and functional MRI. We will investigate healthy controls and three complimentary clinical models of transient and permanent hippocampal dysfunction to disentangle hippocampal and neocortical contributions to consolidation of spatial representations. In WP1, we will study the effects of consolidation on network activation in healthy humans. In WP2, we will study the effects of transient global amnesia on encoding and early consolidation of spatial memories. In WP3, we will study the effects GABA-ergic drugs on early consolidation during general anesthesia. In WP4, we will study the effect of surgical resections of the hippocampus on the long-term consolidation and retrieval of spatial memoranda learned at different times preoperatively. Across WPs, it is asked how consolidation of spatial information changes the probability of representing spatial relationships relative to a subject's body coordinates. We hypothesize that this factor critically determines hippocampo-neocortical interplay during consolidation.

Image Navigation task setting. Source, Jürgen Hohmuth

Project PIs: Prof Dr. Christoph Ploner, Prof. Dr. Carsten Finke



B05: Netzwerke für die Konsolidierung von Raumgedächtnis

Die Fähigkeit, im Raum zu navigieren, ist eine unverzichtbare Voraussetzung für adaptives Verhalten. In den meisten Verhaltenszusammenhängen ist der Rückgriff auf räumliche Gedächtnisrepräsentation zur erfolgreichen Navigation notwendig. Diese Zusammenhänge können so divers sein wie die Erinnerung an den Weg zur Toilette im dunklen Hotelzimmer, eine Touristenattraktion auf Anweisung von Einheimischen finden oder die Lenkung eines Flüchtlingsbootes auf dem Mittelmeer. Die bisherige Forschung legt nahe, dass die gedächtnisgesteuerte Navigation flexibel auf mehrere räumliche Repräsentationen zurückgreift, die von einem umfangreichen hippocampalen neokortikalen Netzwerk unterstützt wird. Es bleibt jedoch unklar, wie im zeitlichen Ablauf der Konsolidierung die Repräsentation des räumlichen Gedächtnisses in jenem Netzwerk beeinflusst wird. Nach Untersuchungen an Menschen und Tieren wird vermutet, dass die Konsolidierung nicht nur das Gedächtnis weniger anfällig für Beeinträchtigungen macht, sondern auch direkt die räumlichen Repräsentationen verändert. Unser Projekt untersucht die Dynamik von räumlichen Gedächtniskonsolidierungsnetzwerken aus der Sicht der klinischen und kognitiven Neurowissenschaft. Unsere Haupthypothese ist, dass die zeitliche Veränderung von hippocampalen und neokortikalen Netzwerknoten nicht nur die ansteigende Widerstandsfähigkeit gegenüber Beeinträchtigungen widerspiegelt, sondern auch eine besondere Wechselwirkung zwischen Zeit und Art der räumlichen Erinnerung. Wir werden ebenfalls verhaltensexperimentelle Bedingungen erschaffen, in deren Rahmen die Rekrutierung von beobachterabhängigen (egozentrischen) und beobachterunabhängigen (allozentrischen) räumlichen Repräsentationen und Speicherverzögerungen systematisch manipuliert werden. In vier work packages (WPs) kombinieren wir Verhaltenstests in einem virtuellen Umfeld mit Patientenstudien und fMRT. Wir erforschen eine gesunde Kontrollgruppe und drei komplementäre klinische Modelle von transienten und permanenten hippocampalen Fehlfunktionen, um den hippocampalen und neokortikalen Einfluss auf die Konsolidierung von räumlicher Repräsentation zu bestimmen. In WP1 untersuchen wir die Effekte der Konsolidierung auf die Netzwerkaktivität bei gesunden Menschen. In WP2 untersuchen wir den Einfluss von transients globaler Amnesie auf die Kodierung und frühe Konsolidierung von räumlichen Erinnerungen. In WP3 untersuchen wir den Einfluss von GABA-ergen Drogen auf frühe Konsolidierung während einer Narkose. In WP4 werden die Auswirkungen einer Resektion vom Hippocampus auf langfristige Konsolidierung und den Zugriff auf präoperativ zu verschiedenen Zeiten angeeigneten räumlichen Memoranden erforscht. Über die WPs hinweg stellt sich die Frage, wie die Konsolidierung der räumlichen Information die Wahrscheinlichkeit für eine Bezugnahme der räumlichen Repräsentation auf die Körperkoordinaten des Probanden ändert. Wir nehmen an, dass dieser Faktor eine entscheidende Rolle bei der hippocampo-neokortikalen Wechselwirkung während der Konsolidierung spielt.

Bild Navigation Task-Einstellung. Quelle, Jürgen Hohmuth

Projekt PIs: Prof Dr. Christoph Ploner, Prof. Dr. Carsten Finke



B06: Multiscale computations of memory consolidation: offline replay and dopamine release during wakeful rest following encoding

The role of dopamine in consolidation events that fix information at synapses and allow transfer from one region to another is poorly understood. In this project, we will investigate the relationship between memory performance and dopamine-modulated hippocampal memory consolidation in young and old subjects using a monetary incentive delay task, multimodal neuroimaging and multiscale brain models. We will use several experimental and theoretical strategies to gain understanding into the neurocomputational mechanisms associated with hippocampal dopaminergic modulation and its changes during aging. Combining 7T high-field MRI, simultaneous MR–PET, multivariate pattern classification analysis and brain network modeling, we will study memory processes associated with offline replay of rewarding memories in relation to dopamine release and structural changes of ageing on multiple spatial and temporal scales.

Image Single-subject mean PET images overlaid on a T1 image. Courtesy of (Alex) Yeo Jin Yi

Project PIs: Prof Dr.Emrah Düzel, Prof. Dr. Petra Ritter



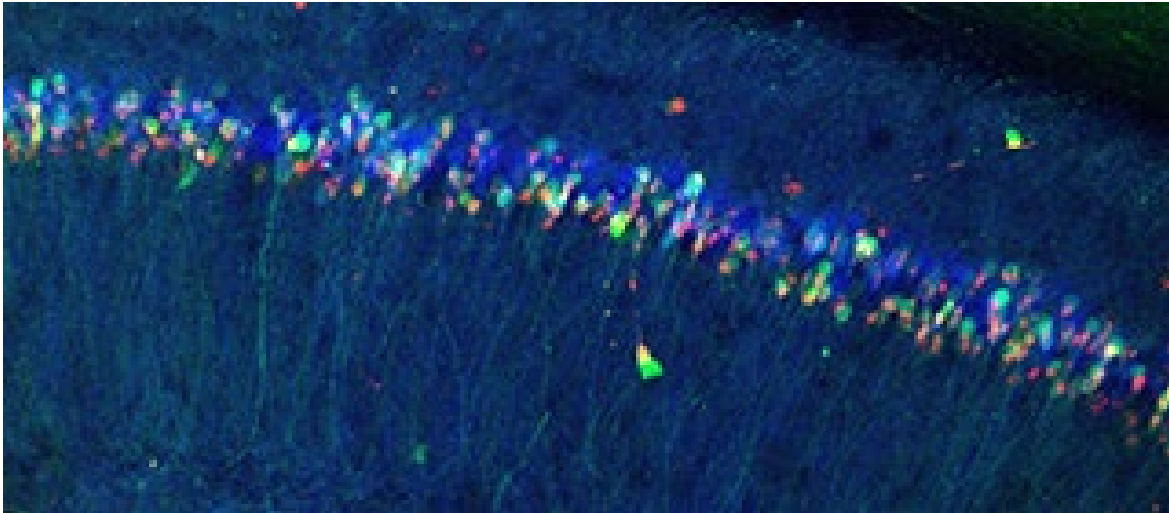
B06: Multi-Skalen-Berechnung von Gedächtniskonsolidierung: Off-line Wiedergabe und Freisetzung von Dopamin im wachen Ruhezustand gefolgt von Kodierung

Die Rolle von Dopamin im Konsolidierungsprozess, der die Information in Synapsen fixiert und den Übergang von einer zur anderen Region ermöglicht, ist bisher nahezu unverstanden. In diesem Projekt werden wir die Beziehung zwischen Gedächtnisleistung und Dopamin-regulierter, hippocampaler Gedächtniskonsolidierung in jungen und alten Testobjekten untersuchen. Dabei verwenden wir eine monetäre Anreizverzögerungsaufgabe (monetary incentive delay task), multimodales Neuroimaging und multiskalige Gehirnmodelle.

Wir werden verschiedene experimentelle und theoretische Strategien anwenden, um ein Verständnis von neurocomputationalen Mechanismen und dazugehörigen hippocampalen, dopaminergen Modulationen sowie deren Veränderung im Altersprozess zu erlangen. Mithilfe von 7T high-field-MRI, simultanen MR-PET, multivariater Mustererkennungsanalyse und neuronaler Netzwerkmodellierung erforschen wir Gedächtnisprozesse, die mit Off-line Wiedergabe von Belohnungserinnerungen assoziiert werden, im Verhältnis zur Freisetzung von Dopamin und strukturellen Veränderungen im Altersprozess auf mehreren räumlichen und zeitlichen Skalen.

Image Single-subject mean PET-Bilder, die auf einem T1-Bild überlagerte sind. Quelle, (Alex) Yeo Jin Yi

Projekt PIs: Prof. Dr. Emrah Düzel, Prof. Dr. Petra Ritter



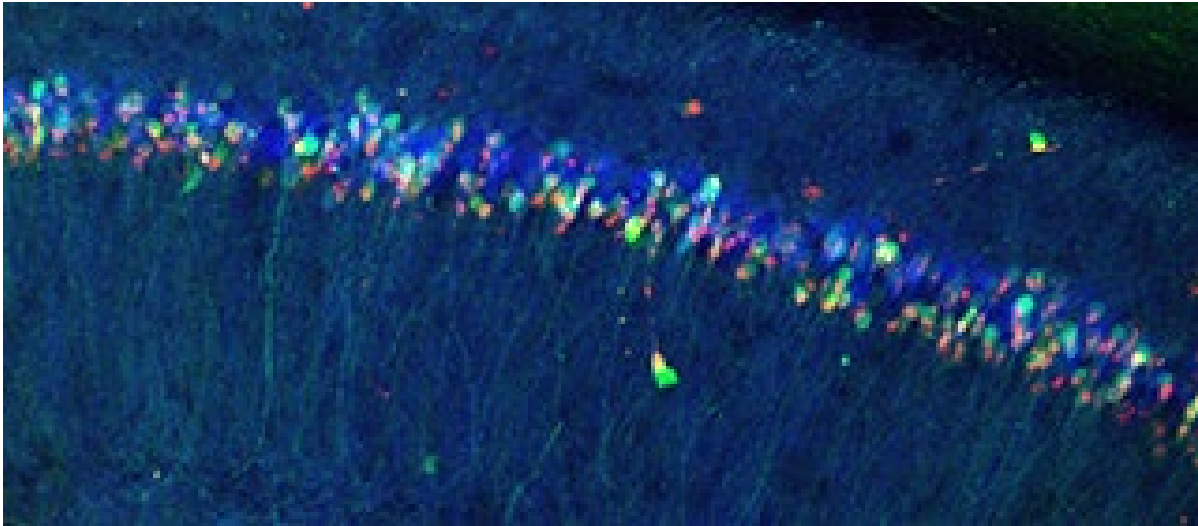
C01: Development of molecular tools for manipulating and studying memory engrams

Over the last decade the number, variety and specificity of optical and genetic tools that report or modify neural activity, such as calcium and voltage sensors or light-gated channels and light driven pumps, has increased exponentially. Many if not most laboratories now use genetically encoded tools to address research questions, however the accessibility of these tools remains limited. In this CRC, we will offer custom tailored viral vector based tools optimized for investigation of the mechanisms underlying memory consolidation. The choice of tools will take into account two main parameters: spatial confinement of such tools (i.e. the neurons and circuits involved), and their biophysical properties to match the experimental condition and the biology of memory consolidation. These tools have recently advanced beyond simple manipulation and now allow researchers within the CRC to manipulate, investigate or reconstruct neural circuits. How memory circuits are consolidated can also be studied by examining gene expression in the participating neurons. Correlating gene expression with connectivity patterns can be particularly useful in describing underlying mechanisms of memory formation, as well as providing anatomical markers for neurons participating in the memory engrams. This can be accomplished through the use of transcriptome analysis by means of single cell RNA sequencing.

Knowhow in molecular biology, cell biology, physiology and bioinformatics are required to develop the above tools, as well as analyzing and understanding the outcome of their use. The C01 project will serve as a hub for research in design and production of tools in order to support circuit analysis on morphological, molecular and functional levels.

Image CA1 hippocampal formation infected with pAAV-Syn-FLEX-Ce3ToG-WPRE3 (Cerulean, TVA receptor, Glycoprotein G) and with the Rabies virus pRVdG-N-P-M-EGFP-SynPhRFP-L (expressing green fluorescent protein and Synaptophysin-RFP). Courtesy of Dr. Julie Ledderose (AG Larkum)

Project PIs: Prof. Dr. Christian Rosenmund, Prof. Dr. Dietmar Schmitz, Prof. Dr. Peter Hegemann



C01: Entwicklung von molekularen Werkzeugen zur Manipulation und Erforschung von Gedächtnisengrammen

Die Zahl, Vielfalt und Spezifität an optischen und genetischen Werkzeugen zur Ermittlung oder Veränderung neuronaler Aktivität, wie zum Beispiel Calcium- oder Spannungssensoren oder lichtgesteuerte Ionenkanäle und lichtgetriebene Pumpen hat in den vergangenen 10 Jahren exponentiell zugenommen. Die meisten Labore nutzen heute genetisch kodierte Werkzeuge, um Forschungsfragen anzugehen, zu denen der Zugang jedoch begrenzt bleibt. In diesem SFB bieten wir maßgeschneiderte virale, vektorenbasierte Instrumente, die zur Erforschung von Gedächtniskonsolidierung dienen sollen. Die Wahl dieser Instrumente wird zwei Hauptparameter berücksichtigen: räumliche Beschränkung (z.B. die beteiligten Neuronen oder Netzwerke) und ihre biophysikalischen Eigenschaften, um den experimentellen Bedingungen und der Biologie von Gedächtniskonsolidierung zu entsprechen. Diese Werkzeuge sind nun soweit fortgeschritten, dass sie den Forschern des SFB erlauben neuronale Netzwerke zu manipulieren, erforschen oder rekonstruieren.

Wie Gedächtnisnetzwerke konsolidiert werden kann auch studiert werden, indem man die Genexpression in den beteiligten Neuronen untersucht. Korrelierte Genexpression mit Konnektivitätsmustern kann besonders nützlich sein, um zugrunde liegende Mechanismen der Gedächtnisbildung zu beschreiben, sowie anatomische Marker für in Gedächtnisengrammen beteiligte Neuronen bereitzustellen. Das kann aber auch mithilfe von Transkriptom-Analyse mittels single-cell RNA Sequenzierung erreicht werden.

Das Knowhow in der molekularen Biologie, Zellbiologie, Physiologie und Bioinformatik ist notwendig, um die oben beschriebenen Hilfsmittel herzustellen, sowie auch das Ergebnis ihrer Anwendung zu analysieren und zu verstehen. Als Mittelpunkt in der Forschung von Design und Herstellung von molekularen Werkzeugen unterstützt das CO1 Projekt die Netzwerkanalyse auf morphologischen, molekularen und funktionalen Ebenen.

Bild CA1 hippocampal Formation, infiziert mit pAAV-Syn-FLEX-Ce3ToG-WPRE3 (Cerulean, TVA-Rezeptor, Glykoprotein G) und mit dem Tollwutvirus pRVdG-N-P-M-EGFP-SynPhRFP-L (die grün fluoreszierende Protein und Synaptophysin-RFP exprimieren). Quelle, Dr. Julie Ledderose (AG Larkum)

Project PIs: Prof. Dr. Christian Rosenmund, Prof. Dr. Dietmar Schmitz, Prof. Dr. Peter Hegemann



C02: Experimental behavior technologies and animal training

The Experimental Behavior Technologies and Animal Training service project provides the mechanism and resources for producing state-of-the-art behavioral systems. It will make automated methods for experimental learning and memory testing available to CRC groups. These fully automated learning paradigms will allow measurement and experimental manipulation during specific phases of the learning process, including the phase of memory consolidation. This will include both virtual reality and operant cage-based systems for both freely moving and head-fixed animals. We will develop a controlled reward and observation system for unsupervised training of multiple mice without head fixation that will be completely analogous to the online (head-fixed) experiments. This will include a system (touchscreen, 8-arm radial maze) for transgenic mice with conditional activation/deactivation of brain function either achieved through orally applied drug by ID chip-automated water dispensers or through integrated wireless optogenetic stimulation. The operant experimental systems will include hardware and software for automated operation and systems will be available for both rodents and *Drosophila* fruit flies.

Image Experimental set-up. Courtesy of York Winter

Project PI: Prof. Dr. York Winter



C02: Experimentelle Verhaltenstechnologie und Tiertraining

Das Projekt *Experimentelle Verhaltenstechnologie und Tiertraining* liefert Mechanismen und Ressourcen zur Entwicklung von modernen Verhaltenssystemen. Es werden automatisierte Methoden zum experimentellen Lernen und Gedächtnistests erarbeitet und anderen SFB Gruppen bereitgestellt. Der vollautomatisierte Lernversuch erlaubt das Messen und experimentelle Manipulieren während einer spezifischen Phase eines Lernprozesses, einschließlich der Phase der Gedächtniskonsolidierung. Dieses umfasst sowohl virtuelle Realität als auch operante käfigbasierte Systeme an frei bewegten oder kopffixierten Tieren.

Wir entwickeln ein kontrolliertes Belohnungs- und Beobachtungssystem für unbeaufsichtigtes Training von mehreren Mäusen ohne Kopffixierung, das analog zu online (kopffixierten) Experimenten ist. Das schließt ein System (Touchscreen, 8-armiges radiales Labyrinth) ein für transgene Mäuse mit konditionierter Aktivierung/Deaktivierung einer Gehirnfunktion entweder durch eine oral angewendete Droge, die durch einen ID-chipautomatisierten Wasserspender bereitgestellt wird oder durch integrierte kabellose optogenetische Stimulation. Die operanten experimentellen Systeme werden Hardware und Software für automatisierten Betrieb beinhalten, die für Nagetiere sowie *Drosophila* anwendbar sind.

Bild Experimenteller Setup. Quelle, York Winter

Projekt PI: Prof. Dr. York Winter



Z: Central administrative project and data curation

Guided by the DFG and in cooperation with the CRC's member institutions, the central project administers network resources in thematic areas: equal opportunity, guests and colloquia, project-specific workshops, travel, outreach, data curation and publications. **The Z project team:** Spokesperson [Matthew Larkum](#) represents the CRC in all external matters and monitors the progress of scientific and service projects to ensure scientific standards are adhered to. He initiates and oversees all project-related activities (events, recruitment, finances) and is in charge of managing expenditures not covered by the Steering Committee. Matthew is also central to the development of strategic goals in the short and long-term, based on input from the consortium. In his absence, Deputy Spokesperson [Richard Kempter](#) acts in these matters. The first point of contact for internal and external matters is Coordinator [Mary Louise Grossman](#), who takes care of global finances, web and graphic design, public relations and scientific events (lecture series, retreats and symposia). She also ensures continuous reporting to the Steering Committee, on behalf of the Spokesperson. Team Assistant [Serenella Brinati](#) takes care of guests, network-wide travel, meetings and protocols as well as provides general administrative assistance. Data curator [Julien Colomb](#) is developing solutions for data management and curation in collaboration with EMBO ([smartfigure gallery](#)) and the [neuro-NFDI consortium](#) (gin-tonic), in consultation with the CRC members, and under the supervision of Matthew Larkum. [Heidi Pretorius](#) coordinated the CRC's guest speakers in the 2018-2019 Neuroscience Colloquium series. Our PhD-Postdoc-Network Coordinator [Lisa Velenosi](#) mobilizes the CRC's young and early-career scientists to self-organize lab tours, meet-the-speaker, journal club, retreats and more. Last but not least, our HU Berlin junior office assistant [Madlena Kozaeva](#) tracks member output, i.e., publications, supports the coordination office and helps maintain our new web presence.

Project PI: Matthew Larkum



Z: Zentralprojekt und Data Curation

Unter Federführung der DFG und in Zusammenarbeit mit den Mitgliedsinstitutionen des SFB verwaltet das zentrale Projekt Netzwerkressourcen in den Themenfeldern: Chancengleichheit, Gäste und Kolloquien, projektspezifische Workshops, Reisen, Outreach, Data Curation und Publikationen. **Das Z-Projektteam:** Sprecher [Matthew Larkum](#) vertritt den CRC in allen externen Angelegenheiten und überwacht den Fortschritt von wissenschaftlichen und Service-Projekten, um sicherzustellen, dass wissenschaftliche Standards eingehalten werden. Er initiiert und beaufsichtigt alle projektbezogenen Aktivitäten (Veranstaltungen, Rekrutierung, Finanzen) und ist für die Verwaltung der vom Lenkungsausschuss nicht gedeckten Ausgaben zuständig. Matthew spielt auch eine zentrale Rolle bei der Entwicklung kurz- und langfristiger strategischer Ziele auf der Grundlage von Beiträgen des Konsortiums. In seiner Abwesenheit ist der stellvertretende Sprecher [Richard Kempter](#) in diesen Angelegenheiten tätig. Erste Ansprechpartnerin für interne und externe Angelegenheiten ist die Koordinatorin [Mary Louise Grossman](#), die sich um die globalen Finanzen, Web- und Grafikdesign, Öffentlichkeitsarbeit und wissenschaftliche Veranstaltungen (Vortragsreihen, Retreats und Symposien) kümmert. Darüber hinaus sorgt sie im Auftrag des Sprechers für eine kontinuierliche Berichterstattung an den Lenkungsausschuss. Die Teamassistentin [Serenella Brinati](#) übernimmt die Betreuung von Gästen, netzwerkweiten Reisen, Sitzungen und Protokollen sowie die allgemeine administrative Unterstützung. Datenkurator [Julien Colomb](#) entwickelt in Zusammenarbeit mit EMBO (smartfigure gallery) und dem Neuro-NFDI-Konsortium (gin-tonic), in Absprache mit den CRC-Mitgliedern und unter der Aufsicht von Matthew Larkum Lösungen für das Datenmanagement und die Kuration. [Heidi Pretorius](#) koordinierte die Gastvorträge des CRC in der Neurowissenschaftliche Kolloquiumsreihe 2018-2019. Unsere PhD-Postdoc-Netzwerk-Koordinatorin [Lisa Velenosi](#) mobilisiert die PhDs und Nachwuchswissenschaftler des CRC zur Selbstorganisation von Labor-Touren, Meet-the-Speaker, Journal-Club, Retreats und mehr. Nicht zuletzt verfolgt unsere Junior-Büroassistentin [Madlena Kozaeva](#) von der HU Berlin den Output der Mitglieder, d.h. Veröffentlichungen, unterstützt das Koordinationsbüro und hilft bei der Pflege unseres neuen Internetauftritts.

Projekt PI: Matthew Larkum