

Neuroanatomie chování a paměti

Co se dozvíme ?

Stavba nervových buněk –
krátké zopakování

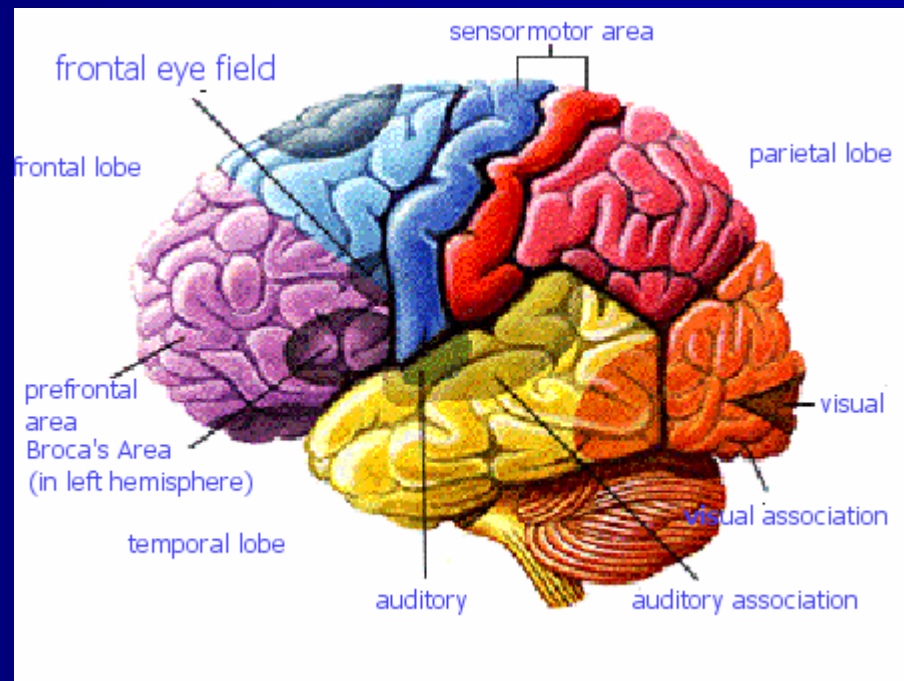
Základní neuroanatomické
koncepty

Metodiky studia neuroanatomie
chování (léze, inaktivace)

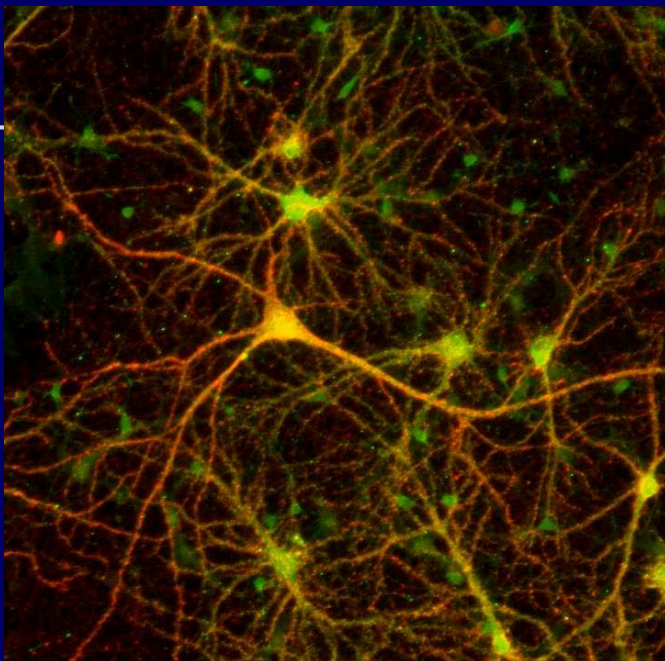
Prefrontální kůra – klíčová
struktura pro pracovní paměť

Nedeklarativní paměť – role
bazálních ganglií, mozečku a
amygdaly

Declarativní paměť – úloha
hipokampu



Nervová buňka - neuron



The father of modern neuroscience, Ramon y Cajal, at his microscope in 1890.



Cajal's first pictures of neurons and their dendrites.

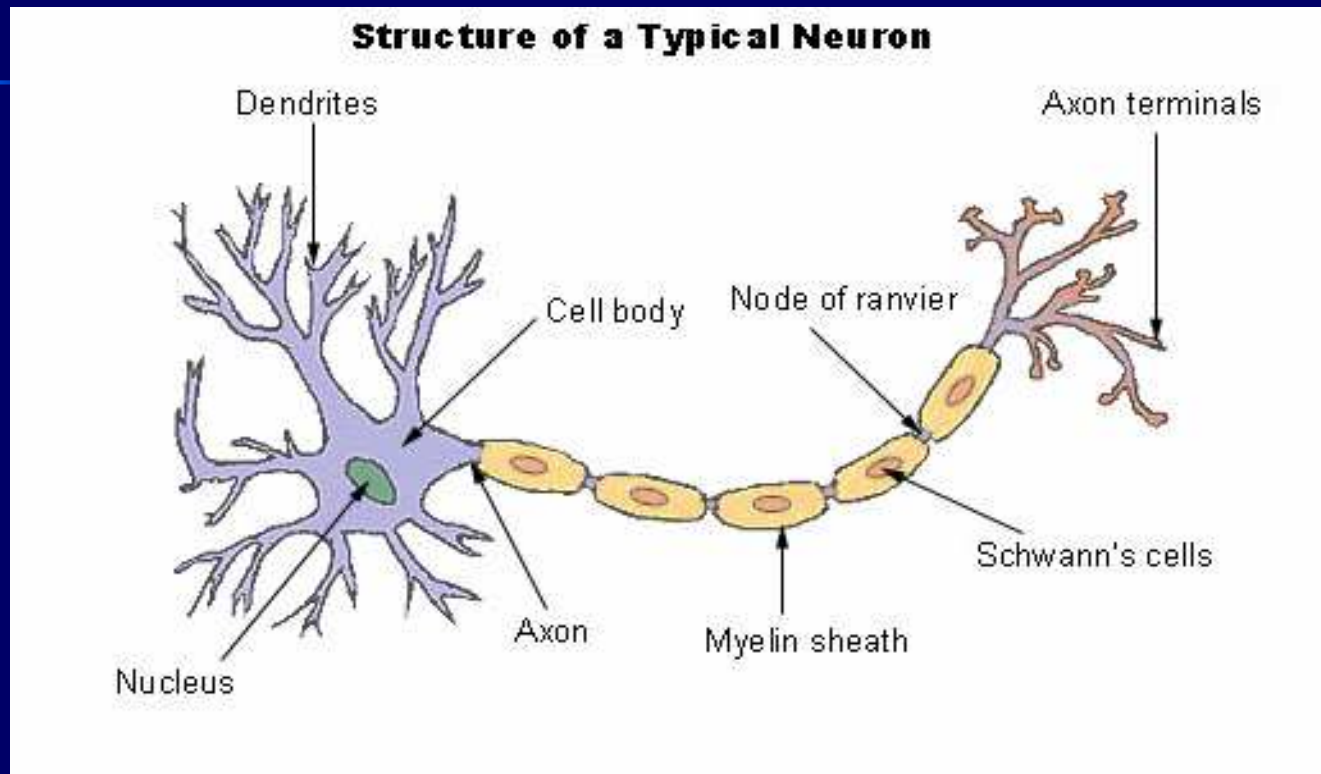


Cajal's exquisite neuron drawings - these are of the cerebellum.

Santiago Ramon y Cajal – použil metodu barvení neuronů stříbrem, kterou vypracoval **Camillo Golgi**. Na rozdíl od něj však správně určil, že mozek se skládá ze sítě nervových buněk spojeným synapsemi (termín zavedl Sherrington, 1897). Camillo Golgi naproti tomu navrhoval, že NS je tvořen systémem vzájemně propojených trubic.

Zajímavost: Již Ramón y Cajal předpověděl, že učení není přímým důsledkem zmnožení neuronů, ale zesílení synapsí mezi nimi.

Nervová buňka - neuron



- Neuron – **dendrity, soma, axon**
- **Myelinové pochvy** – na periferii Schwannovy buňky, v CNS oligodendroglie, Ranvierovy zářezy, vedení AP skokem (viz přednášky, Dr. Moravec, prof. Vyskočil)
- **Iniciální segment** – místo, kde se generuje vzruch, na axonálním hrbolku
- **V místě synaptických spojení** – mikroskopem pozorovatelné synaptické trny – ztlustělé terminály

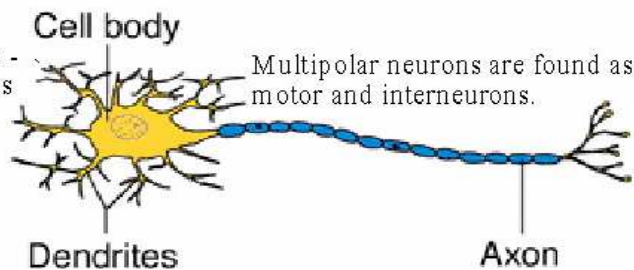
Stavba neuronu

- Dendrity – dostředivé výběžky, zpravidla negenerují akční potenciály, ale EPSP, poř. IPSP
- Tělo – obsahuje jádro a řadu dalších organel, hrubé ER a Golgiho aparát – označovány jako Nisslova substance – barvitelné kresylvioletí
- Axon – odstředivý výběžek, na axonálním hrbolku je zpravidla generován vzruch
- Heterogenity ve funkci různých oddílů nervové buňky jsou způsobeny diferencovanou výbavou jejich membrán různými iontovými kanály
- Axonální transport – přenos důležitých molekul axonem podél cytoskeletonu, ale některé molekuly jsou syntetizovány až v zakončení

Základní typy neuronů podle jejich stavby

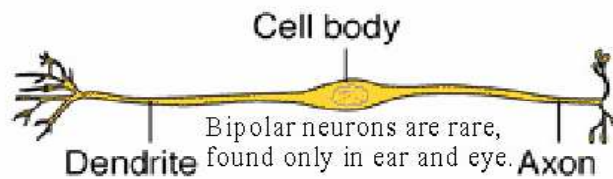
Structural Classes of Neurons

Multipolar neuron - has many dendrites and one axon.



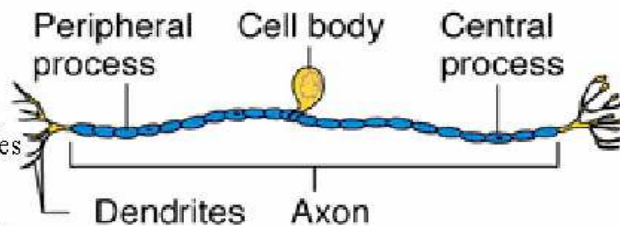
Multipolar neurons are found as motor and interneurons.

Bipolar neuron - has one dendrite and one axon attached to the cell body.



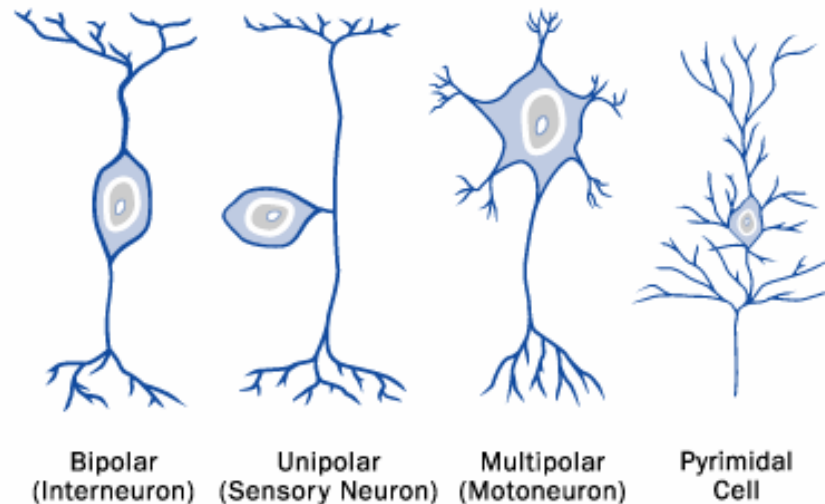
Bipolar neurons are rare, found only in ear and eye.

Unipolar neurons have one process from the cell body, an axon. It branches to connect to receptors and the spinal cord or brain.



Unipolar neurons are most of the body's sensory neurons. The dendrites are found at the receptor and the axon leads to the spinal cord or brain.

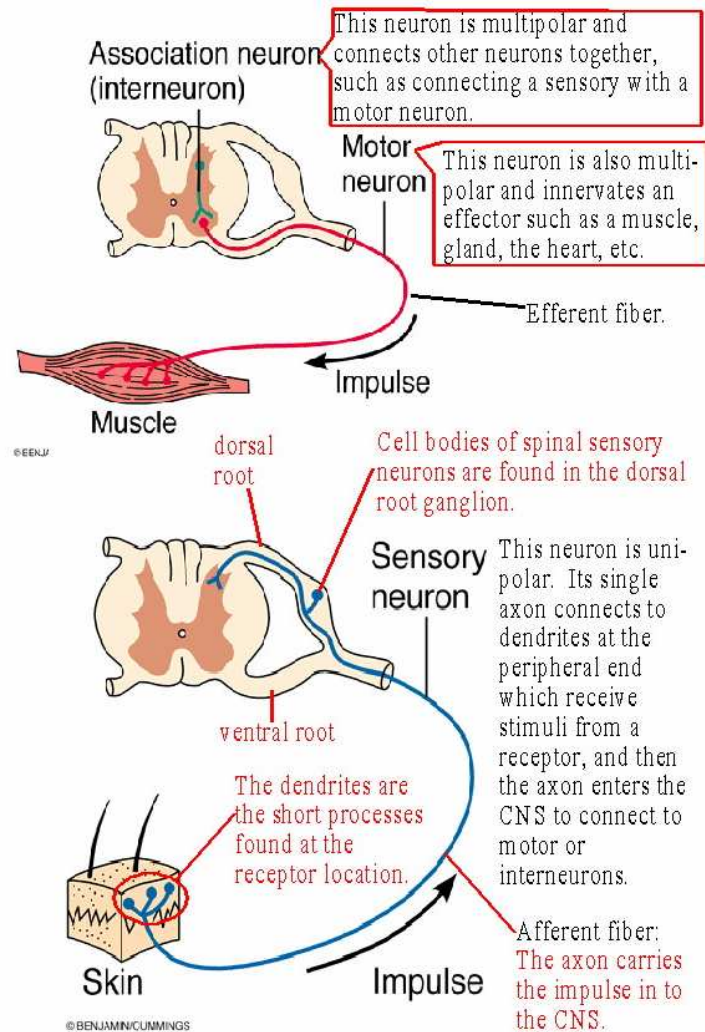
Basic Neuron Types



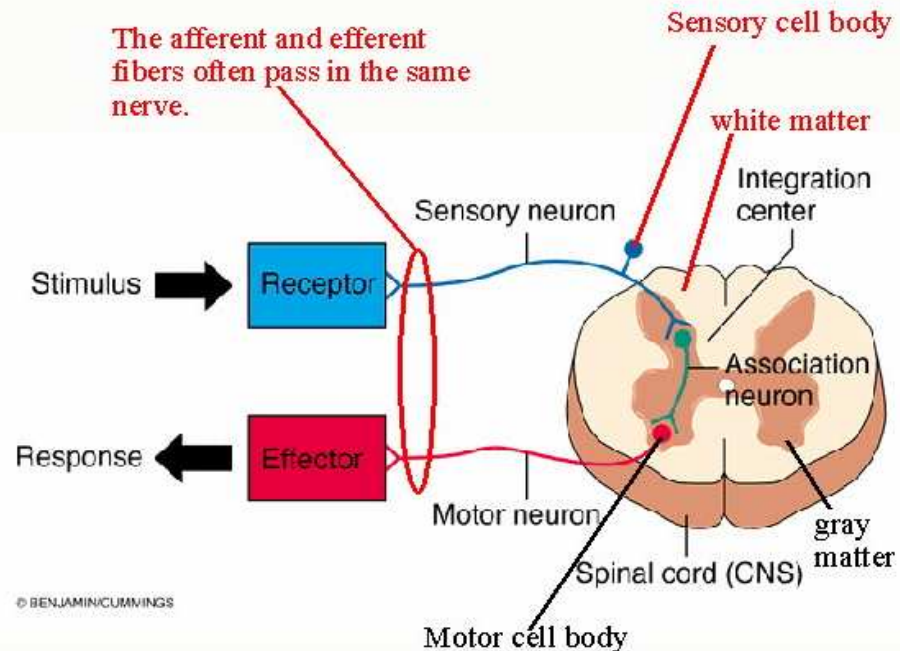
©2001 HowStuffWorks

Vybrané typy neuronů podle jejich funkce

Functional Classes of Neurons



A Reflex Arc Shows How Neuron Types Work Together.



Reflexní oblouk – výběžky motoneuronů mohou být velmi dlouhé

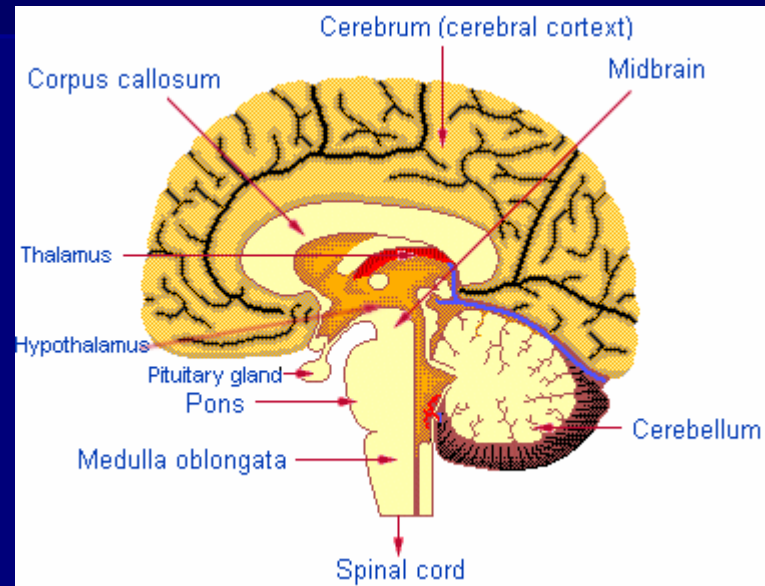
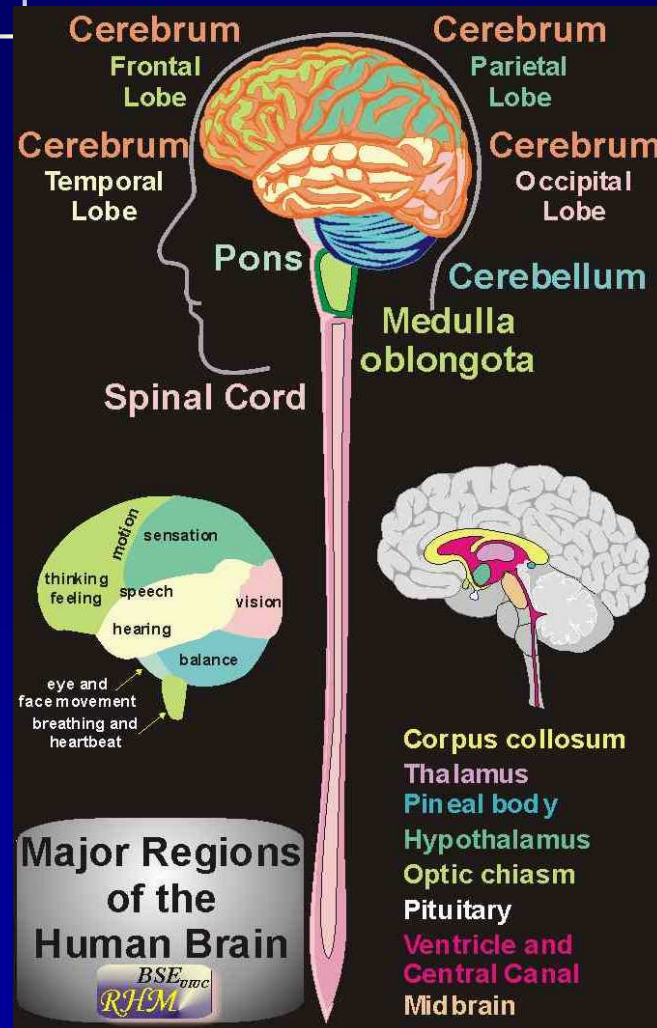
Typy buněk v nervové tkáni

- Neurony
- Gliové buňky –podpůrné, ale patrně se částečně podílí na regulaci funkce neuronů
- Gliové buňky netvoří akční potenciály,ale obsahují transportéry i receptory pro neuropřenašeče, vzájemně jsou často gliové buňky propojeny elektrickými synapsemi – vápníkové oscilace

Typy gliových buněk

- Astrocyty – paprscité výběžky, kotví neurony ke kapilárám, regulují transport živin do neuronů a udržování vnitřního prostředí neuronů
- Mikroglie – fagocytující buňky
- Ependymální buňky – tvoří výstelku mozkových komor – regulují pohyb cerebrospinální tekutiny (CSF) v nich
- Oligodendrocyty – tvoří myelinovou pochvu v CNS
- Schwannovy buňky – tvoří myelin na periférii
- Satelitní buňky – v gangliích, odklopují těla jejich neuronů, pomáhají udržovat jejich vnitřní prostředí

Základní stavba nervového systému

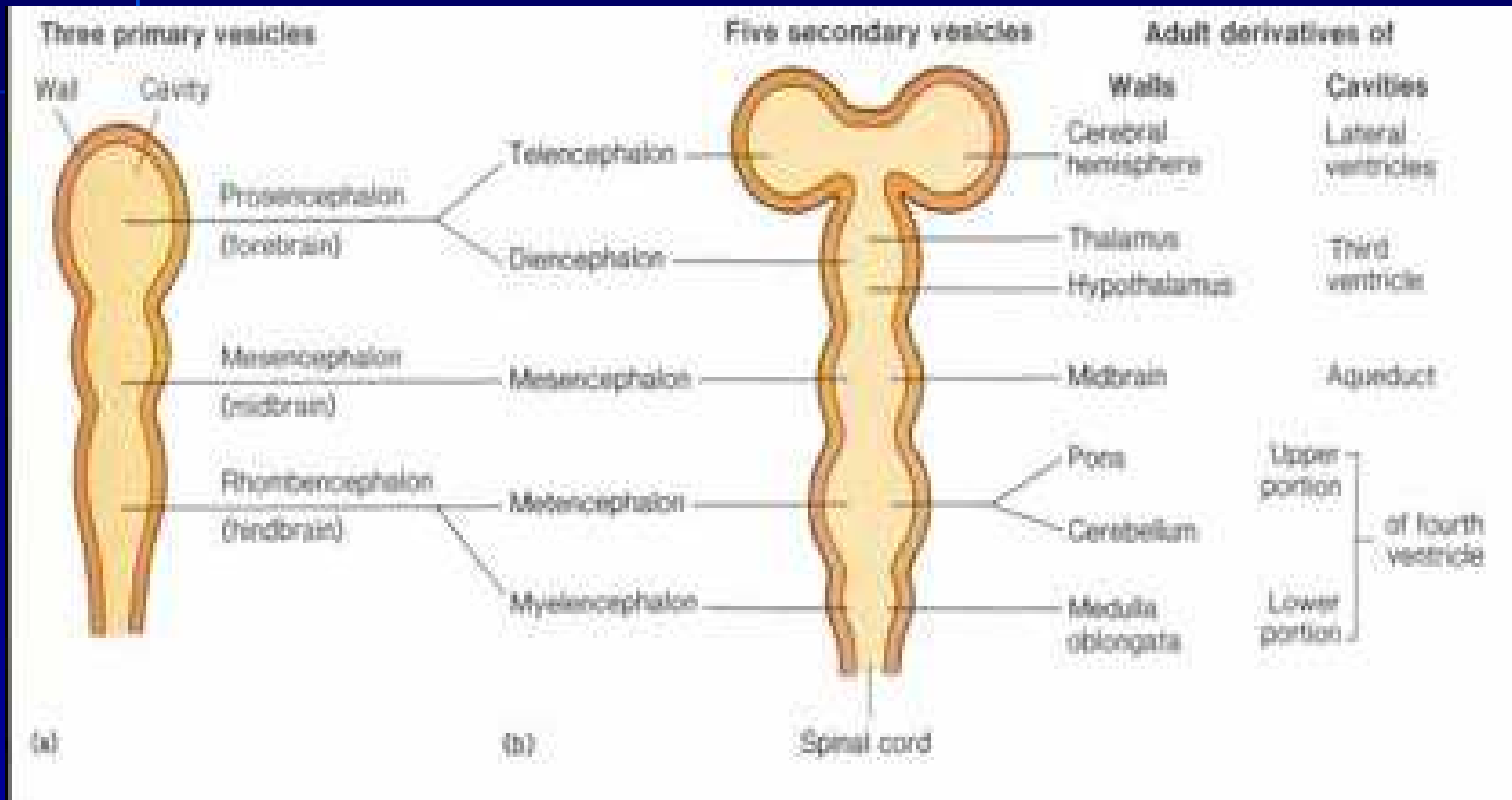


Mozkový kmen – prodloužená mícha, Varolův most, spodní část středního mozku (mesencefala)

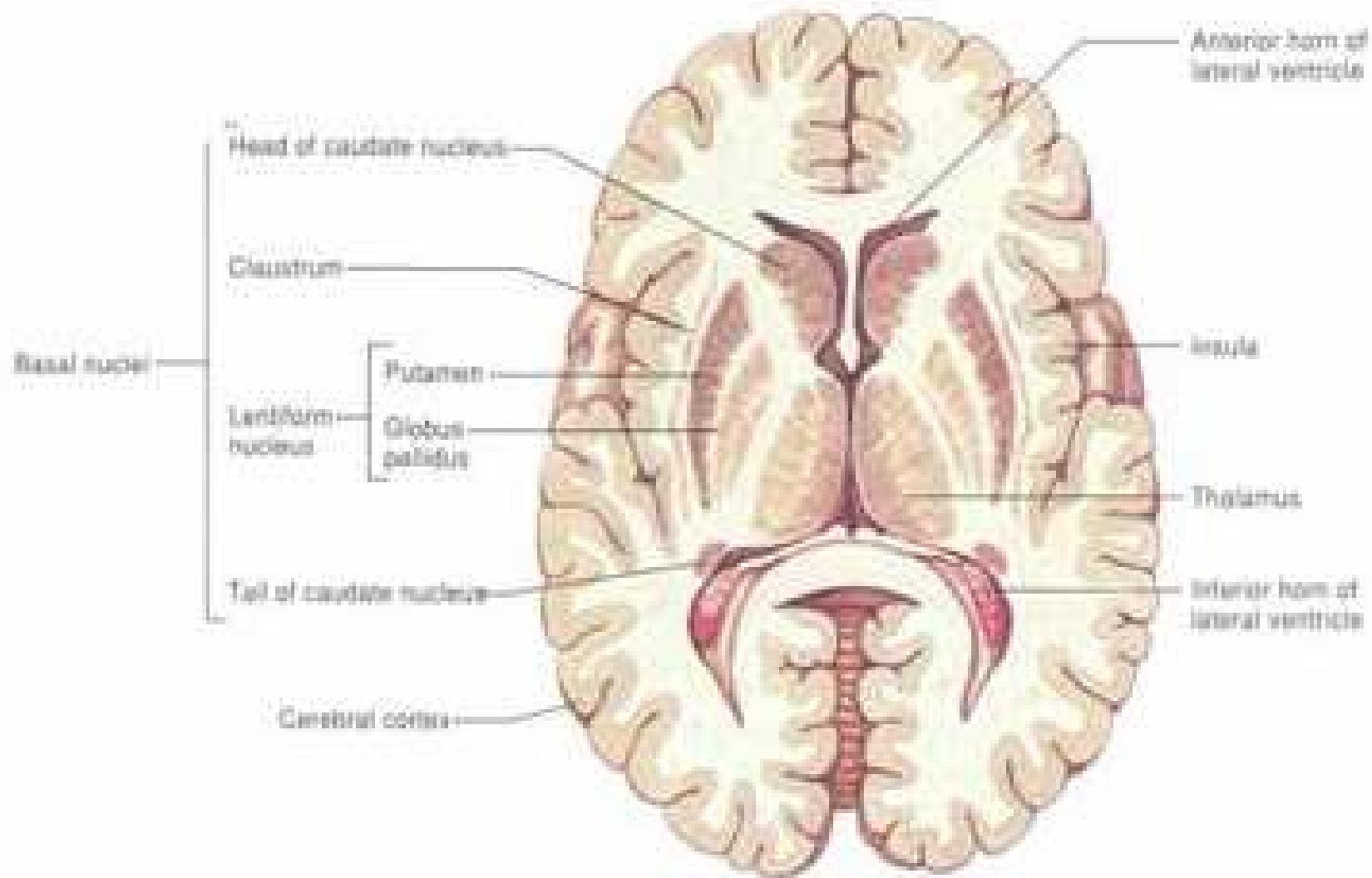
Diencefalon – mezi středním a koncovým mozem – thalamus, hypothalamus

Koncový mozek, cerebrum – kůra (neocortex, archicortex), bazální ganglia

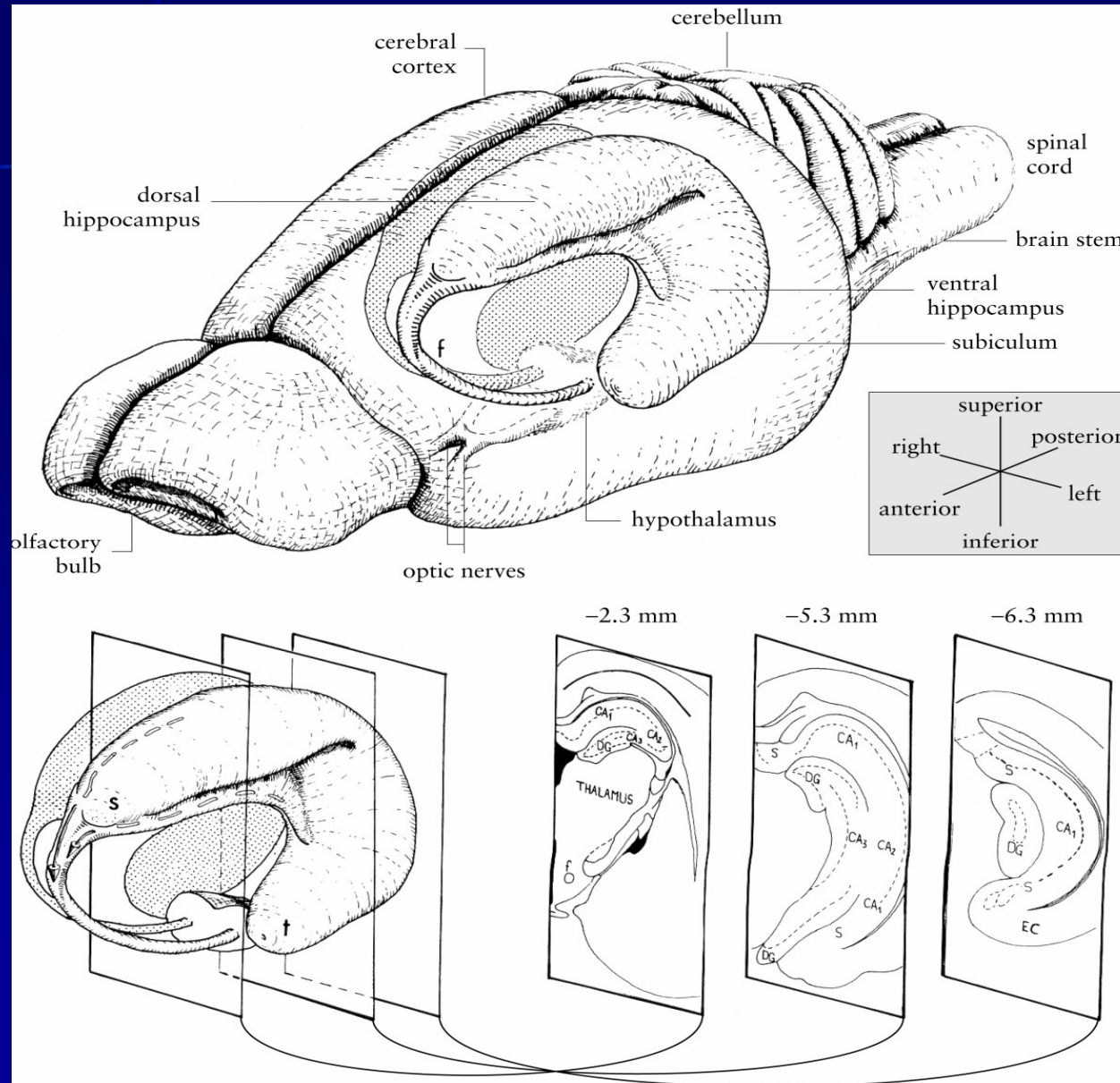
Ontogeneze NS



Horizontální řez lidským mozkiem



Mozek potkana



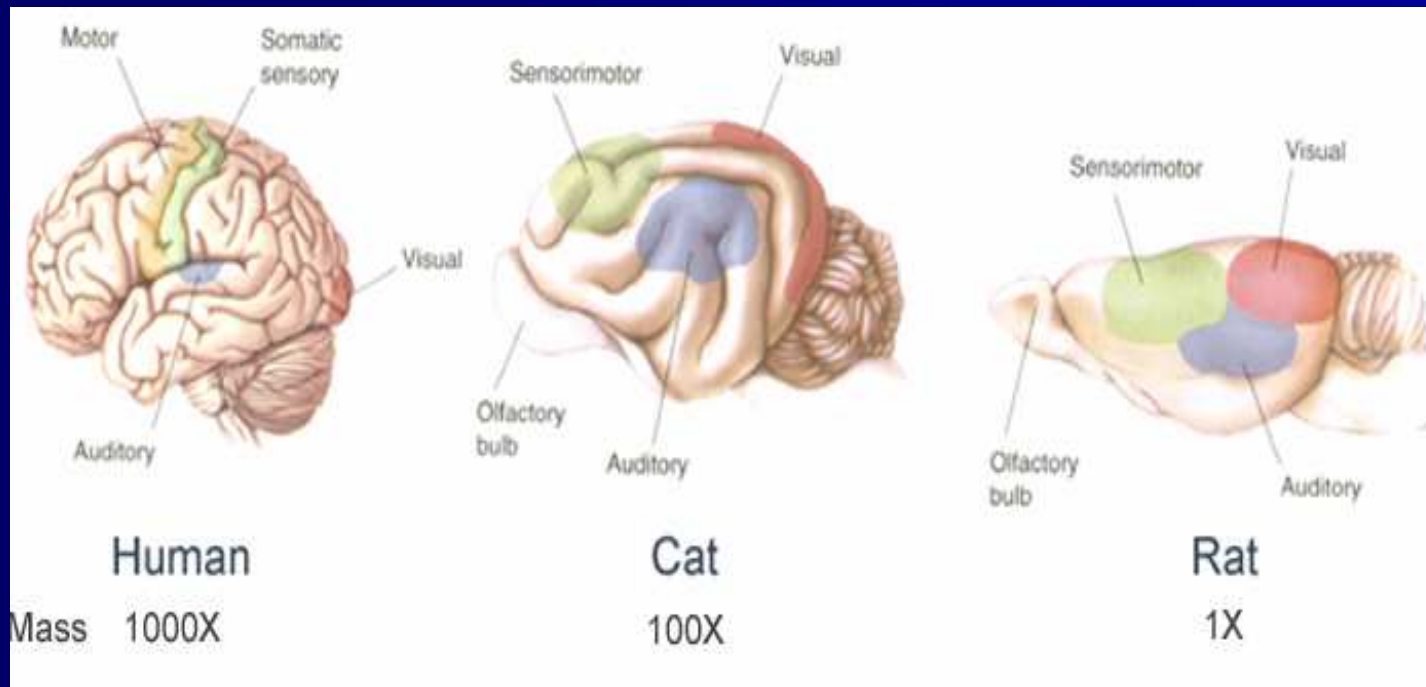
Strukturně jednodušší

Absence rýhování hemisfér koncového mozku,

Poměrně značnou část potkaního mozku zabírají hipokampus a čichové laloky

Hipokampus inervován především z mediálního septa (Ach, GABA) a entorhinální kůry (Glu)

Srovnání mozku potkana, kočky a člověka



U člověka dochází k velkému nárůstu gyrifikace a plochy asociačních korových oblastí. Čichový bulbus jako distinktní struktura mizí a stává se oblastí čelního laloku

Jak dospět k poznatkům o neurálním substrátu paměti u zvířat

- Jak jsme si již řekli, paměťová stopa často není lokalizována v mozku na jediném místě, ale je distribuována v různých neuronálních okruzích v podobě změn v synaptické plasticitě.
- Přesto je možné identifikovat struktury, které jsou pro daný typ chování nezbytné
- Základním přístupem je tzv. léze, nebo funkční vyřazení (inaktivace) dané struktury, a studování změn v chování u takto ošetřených zvířat

Léze a další techniky

- Doplnkem může být lokálně-specifická injekce receptorového ligandu do určité mozkové struktury, která nám může osvětlit, jak se tento neuropřenašečový systém v dané struktuře podílí na daném typu chování, zde jsem již blíže konceptu neuronálních okruhů.
- Jiným přístupem je např sledování neuronální aktivity v určité struktuře a její korelování s chováním... např place cells v hipokampu
- Genetické manipulace

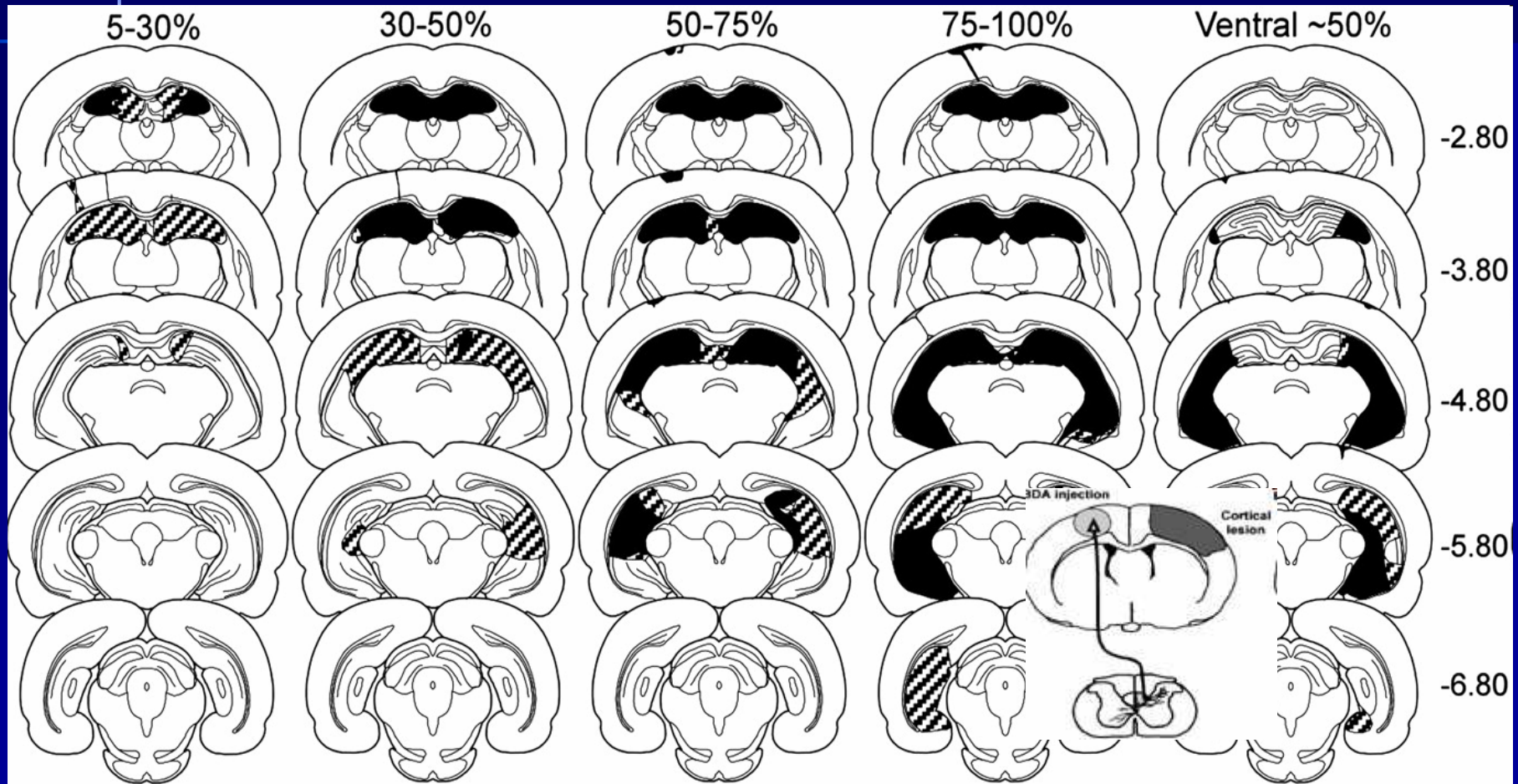
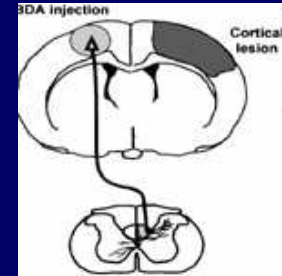


Léze mozkových struktur u zvířat

■ Léze

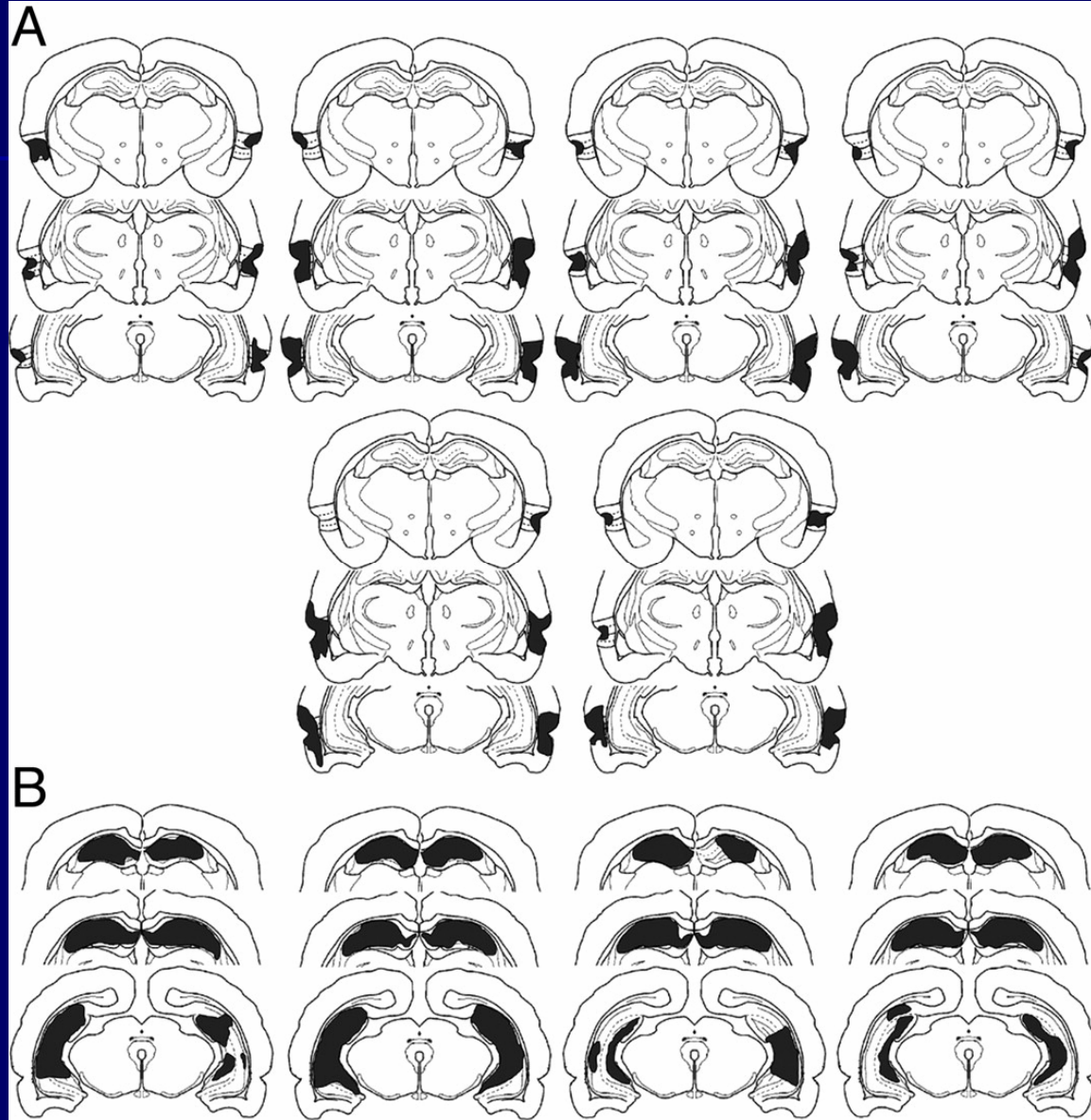
- Fyzikální (termokoagulační – např. perietální kortex, mechanické přetětí drah skalpelem - fornix, mechanické odsátí struktury podtlakem – aspirační léze např. PFC)
- Chemické
 - excitotoxické (NMDA, Ibotenát – agonisté NMDA receptoru) – dojde k nadměrné aktivaci těchto receptorů, masivnímu vstupu vápníku do buňky a následné buněčné smrti.
 - Léze určitých typů neuronů – např. granulární buňky v gyrus dentatus - kolchicin, neonatální ozáření
- Někdy je nezbytné z terapeutických důvodů provést chirurgické odstranění mozkové struktury i u člověka (např. neléčitelná epilepsie, nádor) – pokud jsou posléze tyto pacienti adekvátně vyšetřováni na paměťové funkce, je možno dospět k zajímavým poznatkům (např. pacient H.M.)

Léze - příklady



V publikacích se zpravidla uvádějí rozsahy minimálního a maximálního poškození + obrázky řezů.

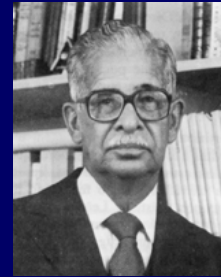
Léze



Dočasné inaktivace mozkových struktur u laboratorních zvířat

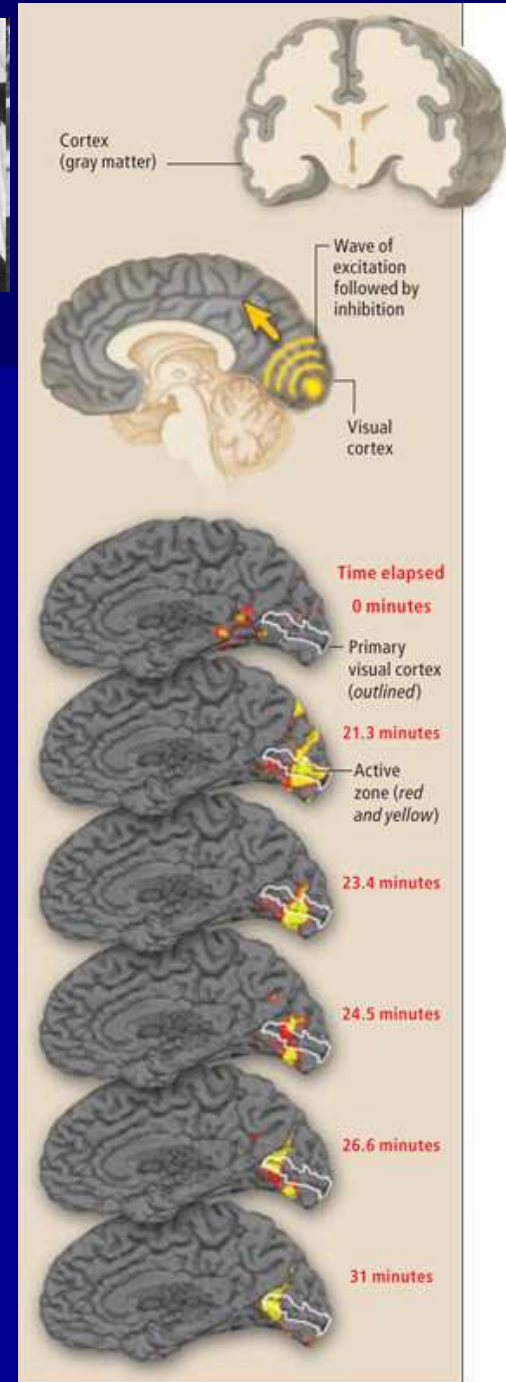
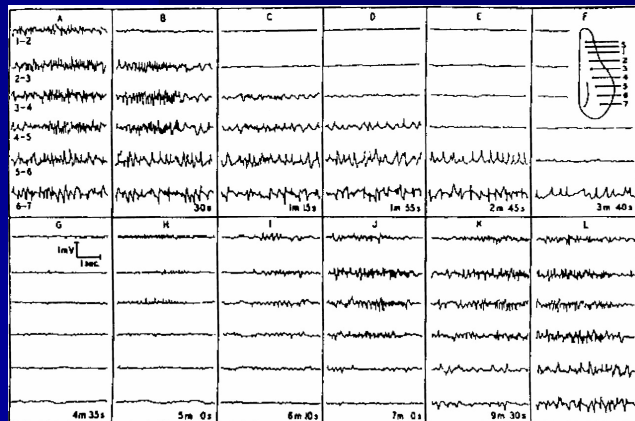
- **Inaktivace – funkční vyřazení**
 - **Tetrodotoxin** – mikroinjekce – blokáda napěťově řízených Na kanálů – „elektrická díra“ – postihuje i procházející vlákna – trvá pár *hodin...nové poznatky yukázaly, že ovlivňuje aktivitu i jiných oblastí mozku.*
 - **Lidokain** – lokální anestetikum, také působí mj. na Na kanály; podobně jako TTX, ale kratší doba cca 20 min
 - **Muscimol** –agonista GABA-A receptorů – ve struktuře lokálně dojde k tak silné inhibici, že se daná oblast prakticky vypne, tzn. nevykazuje významnější neuronální aktivitu a tedy ani výstup pro jiné struktury
- Historická důležitost šířící se deprese (*spreading depression*) jako metody vyřazení korových oblastí – tento fenomén je vlastně postupná vlna mizející elektrické aktivity kůry po aplikaci určitého stimulu (K, NMDA)

Šířící se deprese (SD)



Aristides Leão (1944) - objevil při studiu evokované korové epilepsie u králíků, řada elektrod, někdy po stimulaci pozoroval namísto epileptické aktivity zploštění ECoG (elektrokortikogramu)

Jedná se o vlnu vyhasnutí elektrické aktivity – účastní se zřejmě patofyziologie migrény.

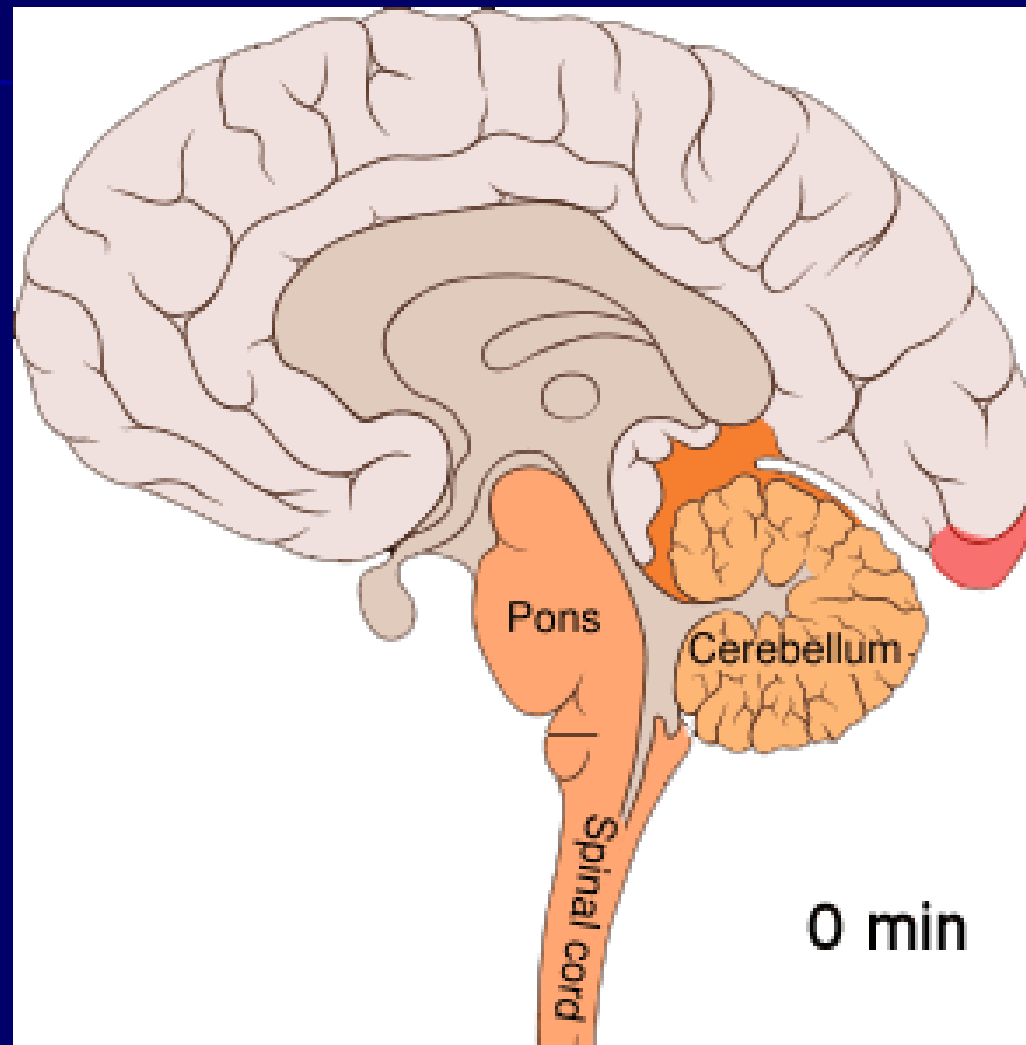


Laboratoř neurofyziologie paměti FgÚ, AV ČR se zabývala SD a její aplikací jakožte inaktivační techniky.

Vlastnosti SD

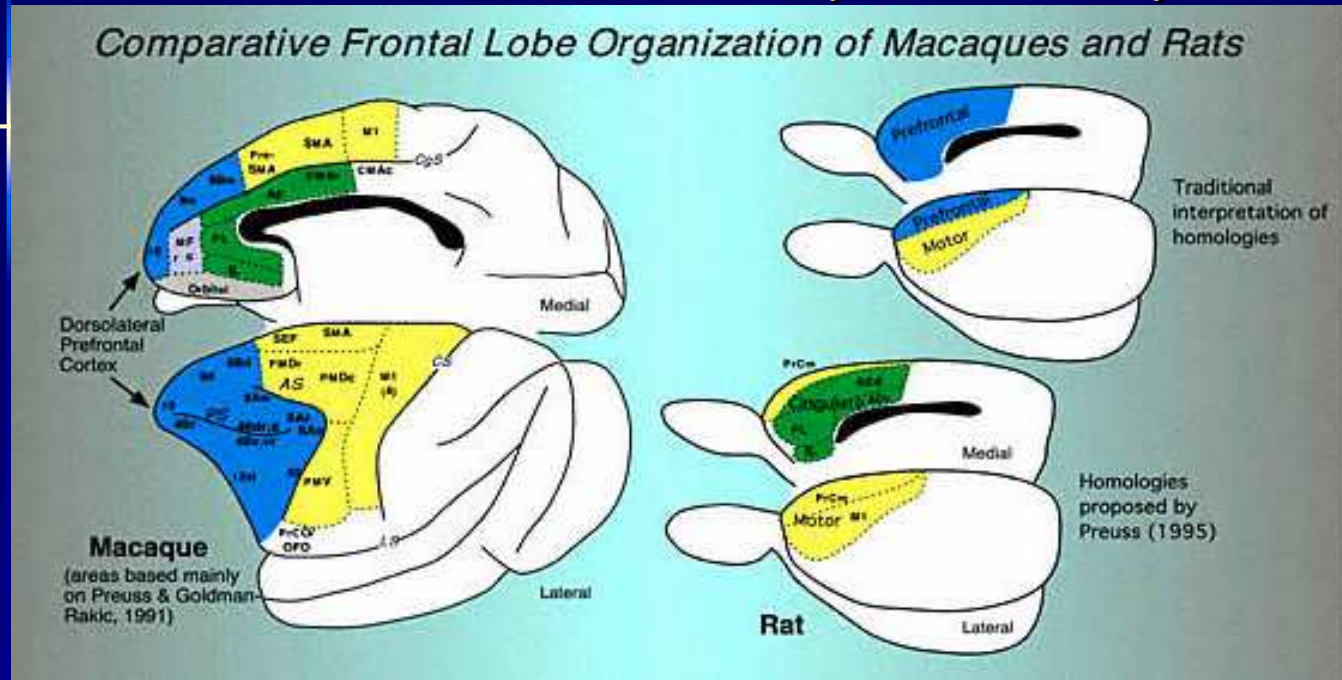
- 1) Deprese spontánního ECoG trvá několik minut;
- 2) Od frontálního k okcipitálnímu pólu mozku přejde vlna SD za dobu 3–6 min;
- 3) Kromě elektrické stimulace lze SD vyvolat rovněž dotekem mozku prostřednictvím otupené skleněné tyčinky;
- 4) Práh pro vyvolání se mezi korovými strukturami liší, avšak pokud již dojde k vyvolání SD, může se šířit různými směry;
- 5) Pomocí silné stimulace bylo možno vyvolat SD v hemisféře opačné ke dráždění (kalosální přenos);
- 6) Pokud byla v určité korové struktuře přítomna SD, žádné senzorní dráždění nebo přímé dráždění kůry nevedlo k evokovaným potenciálům;
- 7) Experimentální epilepsie (epileptický záchvat) byl prostřednictvím SD potlačen; někdy však tonicko-klonická aktivita předcházela anebo následovala po SD
- 8) SD nevyžaduje kooperaci podkorových struktur;
- 9) SD může být vyvolána také v mozku holubů a koček. Leão předpokládal, že SD má nějaký vztah k záchvatům. Odvozoval to z pozorování, že se oba fenomény podobně šíří.

Šířící se deprese



Pracovní paměť - prefrontální kůra PFC

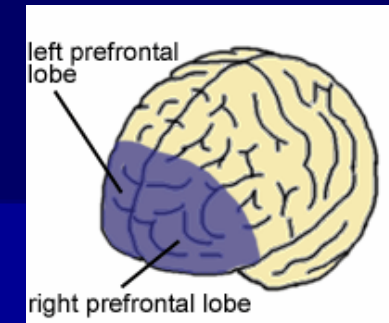
Prefrontální kůra - pracovní paměť



- U zvířat vyjma primátů je prefrontální oblast spíše menší, a její homologie s PFC u primátů je předmětem debat
 - Nicméně i laboratorní hlodavci mají pracovní paměť a funkční PFC
- Pro fungování pracovní paměti jsou důležité zejména dopaminergní, noradrenergní a glutamatergní dráhy v PFC a její spojení se středním mozkiem a ostatními korovými oblastmi

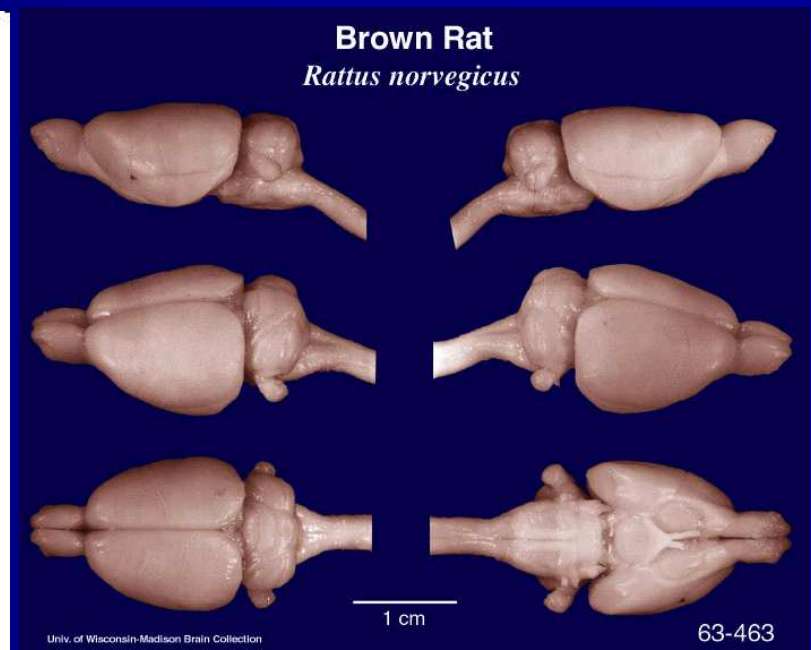
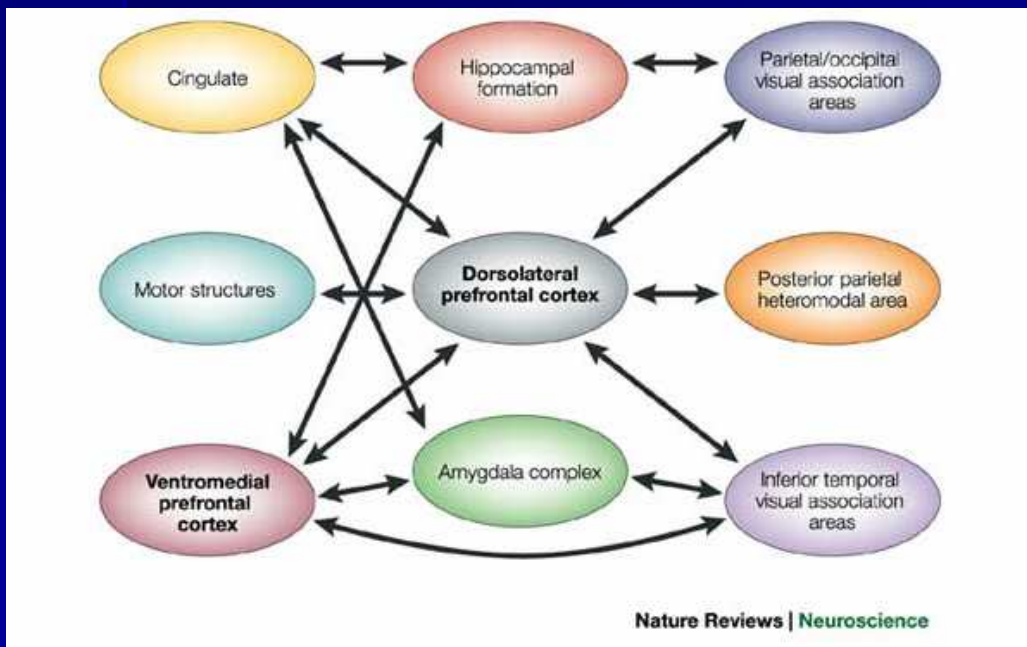
Prefrontální kortex jako struktura klíčová

8	9	46	44	45	lateral 47	orbital 47	11	10
dorsolateral						orbitofrontal, ventromedial, basal, orbital	frontopolar	
dorsolateral			ventrolateral					
posterior dorsolateral	mid-dorsolateral							



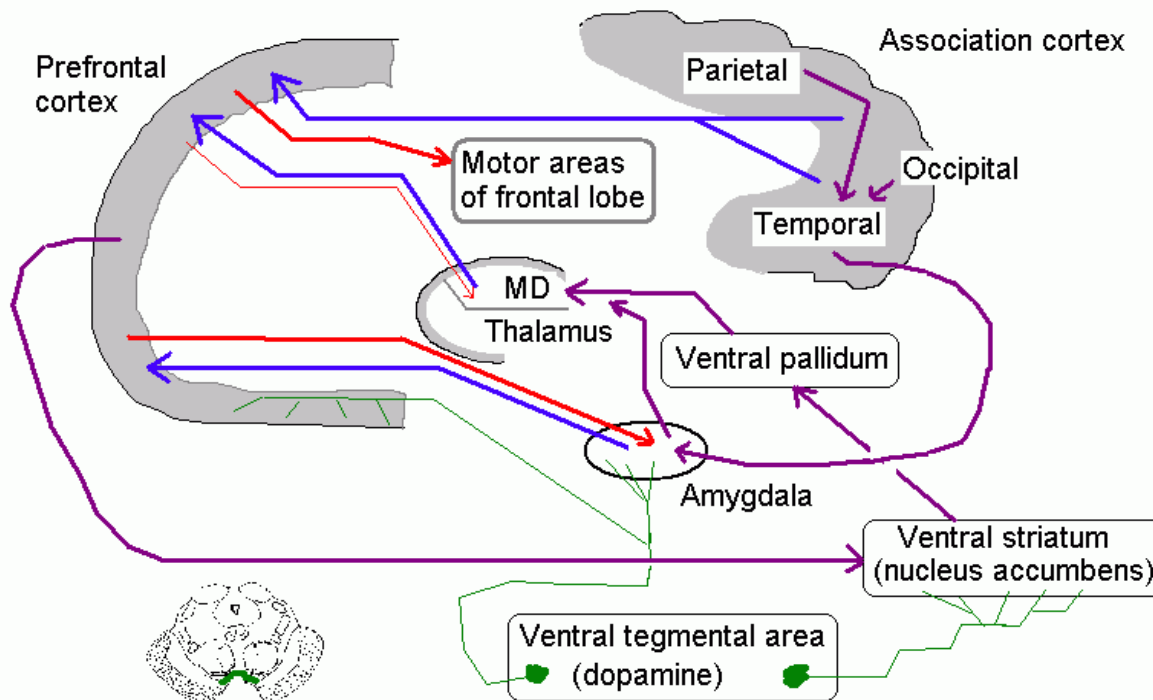
PFC důležitá také pro orientovanou pozornost, flexibilitu, role v sociálním chování, rozhodování, role v chování v závislosti na odměně

Exekutivní funkce (plánování, online kontrola vykonávaných činností apod.) .tyto funkce jsou v jisté míře přítomné i u zvířat



Spojení prefrontální kůry

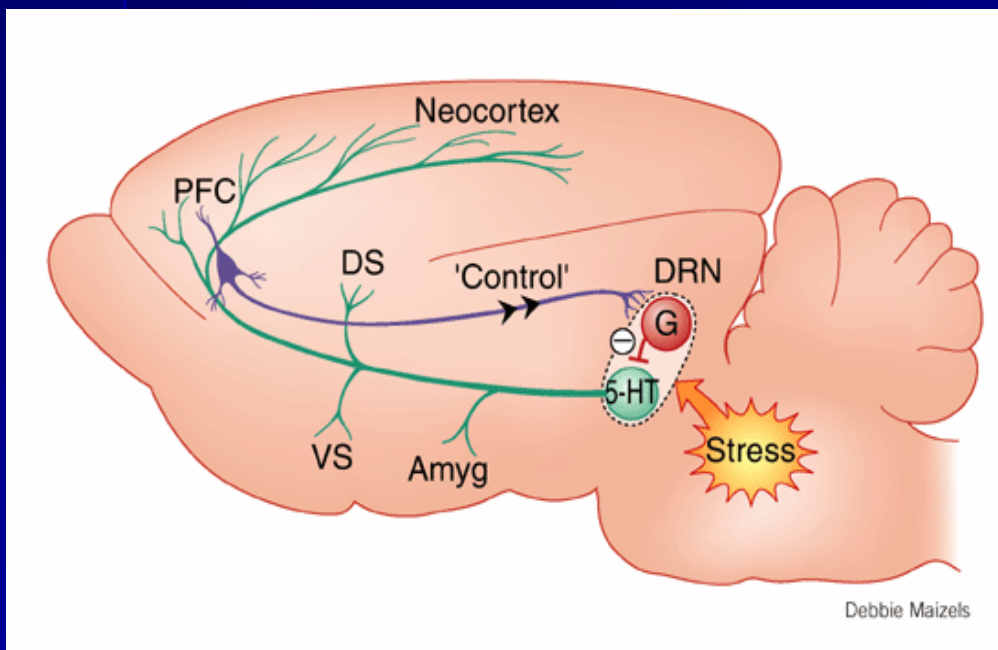
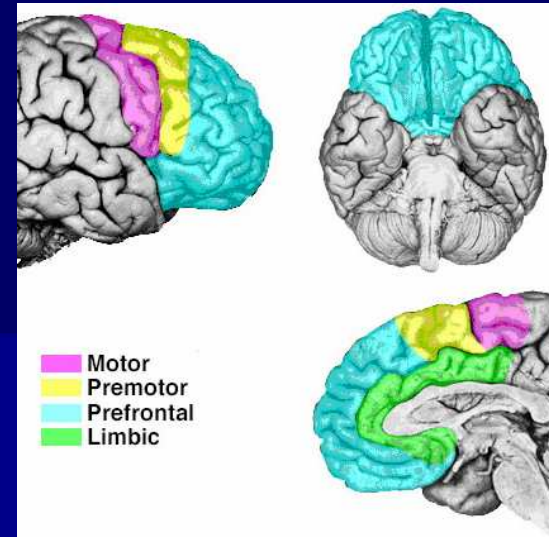
Some connections of the prefrontal cortex



Prefrontální kůra

- je spojena prakticky se všemi klíčovými oblastmi mozku
- Zahrnuje mnoho neuropřenašečových systémů (glutamát, dopamin, noradrenalin...)

Spojení prefrontální kůry



Prefrontální kůra

- spojená s dorzálním raphe (přenos emocionálních a afektivních informací nezbytných pro fungování čelních laloků)

- rovněž spojení se striatem, amygdalou, hipokampem – motivačně kognitivní okruhy

Léze prefrontální kůry u primátů

- u primátů:
 - poškození pracovní paměti (dorzolaterální PFC)
 - narušení selektivní pozornosti (mediální PFC)
 - deficity v monitorování a plánování behaviorálních akcí
 - hyperkineze, poškození některých sensorických vjemů (čich, chuť)
 - disinhibice motorických odpovědí (orbitofrontální PFC).
 - dochází také k narušení kódování pohybů a snížení vnímání bolesti (přední cingulární kůra)

Léze prefrontální kůry u potkanů

- u hlodavců (především potkanů)
 - deficity ve vizuální pracovní paměti (mPFC)
 - formování behaviorální strategie
 - *spatial reversal learning*
 - poškození habituace, pozornosti, hyperaktivita (OFC)
 - narušené sociální chování (OFC)
 - deficit operantní pracovní paměti, čichová pracovní paměť, a konzumace potravy (OFC)

Prefrontální kůra - patofyziologie

- Klasický příklad, pacient Phineas Gage, bilaterální poškození PFC kovovou tyčkou (1848).
- Dlouhodobá paměť, řeč a motorické funkce zachovány, ale narušení jeho osobnosti – cholerický, netrpělivý, impulzivní, neschopný plánovat
- U dalších pacientů s poškozením PFC patrná tendence k chování bez ohledu na dlouhodobé následky, + další změny, deficity pozornosti, pracovní paměti, neschopnost plánování, perseverace ale i koprolalie
- Funkce PFC je patrně narušena na úrovni neuropřenaševých systémů i u schizofrenie, bipolární poruchy, ADHD a dalších poruch (DA, NA, Glu)



Nyní k vybraným strukturám důležitým pro některé typy dlouhodobé paměti

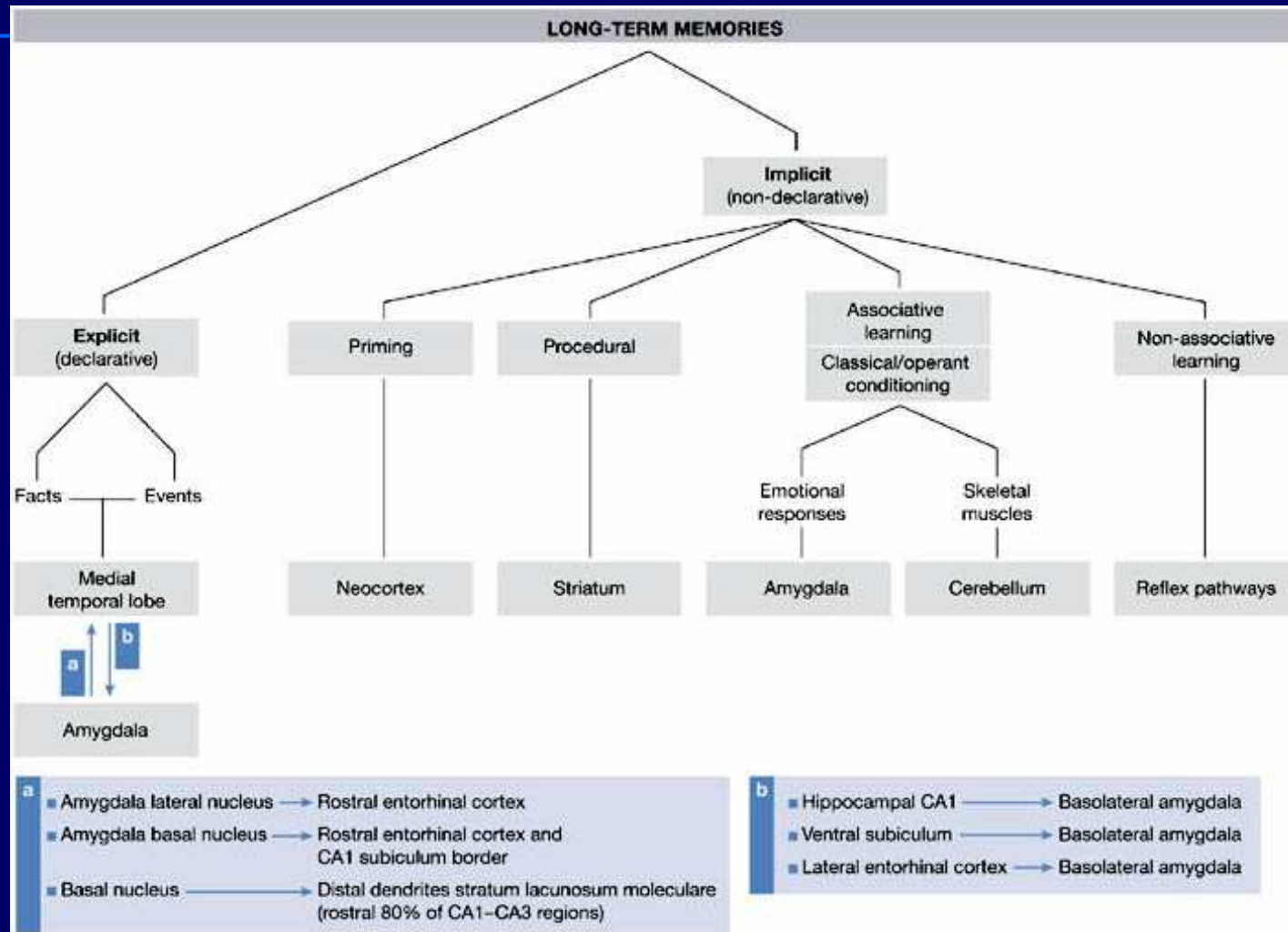
Především

Striatum

Amygdala

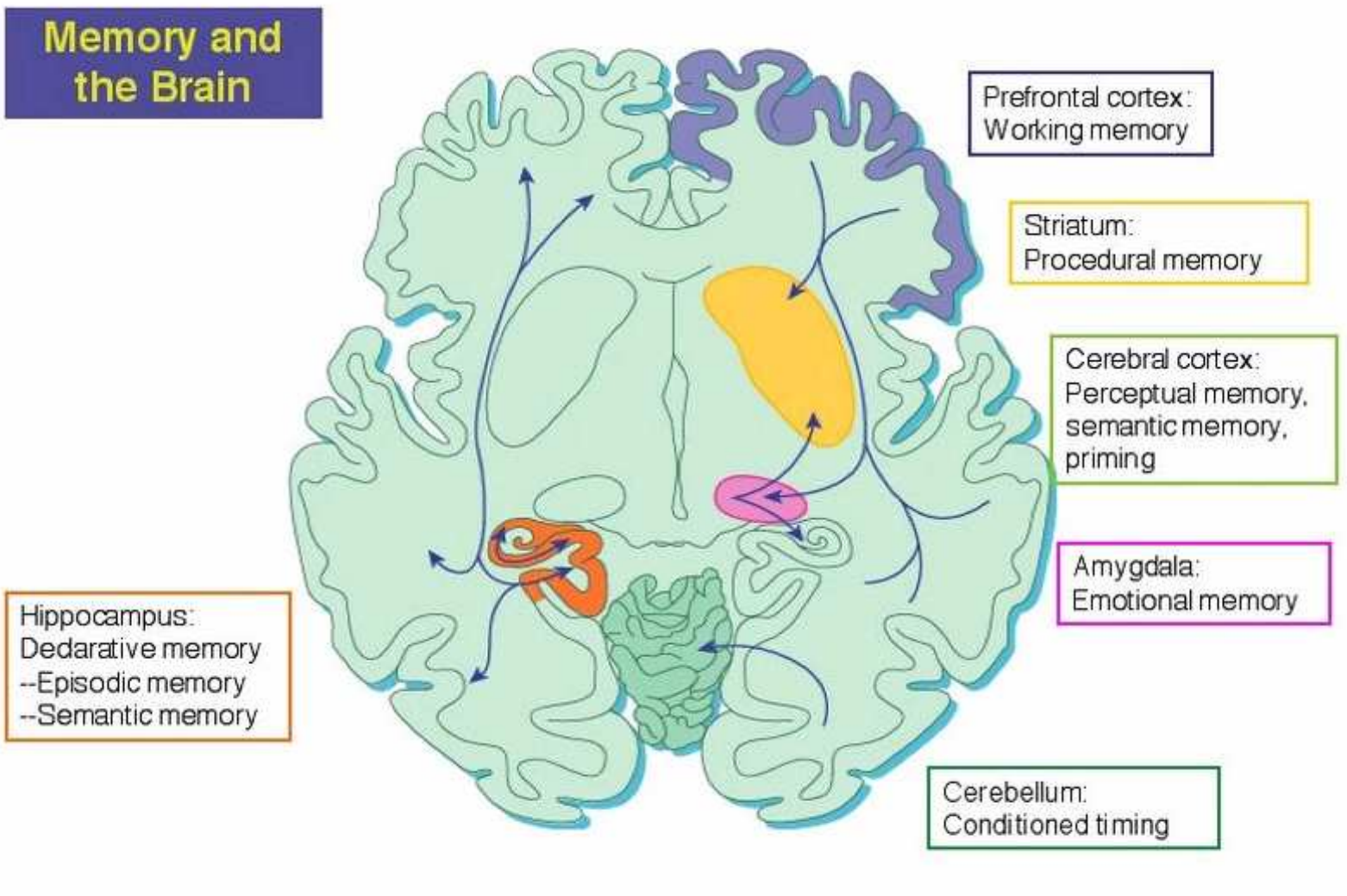
Hipokampus

Typy dlouhodobé paměti a „jejich“ mozkové struktury



Mozkové struktury a „jejich“ paměťové funkce

Memory and the Brain



Implicitní (nedeklarativní) paměť

- **Neasociativní učení – reflexní dráhy (viz přednáška Fyziologie)**
 - Monosynaptické a polysynaptické reflexy
- **Klasické a operantní podmiňování – substantia nigra, VTA, dopaminergní neurony, které reagují fázicky na nepodmiňený stimulus, dorsální a ventrální striatum, ale i amygdala a PFC a mozeček (u klasického podmiňování)**
 - Amygdala zpracovává především emoční složku (odměna a trest)
 - OFC rozlišuje mezi smyslovými (především vizuálními) stimuli predikujícími odměnu či trest
 - **Cerebellum**
 - léze výstupních drah poškodí podmíněnou odpověď, ale ne nepodmíněnou
 - Podílí se na vybavení motorické odpovědi v důsledku podmiňování
- **Procedurální učení – motorické dovednosti –kritická role dorzálního striata**

Bazální ganglia - striatum - podkorová oblast telencefalonu

Klíčová role v procedurálním učení – dovednosti (motor skills)

např. jízda na kole

Klíčová role striata a mozečku

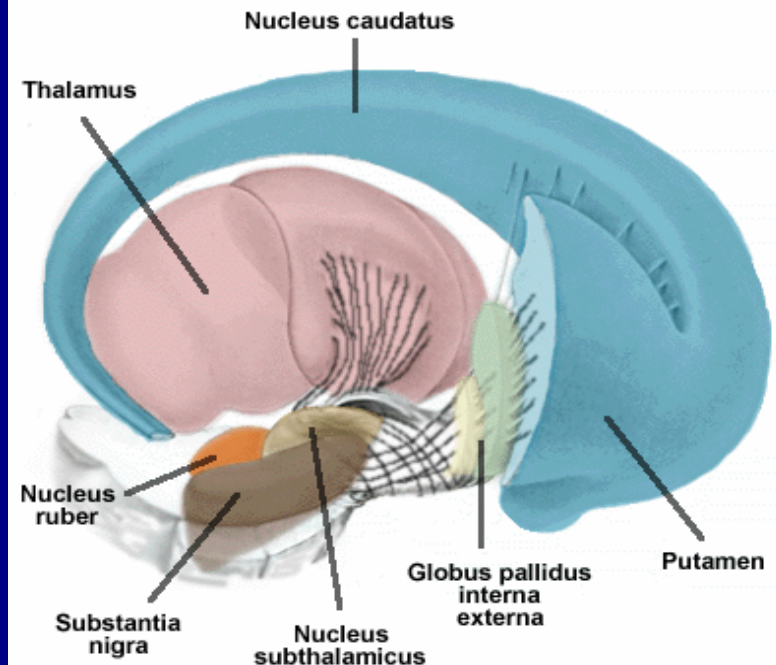
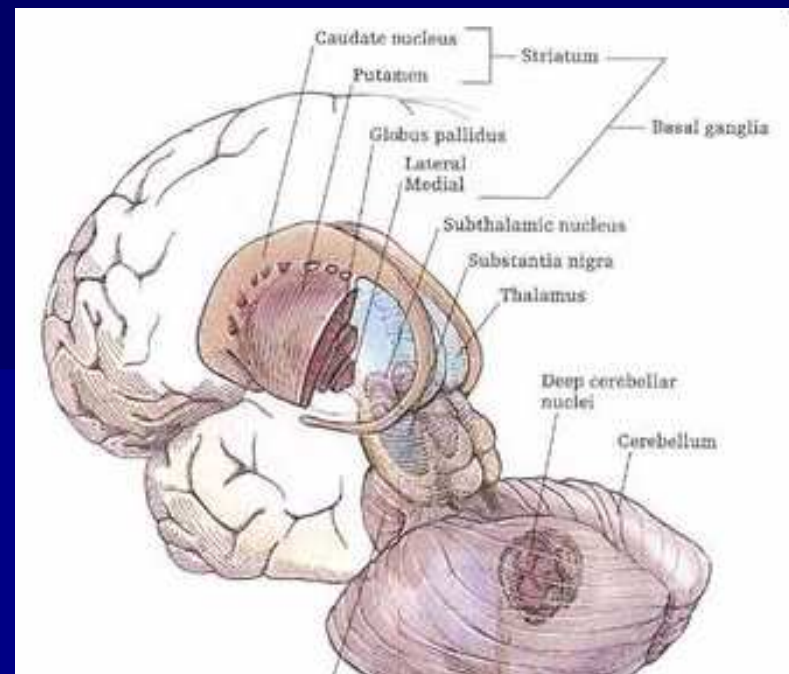
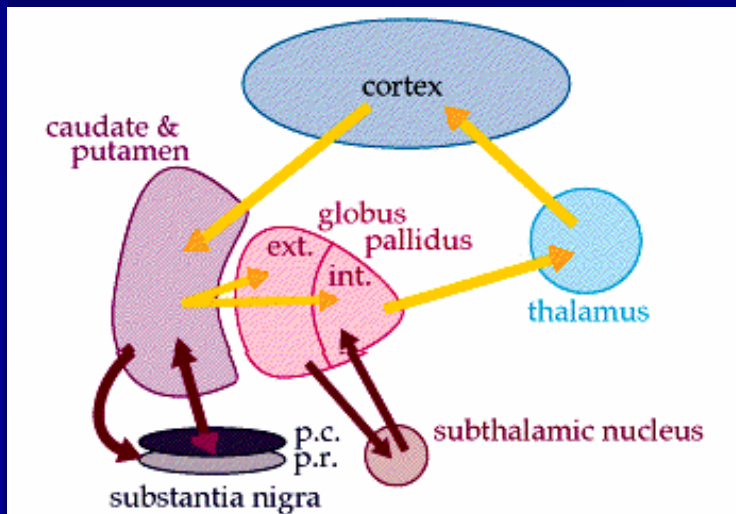
Striatum dorzální - nc. caudatus + putamen, gl.pallidus

Striatum ventrální – nc. accumbens a čichový tuberculus

Bazální ganglia – (striatum, SN, globus pallidus) jsou úzce propojena jak s nižšími strukturami, tak s neokortexem

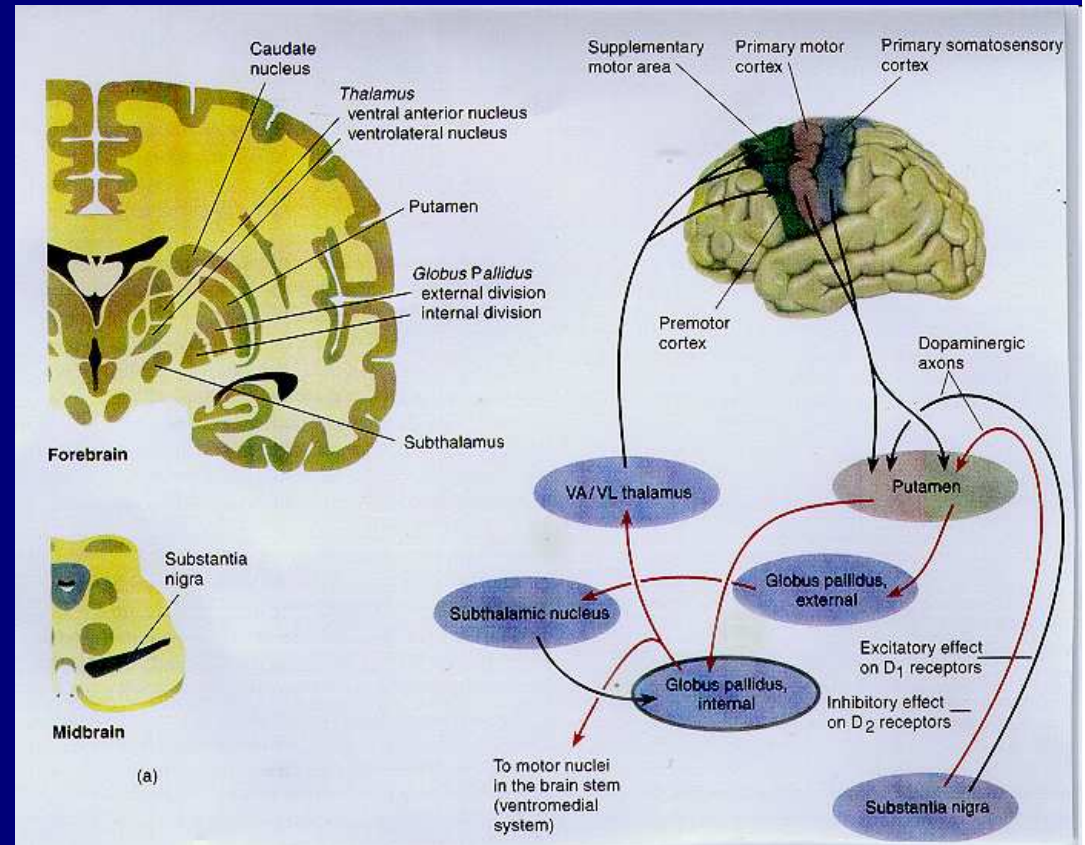
U zvířat ji lze testovat například v bludištích specifickým uspořádáním

Funkční vyřazení dorzálního striata zpravidla poškozuje procedurální dovednosti

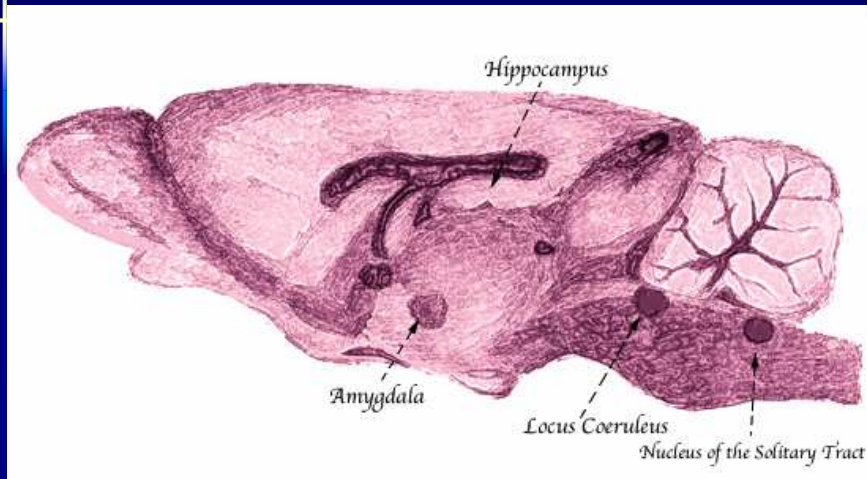


Bazální ganglia – obecná role v plánování pohybů

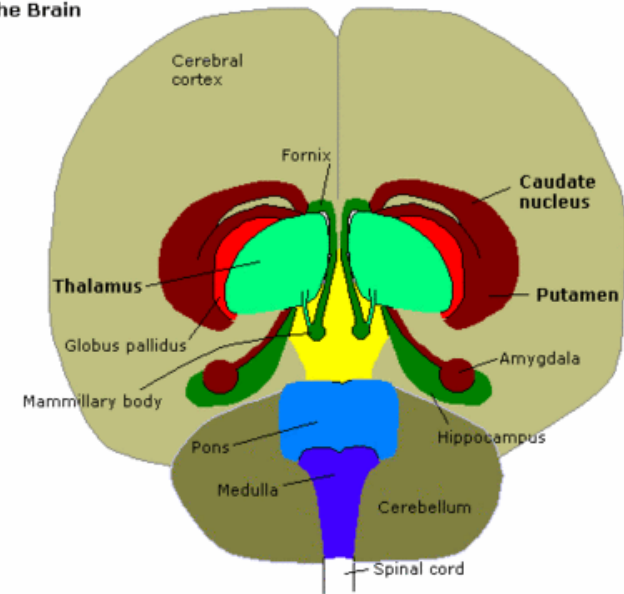
- Bazální ganglia hrají komplexní a integrační roli nejen v motorickém učení, ale v samotném vykonávání motor. programů:
 - Výběr a udržování účelné motorické aktivity a potlačení nežádoucích pohybů
 - Pomáhají sledovat a koordinovat pomalé dlouhodobé kontrakce mající vztah k postoji a tělesné podpoře.
 - Regulace svalového tonu (správný tonus je normálně udržován balancí mezi excitačními a inhibičními vstupy do neuronů, jež inervují kosterní svaly).
- Poruchy signalizace v BG
 - Parkinsonova, Huntingtonova choroba
 - Touretteův syndrom



Nedeklarativní paměť - amygdala

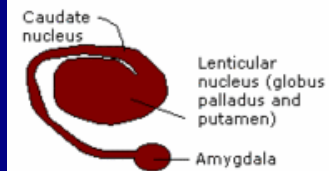


The Brain



The brain as viewed from the underside and front. The thalamus and Corpus Striatum (Putamen, caudate and amygdala) have been splayed out to show detail.

Corpus Striatum

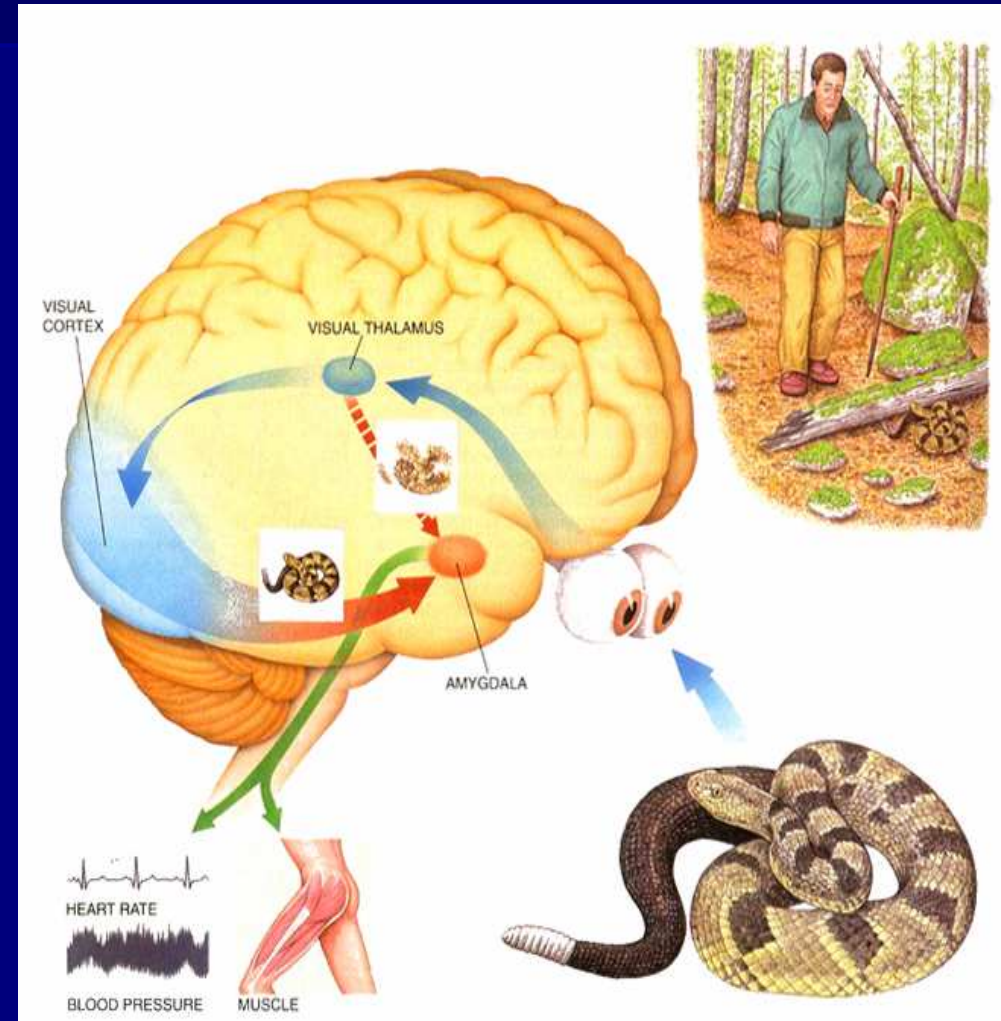


Role amygdaly v implicitní (nedeklarativní) paměti

- **Emoční komponenta podmiňování – amygdala**
- Účastní se zpracování jak averzivních podnětů (dlouho známo) tak i apetitivních (nový poznatek)
- Součást limbického systému, lat. *corpus amygdaloideum* uložena ventrálně od hipokampu, komplex amygdalárních jader (bazolaterální, centrální, dorsomediální jádra) – mají distinktní funkce.
- **BLA – zpracovává strachové podněty**
- **Centrální jádro** – generuje strachové chování
- Účastní se i konsolidace paměti a zprostředkovává vazbu emočního zabarvení na paměťovou stopu.
- Rovněž se výrazně podílí na stresové odpovědi organismu, důležitost NE, CORT systémů.

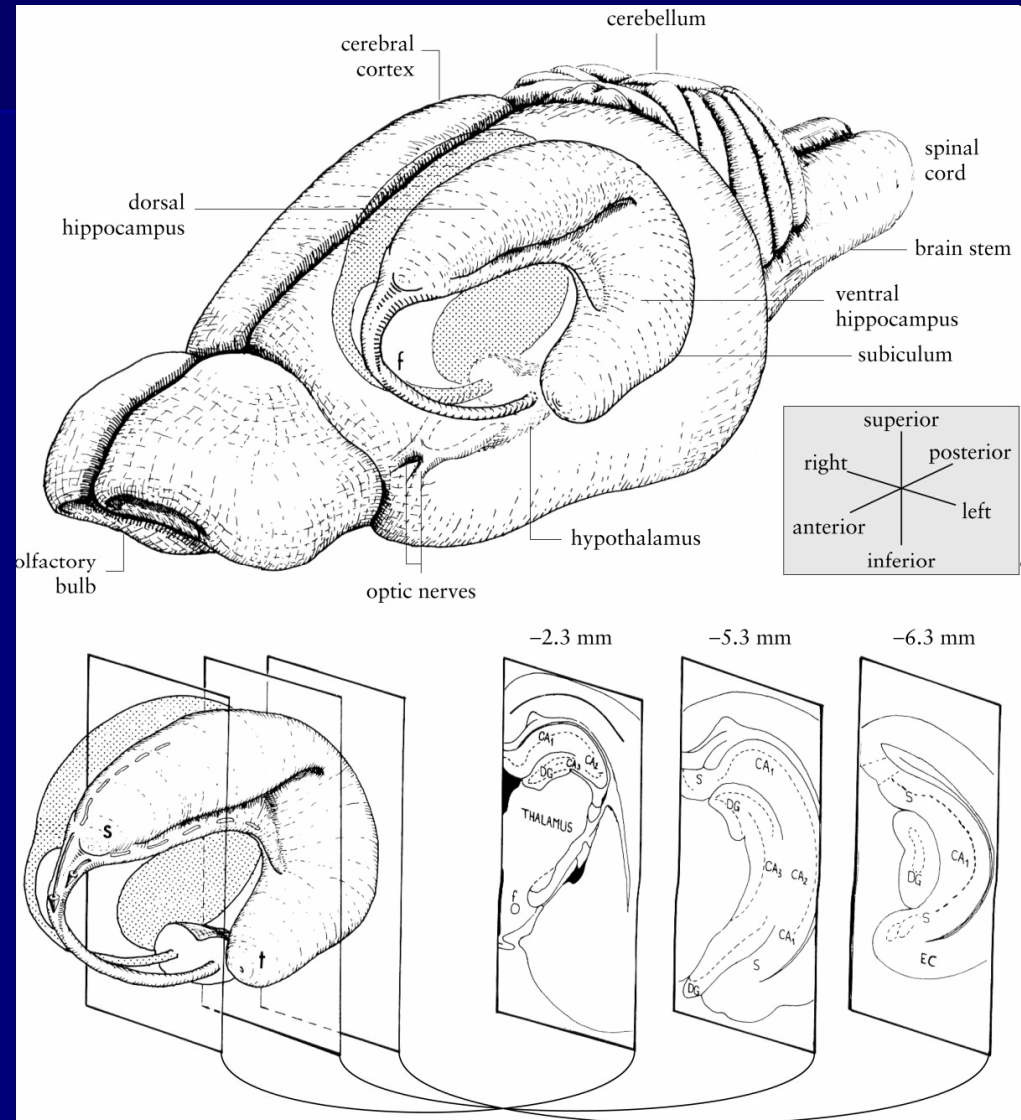
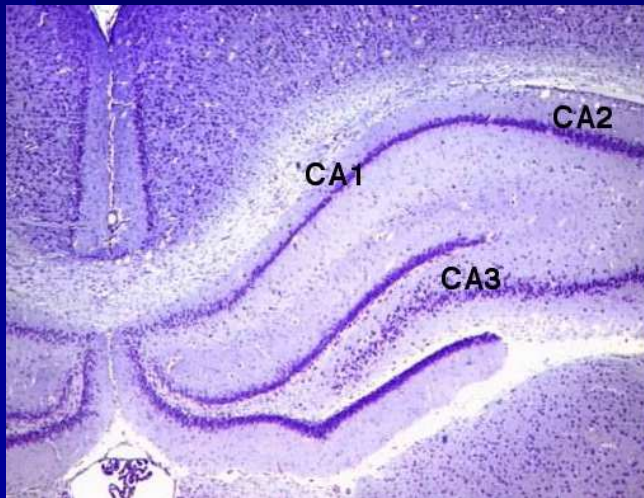
Amygdala

- Kromě modulace nedeklarativních typů paměti se amygdala účastní i modulace a emočního zabarvení deklarativních paměťových stop
- Důležitou roli hraje také v konsolidaci paměti – Pokud je amygdala inaktivována po učení se averzivní úloze – vybavení posléze je zhoršeno
- James McGaugh (UCI), ale i naše laboratoř (Vafaei et al., 2007, Neurobiol. Learn. Mem.)
- Role amygdaly a vůbec předního spánkového laloku je však patrně ještě širší – viz např. Klüver-Bucy syndrom u primátů, nebo podobné poškození u lidí – deficit v sociální oblasti, zhoršené rozpoznávání objektů a tváří, hypersexualita, záchvatovité přejídání, poruchy paměti



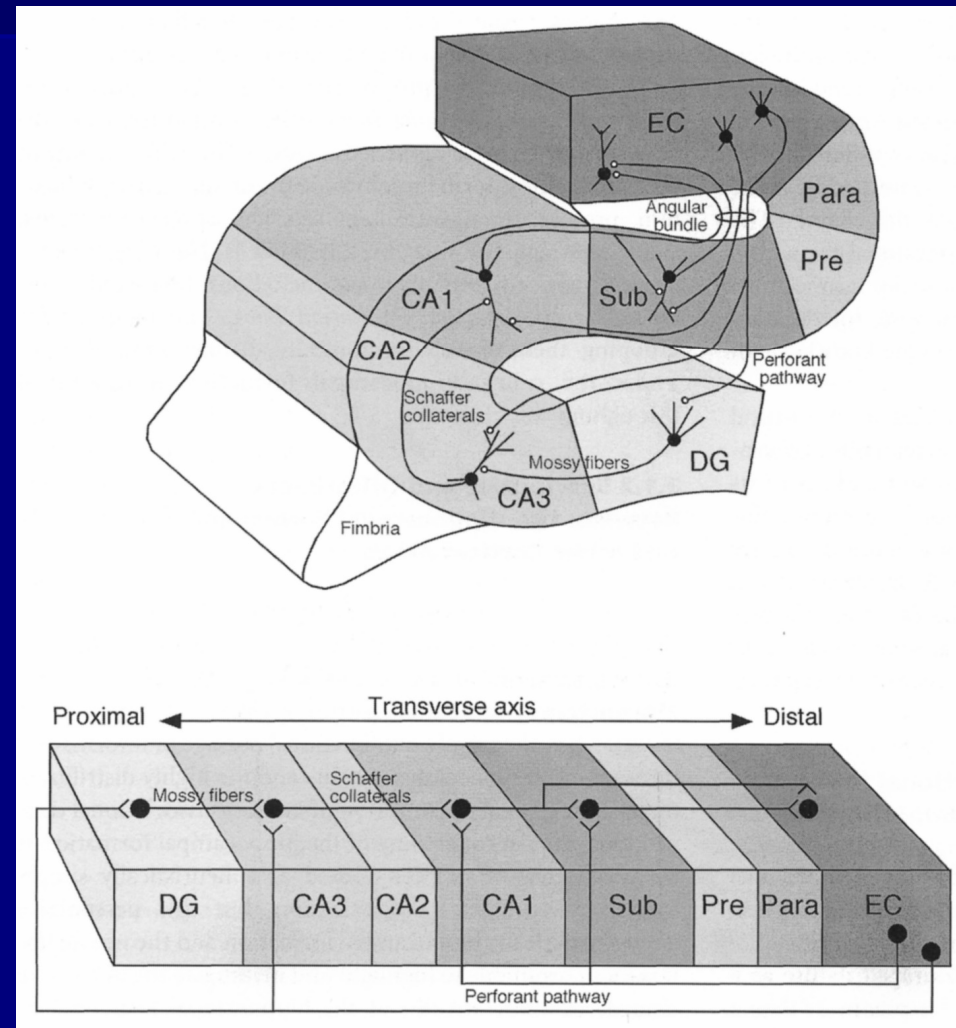
Deklarativní paměť u zvířat - hipokampus

- Spíše declarative-like, neboť je nepřístupná vědomá složka...
- Klíčová role hipokampu s přilehlých struktur



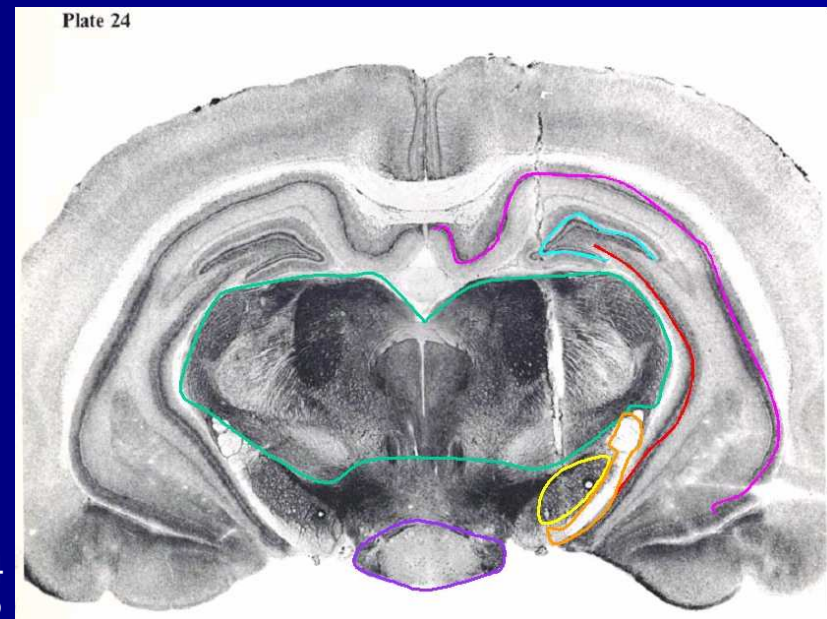
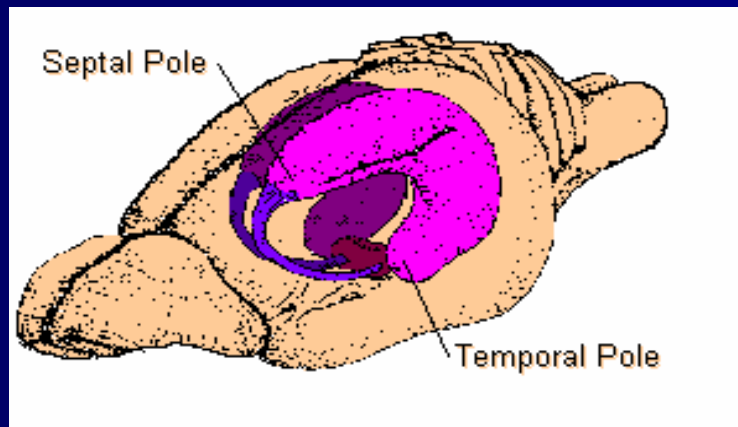
Hipokampální formace

Dentate gyrus (DG)
Hippocampus proper
 CA3
 CA2
 CA1
Subiculum (Sub)
Presubiculum (Pre)
Parasubiculum (Para)
Entorhinal cortex (EC)



Hipokampus laboratorního potkana

- Hipokampus je vývojově starší mozková kůra, tzv. archikortex, která byla vývojově překryta neokortikálními oblastmi.



červená—CA3-CA4

růžová—CA1-CA2

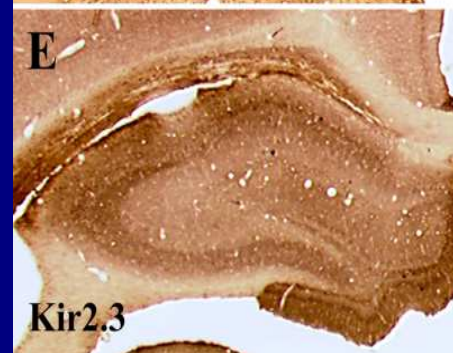
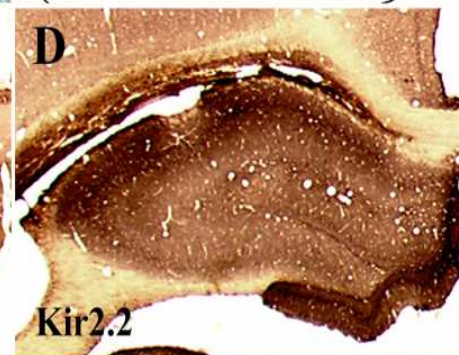
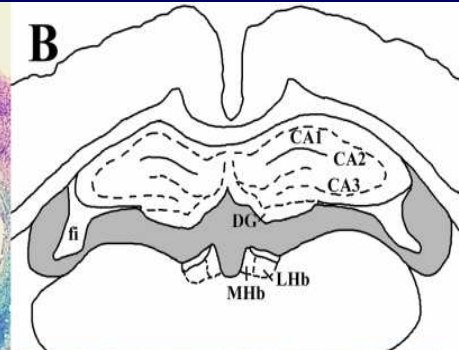
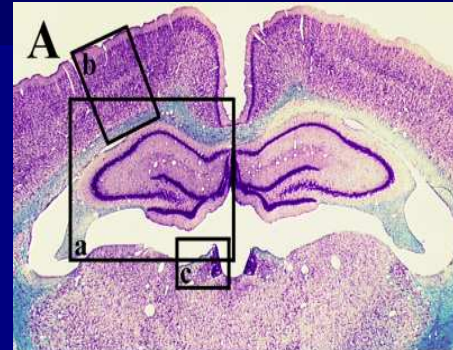
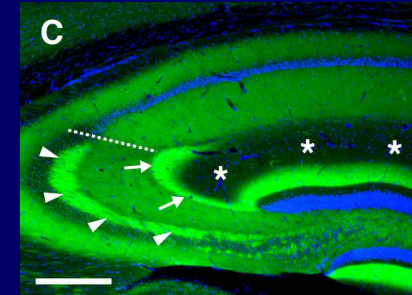
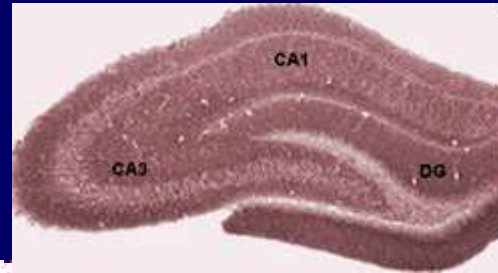
Světle modrá--dentate gyrus

žlutá—substantia nigra

zelená—thalamus

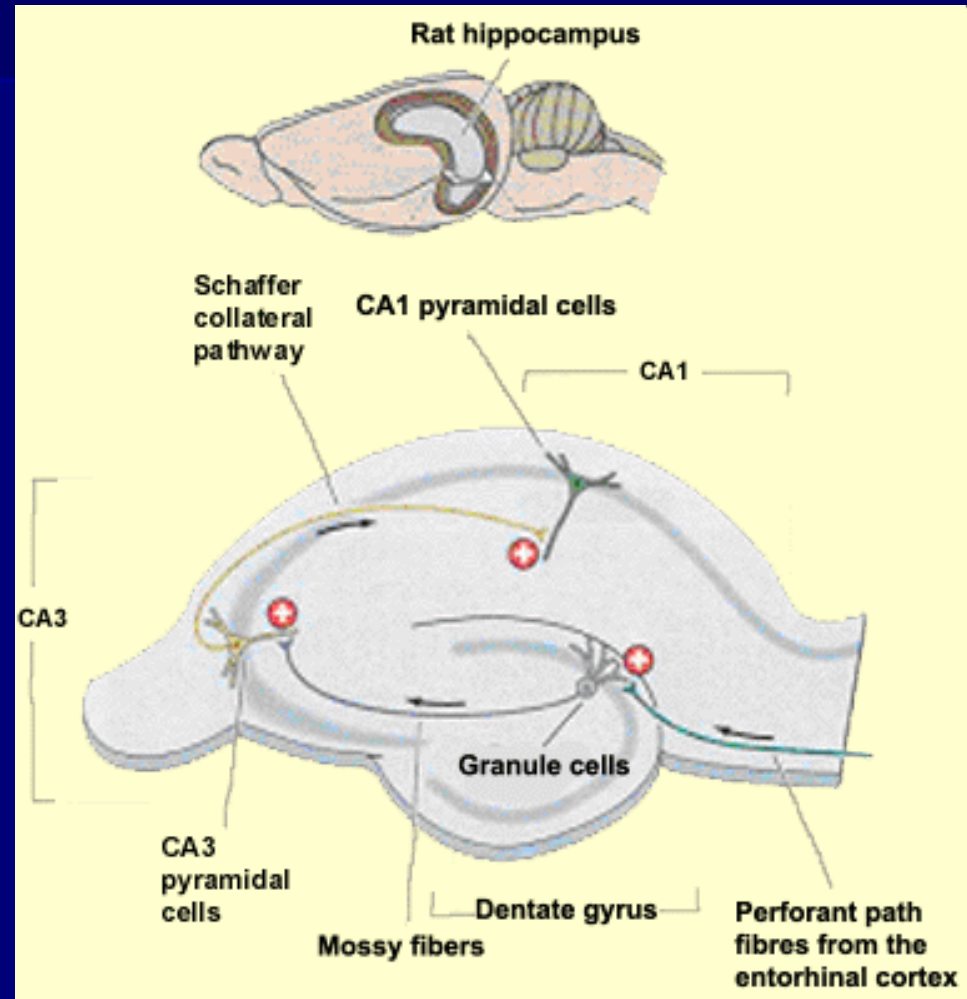
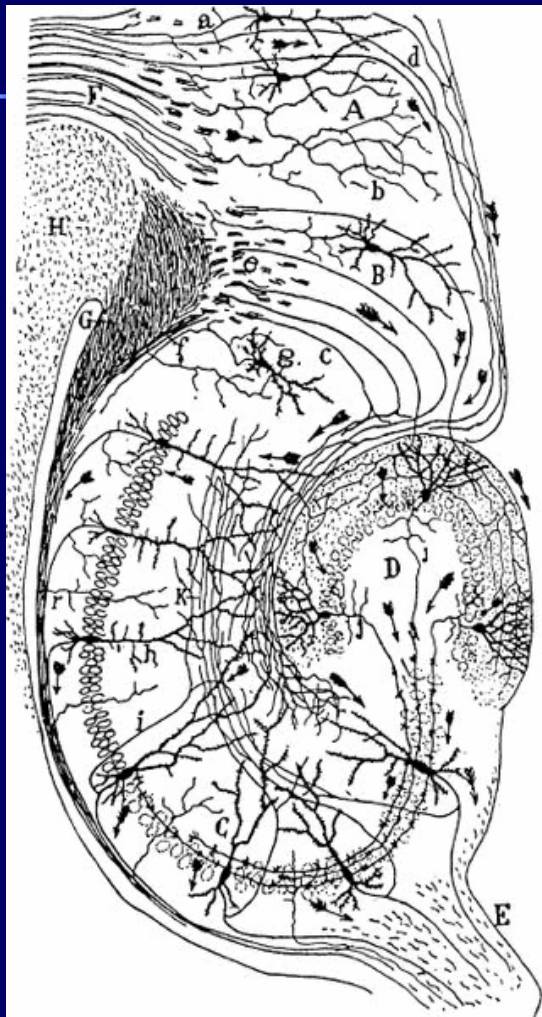
levandulová--hypothalamus (corpora mammillaria)

Hipokampus



Výrazná laminární organizace –
distinktní cytoarchitektonické vrstvy
- mj. umožňuje extracelulární
záznam fEPSP

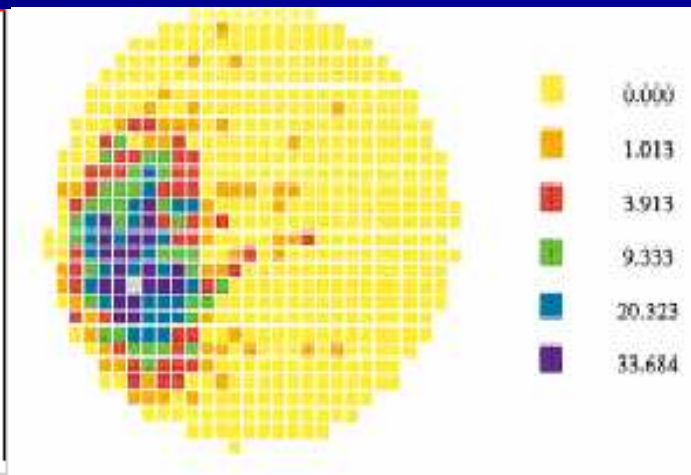
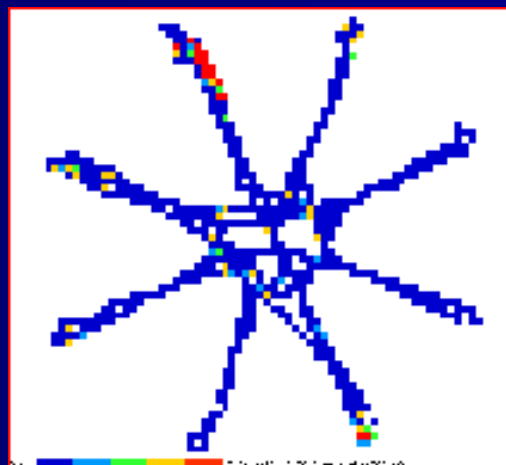
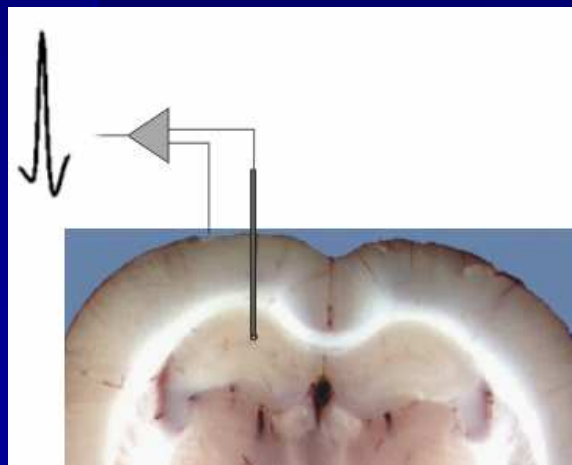
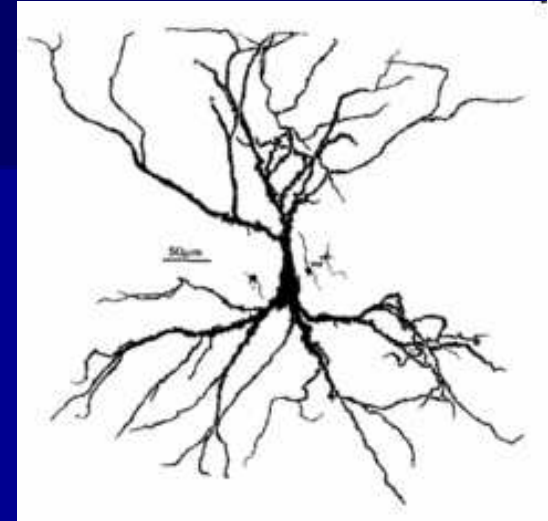
Hipokampus a jeho hlavní nervové dráhy



Santiago Ramón y Cajal.
Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebretes,
Vols. 1 and 2. A. Maloine. Paris. 1911.

Hipokampus a místové neurony

Pyramidové neurony v CA1, CA3 a DG oblastech hipokampu,
V DG také granulární a košíčkové buňky
(O'Keefe and Dostrovsky, 1971)
Nahrávány *in vivo* extracelulárně
vykazují prostorově specifickou aktivitu

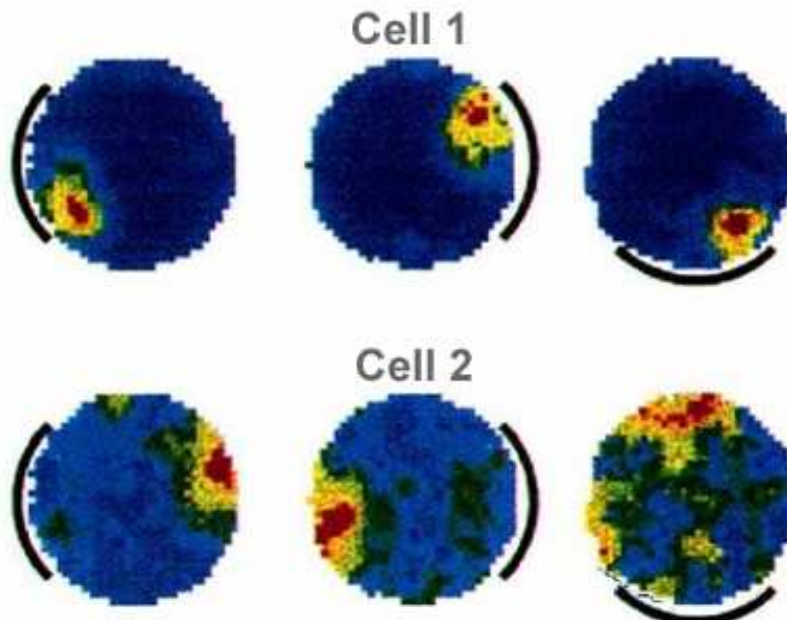


Místové neurony - vlastnosti

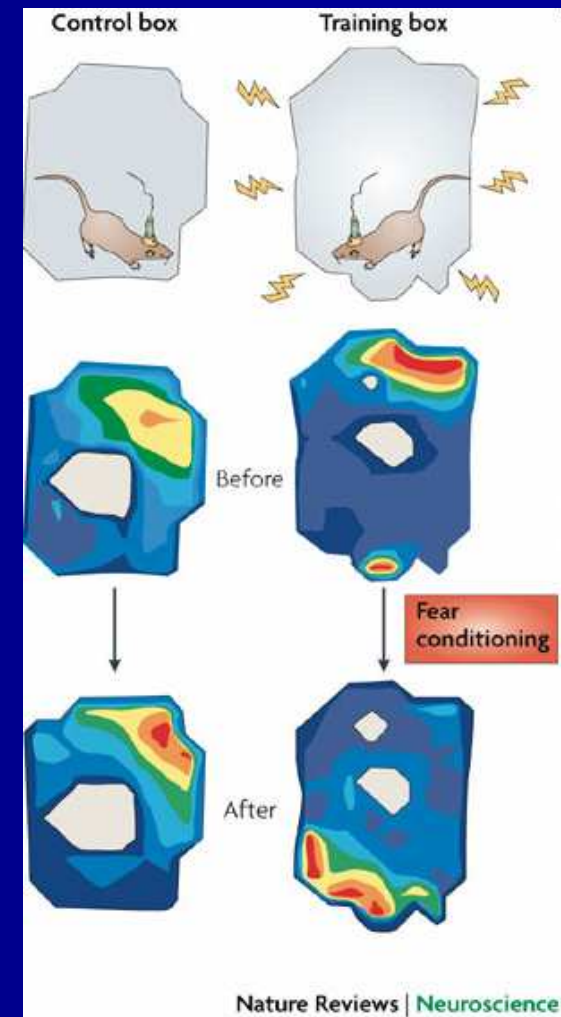
Stabilita – place cells vykazují stabilní pole při opakované expozici danému prostředí

Flexibilita – rotace podél orientačních budů, *remapping*

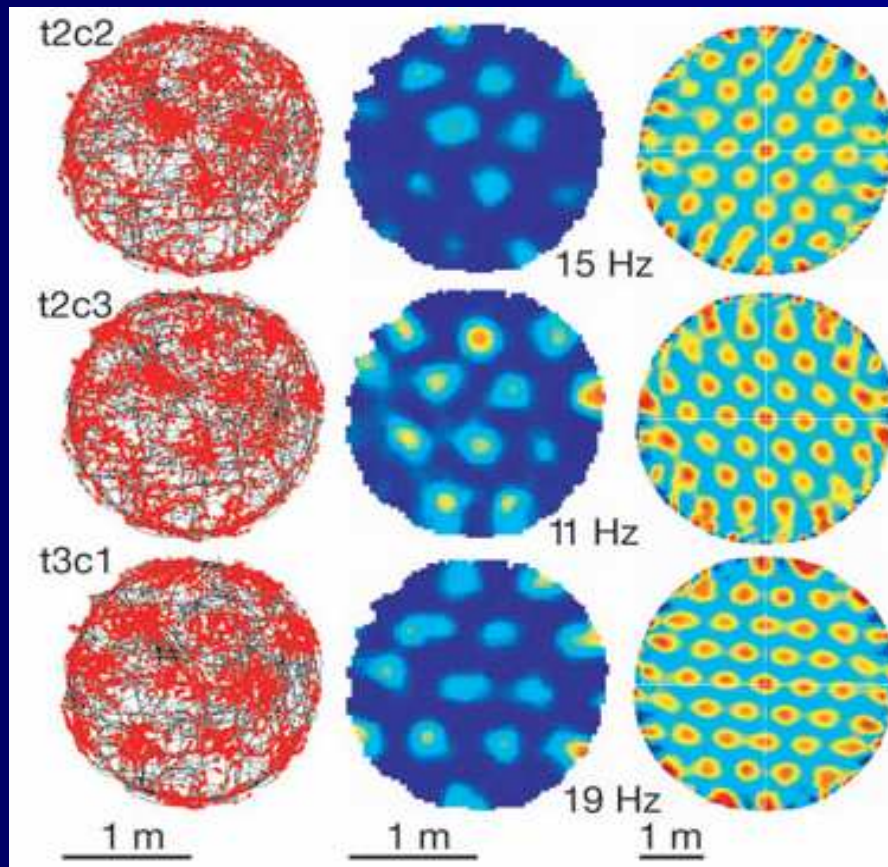
Place cells are stable following rotation



http://lst-socrates.berkeley.edu/~psy114/week6_lecture_files/image003.jpg



Mediální entorinální kůra - grid cells



Grid cells - nalezeny v mediální entorinální kůře (spojení s hipokampem)

Tyto neurony „pálí“ v místech tvořících „sít“ po celém prostředí, nikoliv ortogonální, (60 a 120 stupňů)

Grid cells generují vzruchy i v prostředí bez viditelných orientačních bodů...možná role v idiothetické orientaci

Nalezeny také buňky, které mají vlastnosti grid cells a zároveň směrovou aktivitu (jako neurony směru hlavy)

Entorhinální kortex - součást spánkového laloku

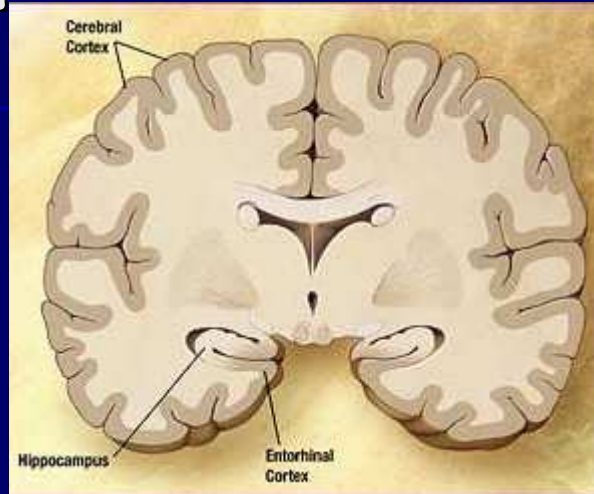
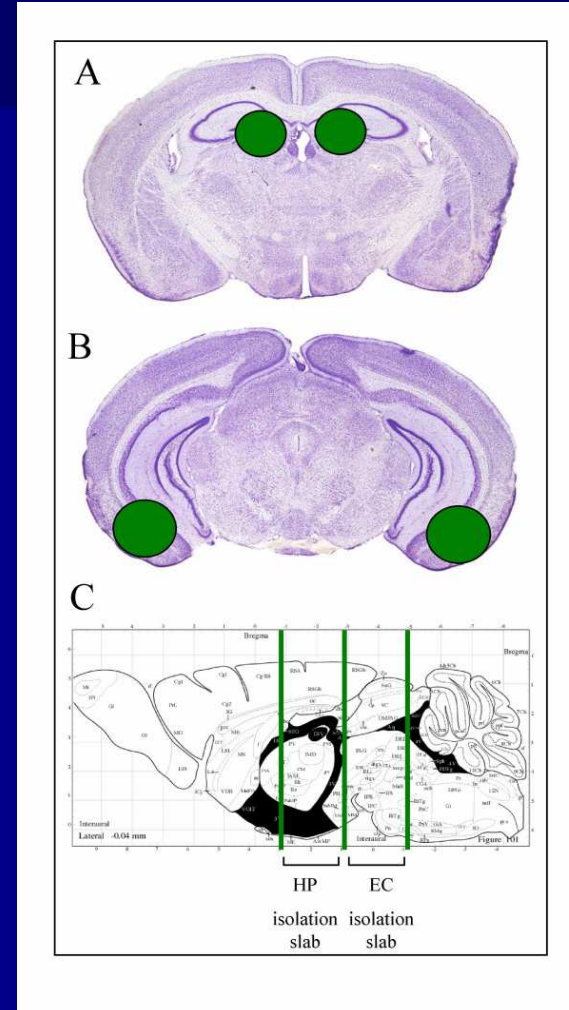
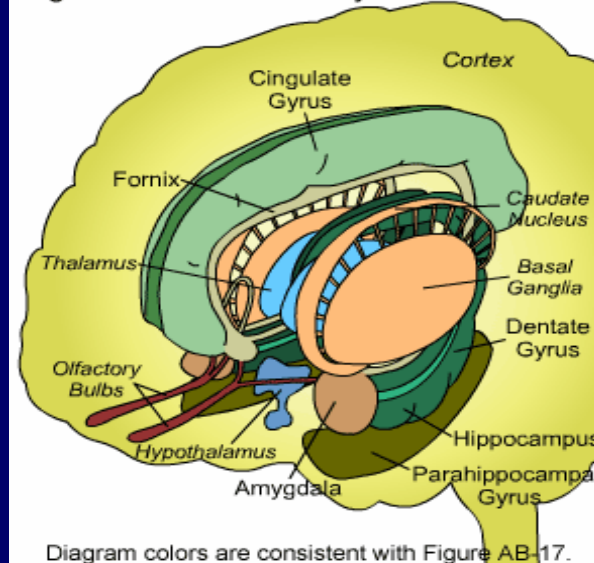
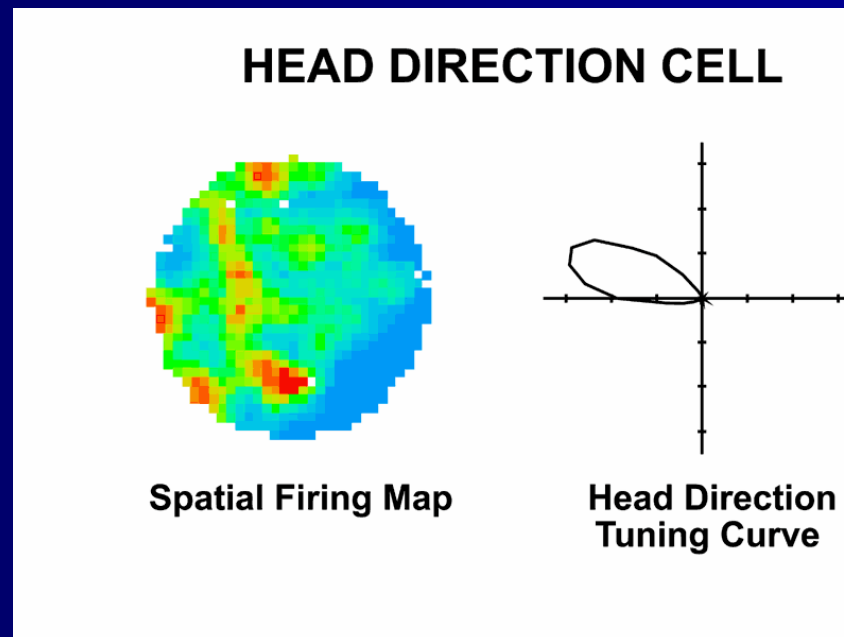


Figure AB-16: Limbic System



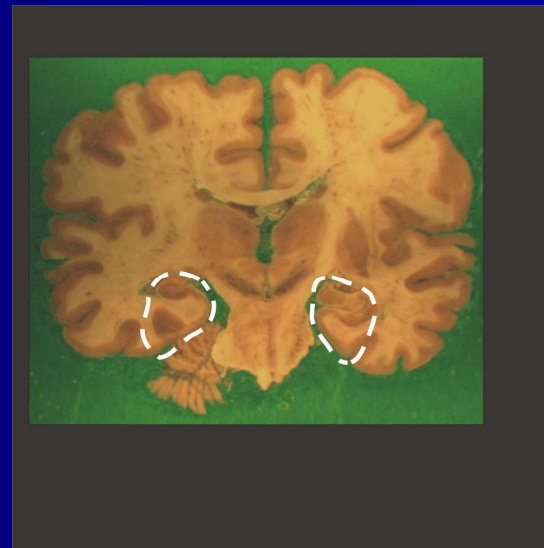
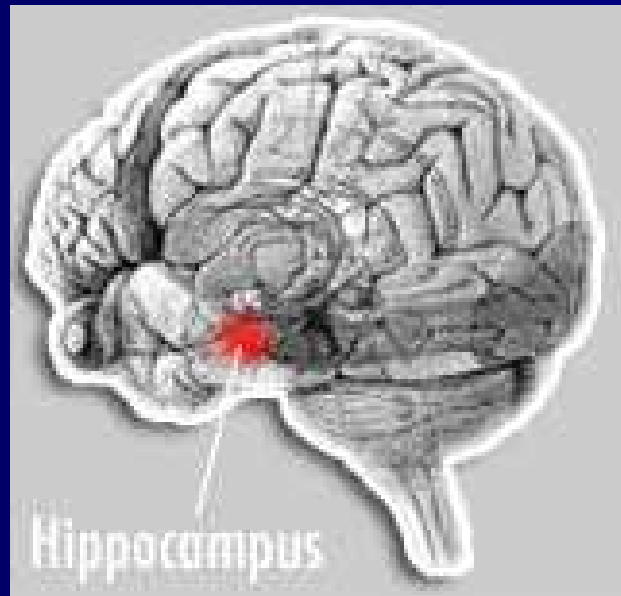
Struktury spojené s hipokampem - neurony směru hlavy

- **Neurony směru hlavy (*head direction cells*)**
- postsubikulum, anteriorní thalamus, corpora mamillaria atd.
- vykazují směrově závislou aktivitu - **funkčně spřaženy s *place cells* v hipokampu (Yoganarasimha and Knierim, 2004)**
- avšak jejich aktivita nezávisí na poloze zvířete, pouze na tom, kterým směrem se dívá....



Hipokampus a deklrativní paměť u lidí

- Pacient H.M.- postoperativní léze mediotemporálního laloku včetně hipokampu (Scoville and Milner, 1957)



- Neschopen si zapamatovat nová fakta a události, procedurální paměť zachována

Hipokampus a prostorová, popř. deklarativní paměť

- Po jeho odstranění u člověka selhávání deklarativní paměti
- U zvířat dochází po lézi k poškození prostorové orientace, která je některými autory považována za analogii deklarativní paměti
- V hipokampu se nacházejí buňky, které jsou aktivní jenom na určitých místech prostoru – tvoří jakousi mapu... (**place cells**)
- Hipokampus je jak u člověka tak u zvířat, strukturou klíčovou pro „vyšší“ – kognitivní typy paměti
 - Další funkce hipokampu – **ANXIETA, BEHAVIORÁLNÍ INHIBICE, EMOCE**

Neuroanatomie - shrnutí

- Neuroanatomický substrát chování a paměti je studován nejčastěji pomocí, lézí, inaktivací, ale i histologických, imunofluorescenčních a genetických metod
- Prefrontální kůra je nezbytná pro fungování pracovní paměti, ale i dalších vyšších kognitivních funkcí (plánování, orientovaná pozornost)
- Pro získávání nedeklarativních motorických dovedností jsou klíčová bazální ganglia a mozeček, u operantního a klasického podmiňování navíc hraje významnou roli komplex amygdalárních jader.
- Hipokampus je u člověka klíčovou strukturou pro deklarativní paměť, u zvířat je patrně sídlem kognitivní mapy prostředí, neboli reprezentace prostoru

Neuroanatomie odkazy

- Přednáška Neuroanatomie, prof. F. Vyskočila
- Doporučuji rovněž předmět Evoluční neuroanatomie - dr. P. Němce - PřF UK

- Děkuji za pozornost.