Neuroanatomie chování a paměti

Eduard Kelemen

Národní ústav duševního zdraví, Klecany
Fyziologický ústav AVČR, Praha

Neuroanatomie chování a paměti

Neuronová doktrína

Gnostická pole

Různé paměťové systémy

Hipokampus – deklarativní paměť u lidí, prostorová paměť u potkana

Amygdala – emoční paměť

Striatum – motorické funkce, naučené motorické odpovědi

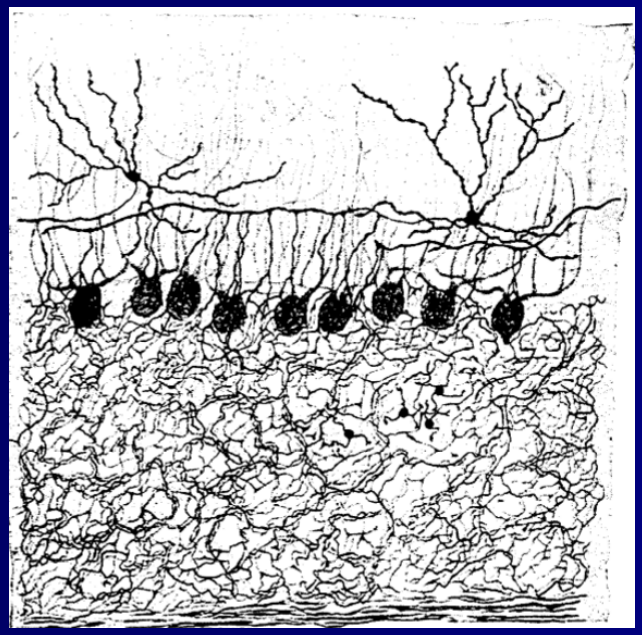
Prefrontální kůra – pracovní paměť, plánování

Nervová buňka - Neuron

Retikulární teorie

Nervová tkáH je tvoYena kontinuální sítí nervových vláken

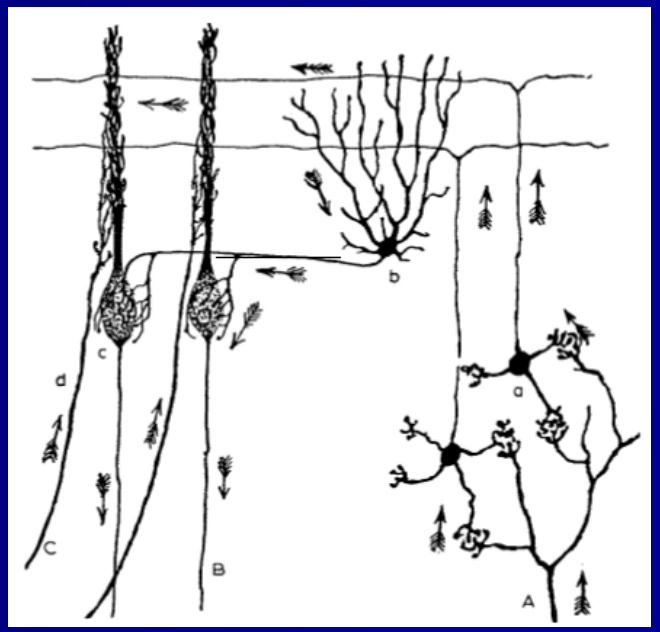
(Camillo Golgi)



Bun•• ná teorie

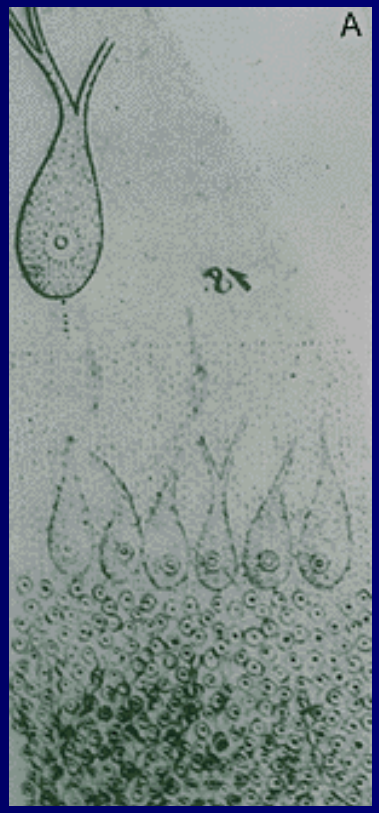
Nervový systém je složen s oddělených nervových buněk, stejně jako jiné tkáně.

(Santiago Ramón y Cajal)



Znázornění neuronálních spojení v mozečku podle obou teorií

Nervová buňka – Golgiho metoda



Purkyněho ilustrace Purkyněho buňky v mozečku (1837)

Obarvuje celé neurony se všemi výběžky

Obarvuje jenom malé procento přítomných neuronů

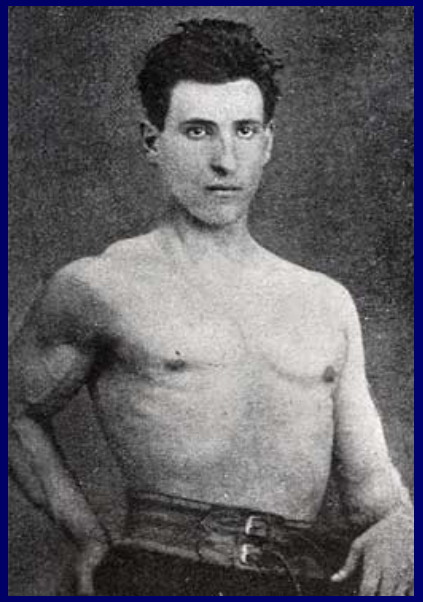
Fotografie pyramidálního neuronu zobrazeného Golgiho metodou (objevenou 1873)

Neuronová doktrína

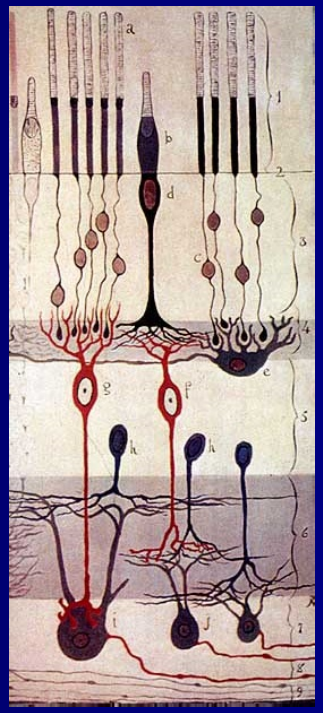
Nervový systém je složen s oddělených nervových buněk.

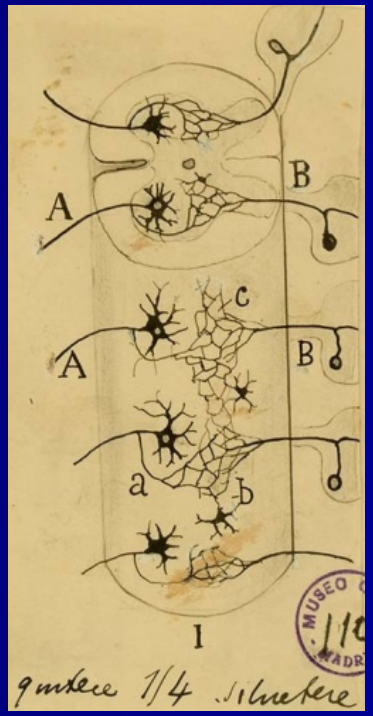
Nervové buňky jsou složeny z dendritů, soma a axonu.

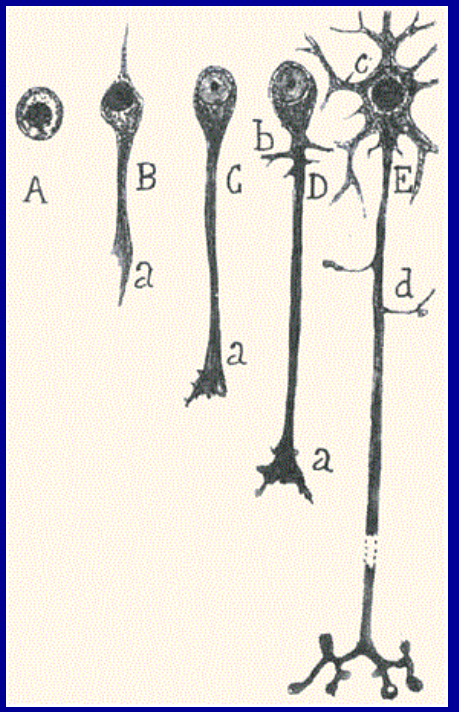
K přenosu vzruchu dochází směrem od dendritů k buněčnému tělu a dále po axonu. (Zákon dynamické polarizace)



Santiago Ramón y Cajal

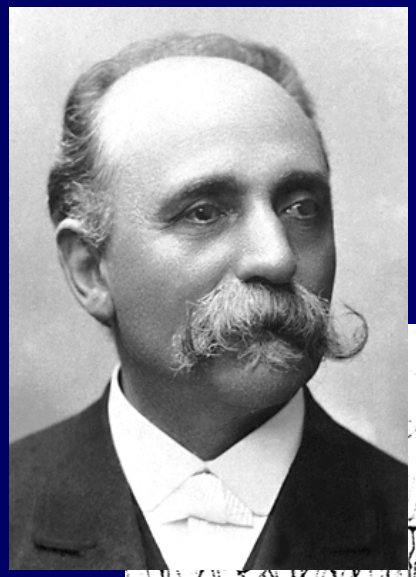






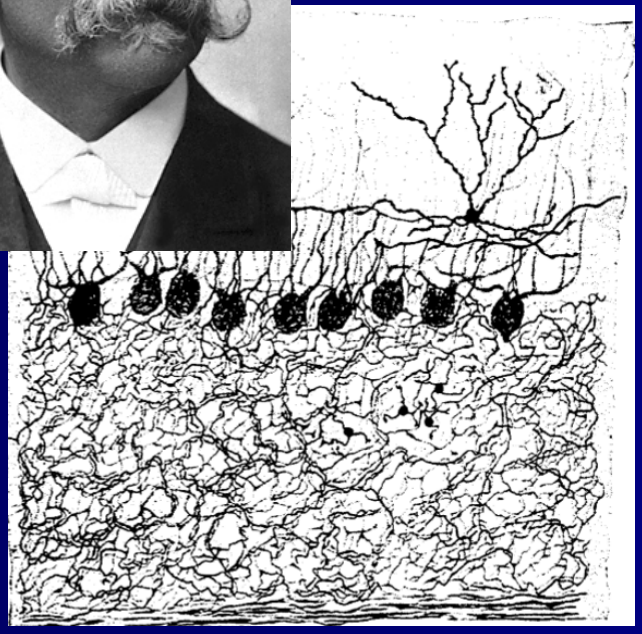
Nervová buňka - Neuron

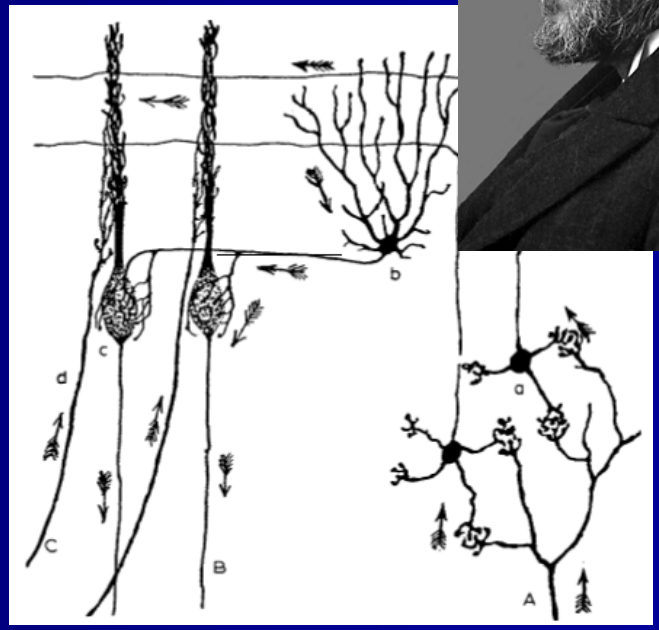
Nobelova cena za fyziologii a medicínu, 1906



Camillo Golgi

Santiago Ramón y Cajal





Foundations of the Neuron Doctrine, GM Shepherd, Oxford

Lokalizace mentálních funkcí v mozku

Frenologie

Na základě tvaru lebky odhadovala kvalitu různé mentální schopností

Franz Joseph Gall (1796) – německý lékař

Populární v první polovině 19. století

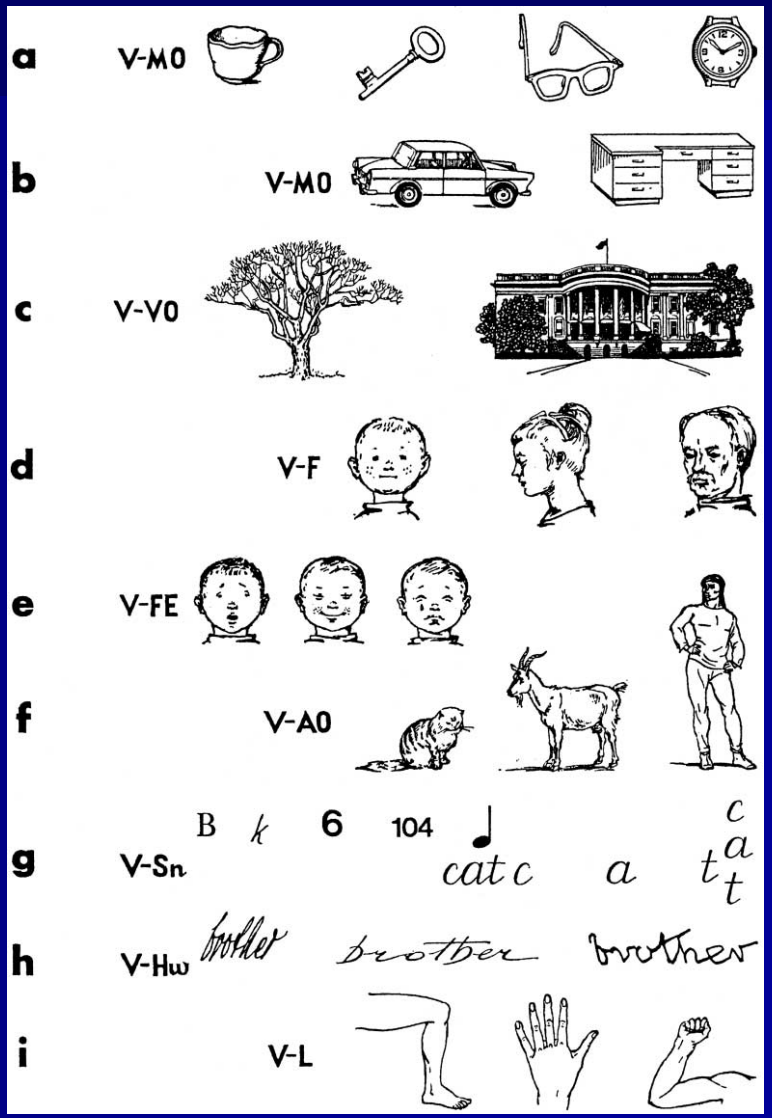
Lokalizace mentálních funkcí v mozku

Integrated knowledge from:

1) newly discovered single cell responses in visual system (Hubel and Wiesel)

1) impairments in visual recognition after lesions of inferior temporal cortex in monkeys (Pribram)

2) agnosias in people after cortical damage



Lokalizace mentálních funkcí v mozku

Gnostic Fields

- cortical areas, containing gnostic units of different types: Areas of the cortex devoted to the representation of faces, emotional expressions, places…

Gnostic Units

- neurons sensitive to complex stimuli, such as faces, hands, emotional expressions, animate objects, locations

(1967)

Jerzy Konorski

Metody studia lokalizce funkcí v mozku

Léze

Inaktivace

Optogenetika

Léze mozkových struktur u zvířat

Fyzikální

termokoagula•ní – napY perietální kortex

mechanické pY•et•tí drah skalpelem - fornix

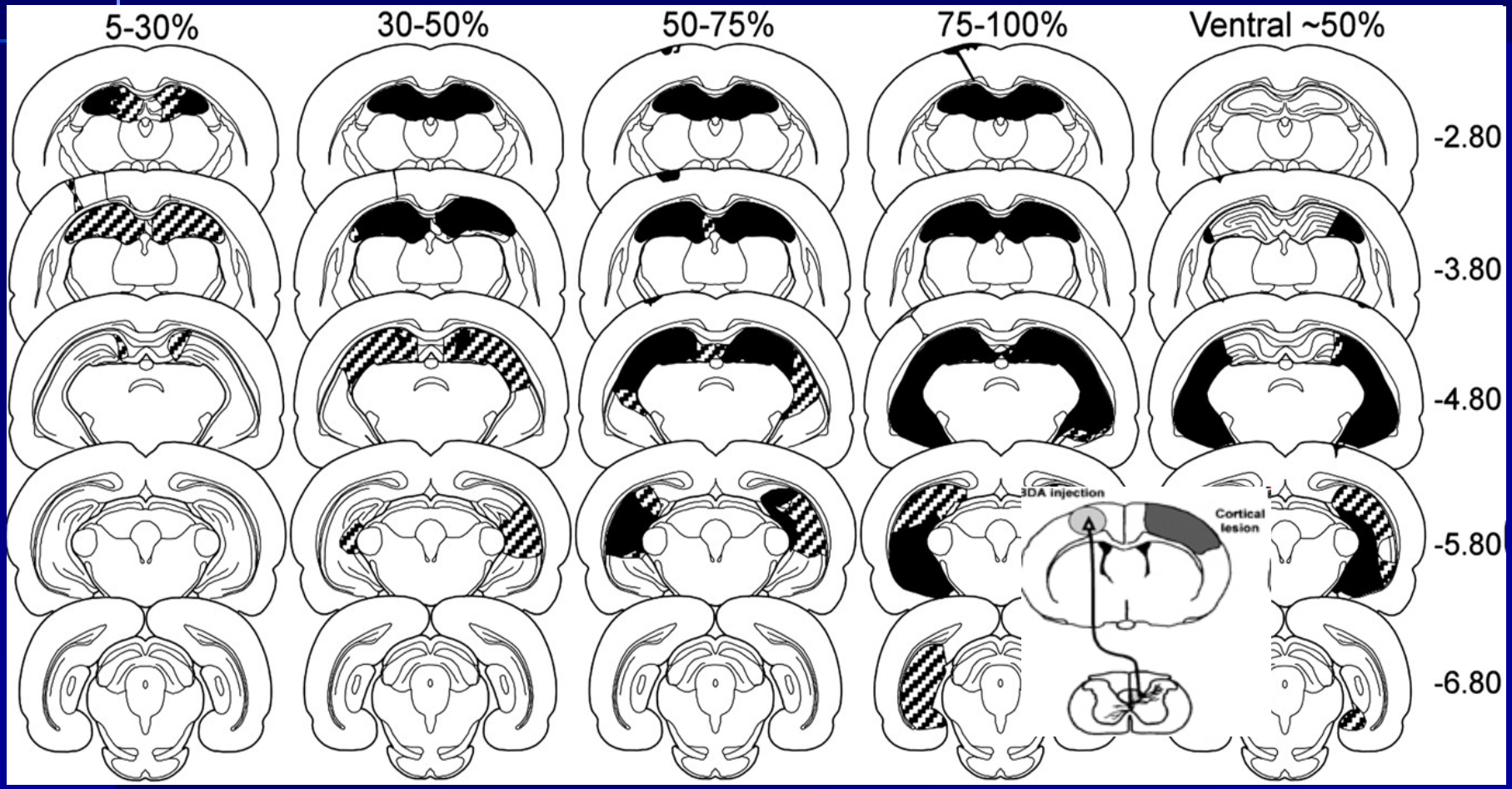
mechanické odsátí struktury podtlakem– aspira•ní léze napY. PFC

Chemické

excitotoxické (NMDA, Ibotenát – agonisté NMDA receptoru) – dojde k nadm•rné aktivaci t•chto receptoro, masivnímu vtoku vápníku do buHky a následné bun••né smrti.

N•kdy je nezbytné z terapeutických dovodo provést chirurchické odstran•ní mozkové struktury i u •lov•ka (napY. nelé•itelná epilepsie, nádor) – pokud jsou posléze tito pacienti adekvátn• vyaetYováni na pam•ové funkce, je mo~no dosp•t k zajímavým poznatkom (napY. pacient H.M.)

Léze - příklady



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

Dočasné inaktivace mozkových struktur u laboratorních zvířat

Inaktivace – funkční vyřazení

- **Tetrodotoxin** – mikroinjekce – blokáda napěťově řízených Na kanálo – „elektrická díra“ – postihuje i procházející vlákna – trvá pár *hodin…nové poznatky ukázaly, že ovlivňuje aktivitu i jiných oblastí mozku.*
- **Lidokain** – lokální anestikum, také posobí mj. na Na kanály; podobně jako TTX, ale kratší doba cca 20 min
- **Muscimol** –agonista GABA-A receptoro – 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 doležitost aící se deprese (*spreading depression*) jako metody vyřazení korových oblastí – tento fenomén je vlastně postupná vlna mizející elektrické aktivity kory po aplikaci uritého stimulu (K, NMDA)

Optogenetika

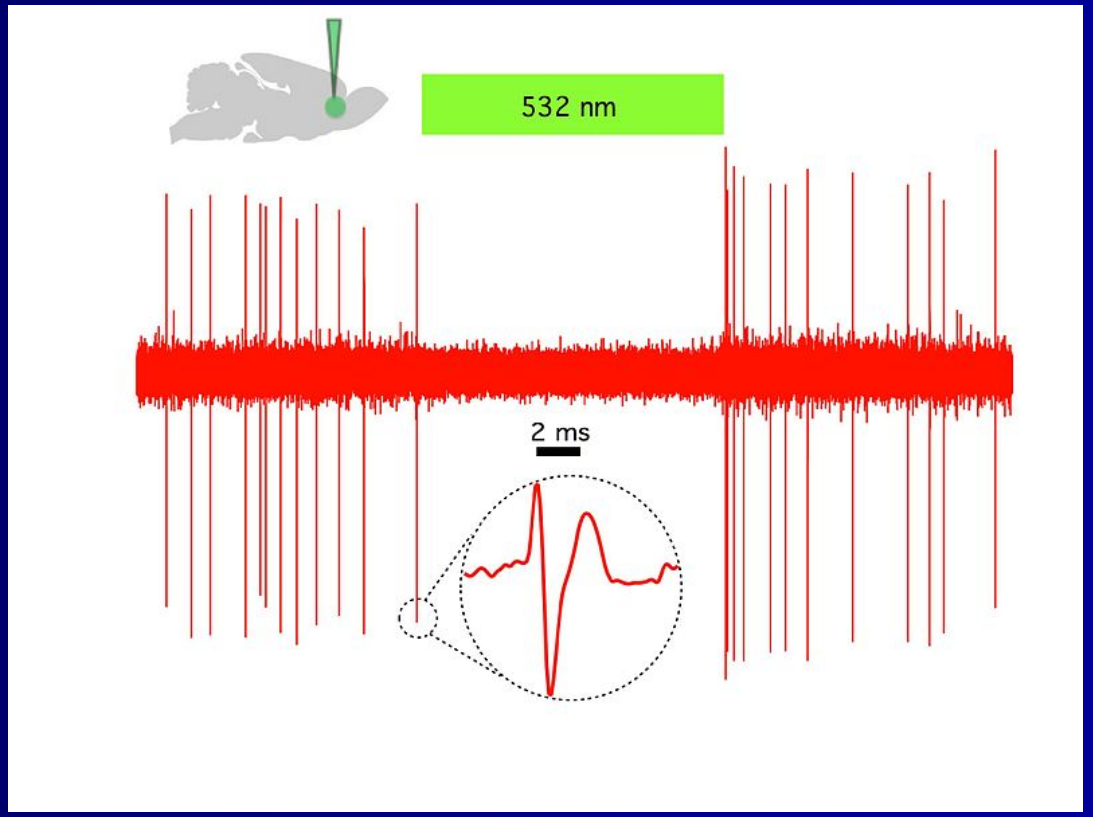
Geneticky modifikovaná zvířata, která na membránách neuronů exprimují světlocitlivé molekuly propoojené s iontovými kanály.

Channelrodopsín – po absorbci světla (modrého) se otevírá membránový kanál propustný pro ionty K, Na, Ca – aktivuje buňku

Halorodopsín – po absorbci světla (zeleného) se otevírá kanaĺ propustný pro Cl ionty – buňka se hyperpolarizuje, inaktivuje

Optogenetika

Halorodopsín – po absorbci světla (zeleného) se otevírá kanaĺ propustný pro Cl ionty – buňka se hyperpolarizuje, inaktivuje



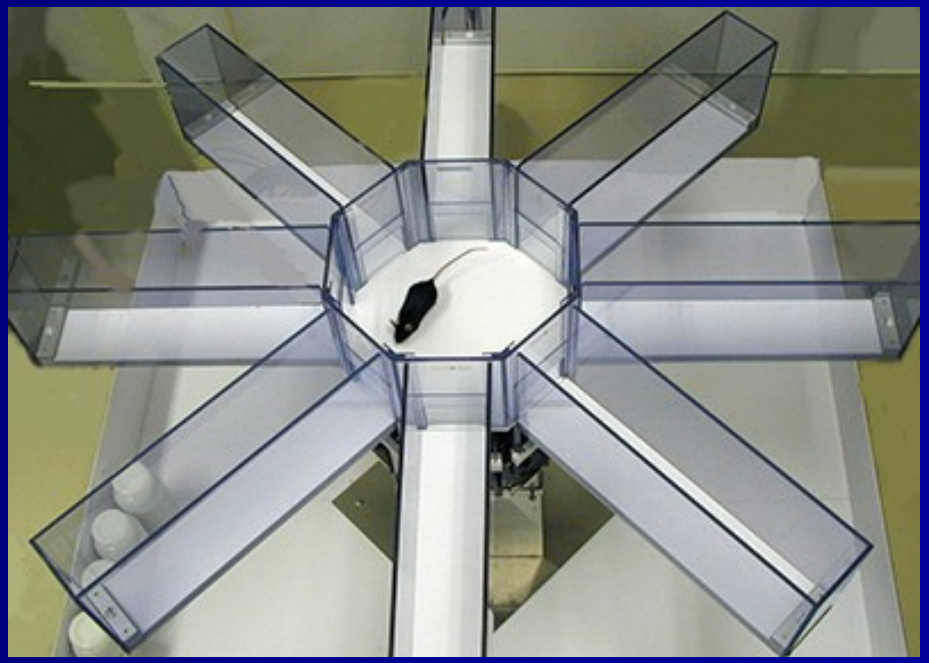
Trojitá disociace paměťových systémů

Tři struktury:

Hippokampus

Amygdala

Dorzální striatum



Tři úlohy

Win-shift task

Conditioned cued preference

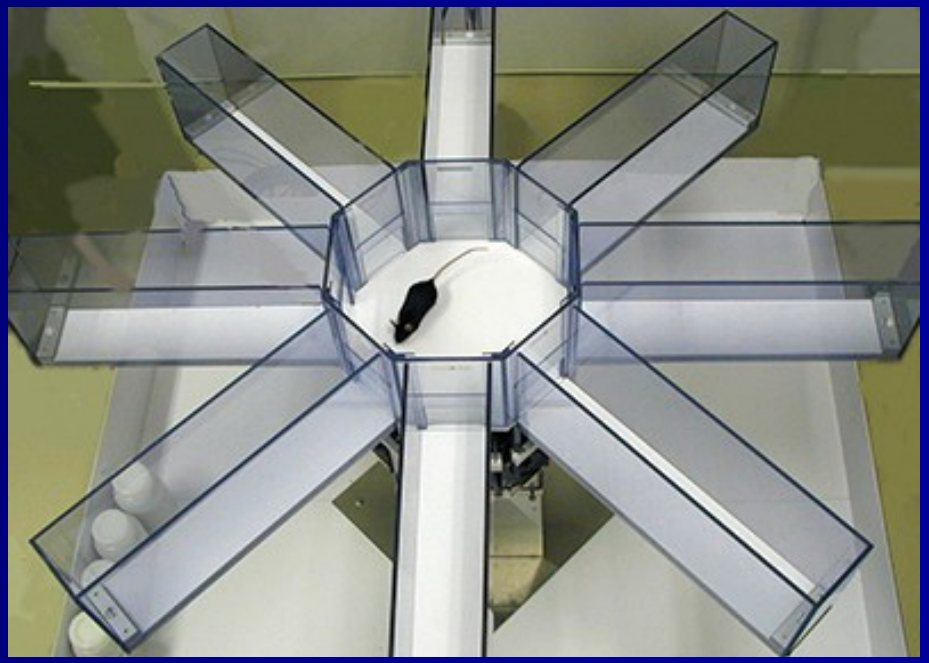
Win-stay task

McDonnald and White, 1993

Trojitá disociace paměťových systémů Hipokampus, amygdala, dorsální striatum

Win-shift task

Zvířata na osmiramenné aréně musí postupně navštívit všech osm ramen, ve kterých je čeká odměna. Opětovná návštěva stejného rame je považována za chybu.



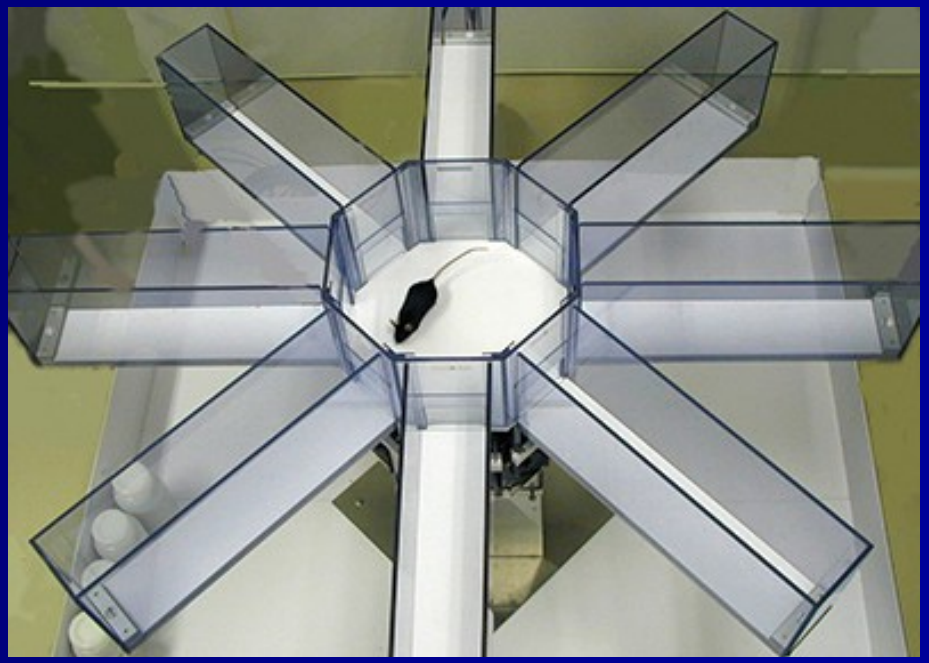
Hipokampální léze – zhoršení úspěšnosti v tomto úkolu

Amygdalární léze – zlepšení úspěšnosti

Dorzální striatální léze – nemá vliv

Trojitá disociace paměťových systémů Hipokampus, amygdala, dorsální striatum

Conditioned cue preference



Použity pouze dvě z osmi ramen – jedno osvětlené, druhé tmavé, jedno s potravou, druhé bez potravy. Při tréninku je zvíře vždy zavřeno v jednom rameni, buĎ s potravou, nebo bez. Po tréninku test, kdy byla přistupna obě ramena a měřil a porovnával se čas strávený v odměňovaném a neodměňovaném rameni.

Hipokampální léze – zlepšení úspěšnosti v tomto úkolu

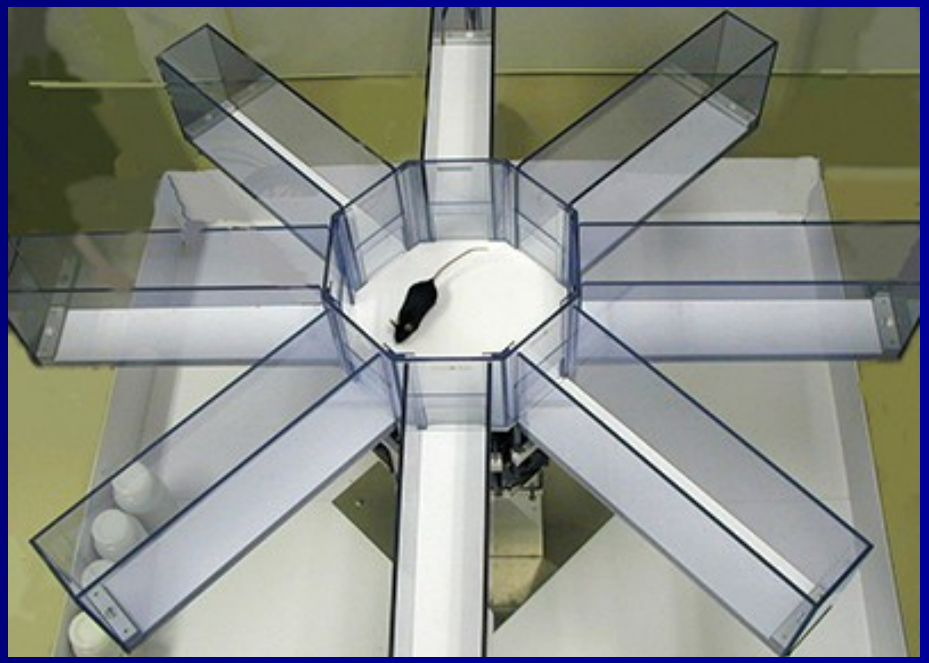
Amygdalární léze – zhoršení úspěšnosti

Dorzální striatální léze - nemá vliv

Trojitá disociace paměťových systémů Hipokampus, amygdala, dorsální striatum

Win-stay task

Čtyři ramena osvětlena, čtyři tmavá. Potkan prochází z ramene do ramene, pouze osvětlená ramena obsahují odměnu, po dvou návštěvách zhasnou.



Hipokampální léze – mírné zlepšení úspěšnosti v tomto úkolu

Amygdalární léze – nemá vliv

Dorzální striatální léze – zhoršení úspěšnosti

Trojitá disociace paměťových systémů Hipokampus, amygdala, dorsální striatum

Zhrnutí:

Hipokampální léze blokuje paměť u win-shift task.

Amygdalární léze blokuje učení u conditioned cue preference.

Dorzální striatální léze blokuje učení win-stay task.

Závěr:

Hipokampus se podílí na pamatování prostorových vztahů a událostí.

Amygdala se podílí na rychlém kódování signifikantní události s afektivním významem.

Dorzální striátum kóduje asociace mezi stimulem a odpovědí.

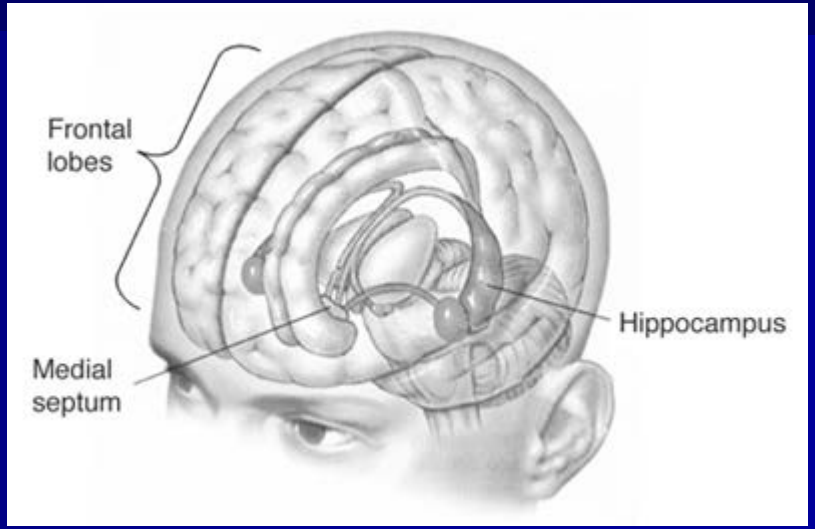
Hipokampus – případ H.M.

Pacient Henry Molaison (H.M.)

Oboustranné dstraňění hipokampů

a přilahlých struktur (entorhinálni kůra,

amygdala), kvůli léčbě epilepsie 1953



Důsledky:

(epilepsie se zlepšila, pacient žil do roku 2008)

Intaktní pracovní paměť,

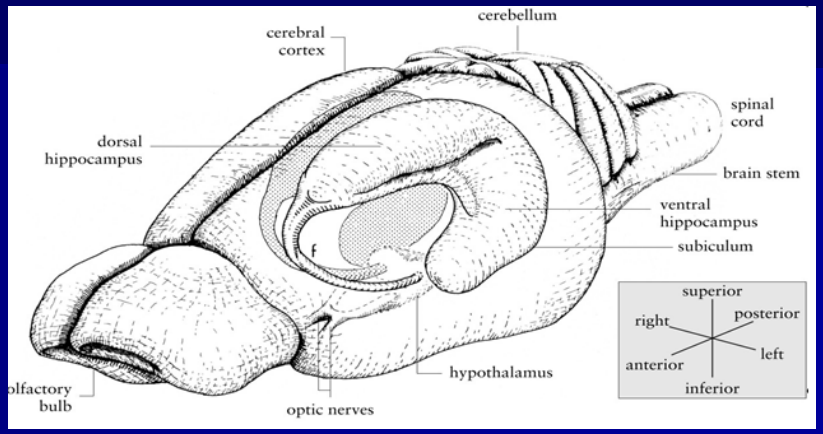
Intaktní procedurální paměť

Poškození epizodické paměti - anterográdní amnezie, částečná retrográdní amnézie

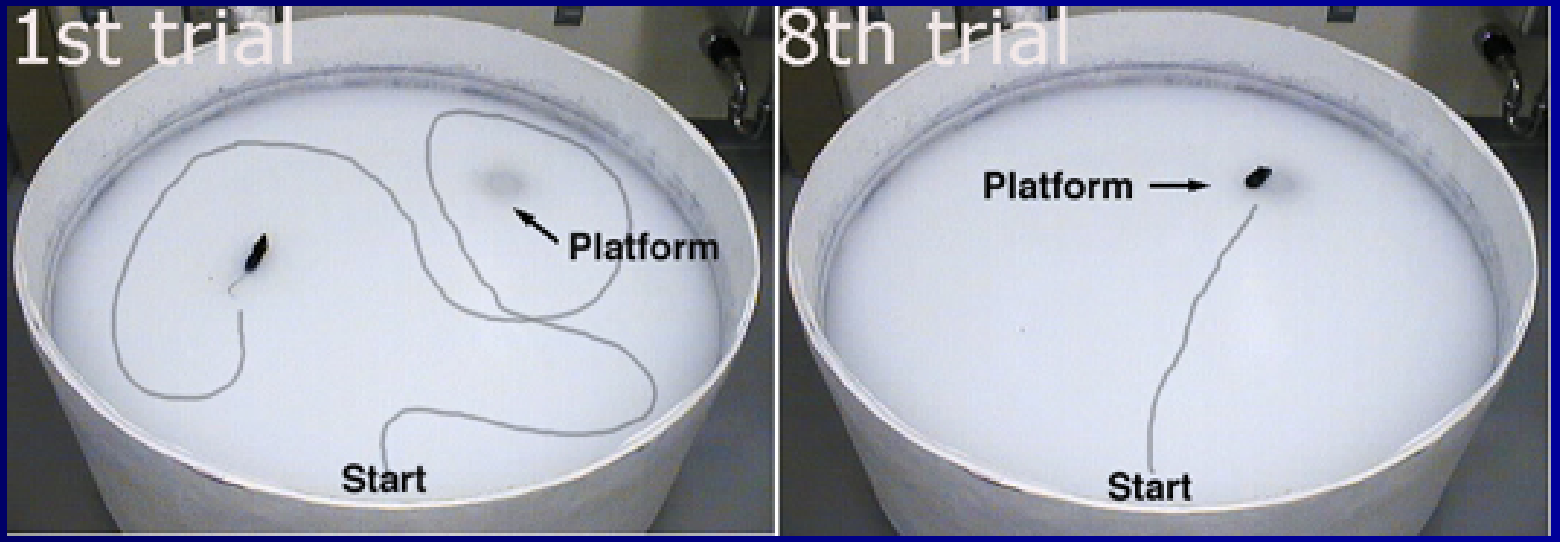
Scoville, Milner, 1957

Hipokampus – Prostorová paměť u zvířat

Mozek potkana



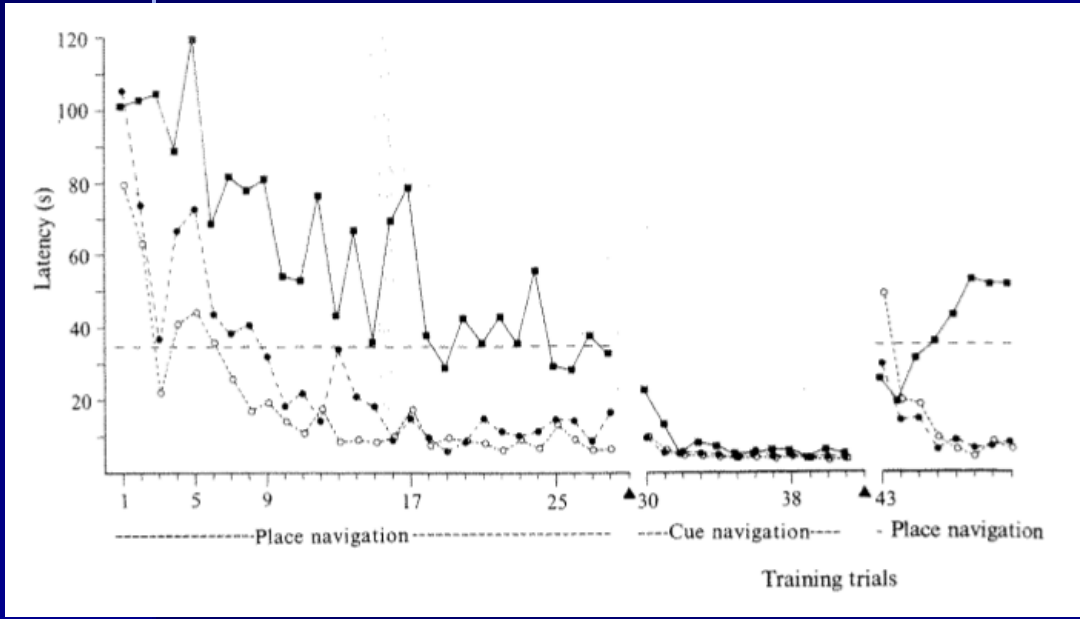
Morrisovo vodní bludiště

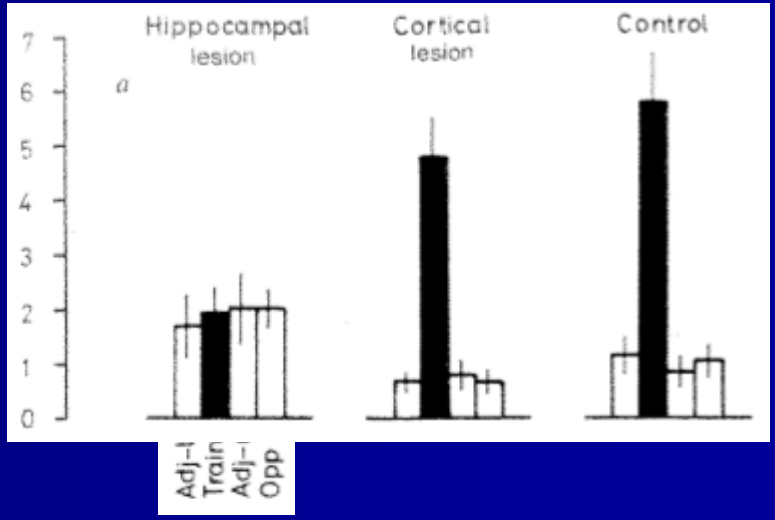


Morris et al., 1982

Hipokampus – Prostorová paměť u zvířat

Morrisovo vodní bludiště



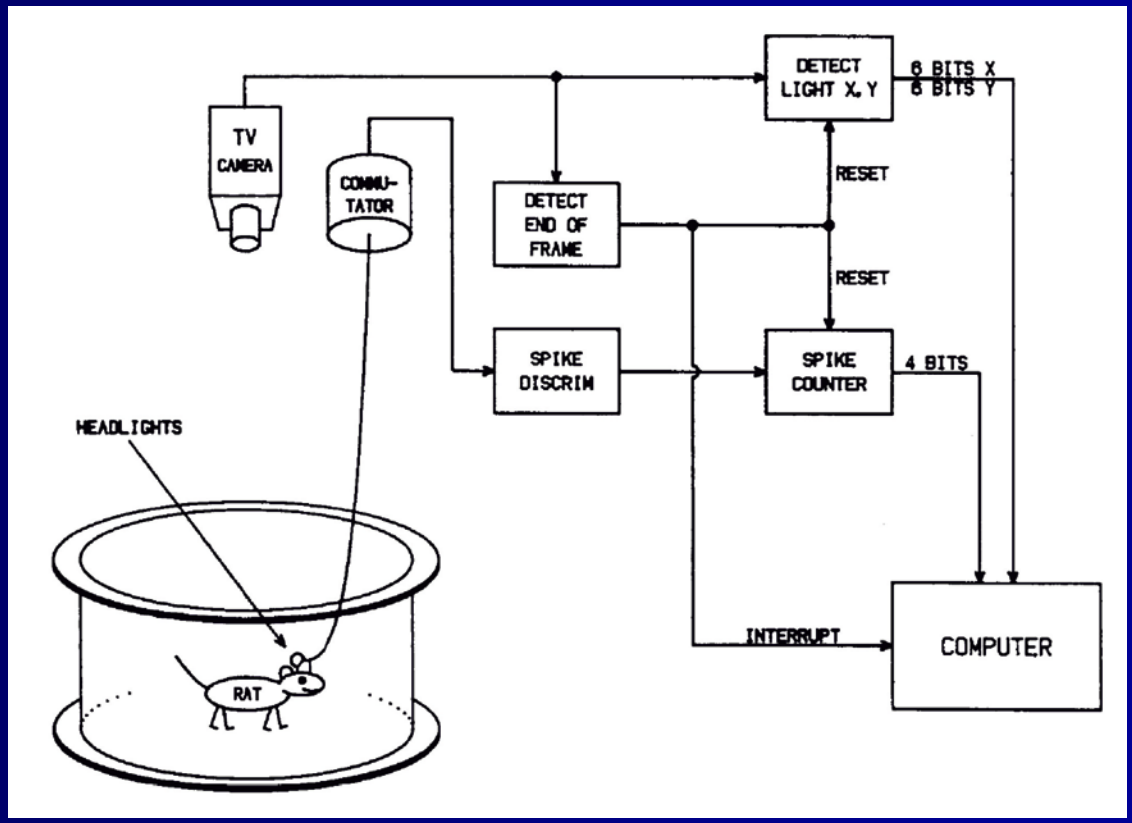


Hipokampálni léze způsobují výrazné zhpršení prostorové navigace ve vodním bludišti.

Deficit prostorové navigace lze oddělit od motorických a motiáčních aspektů procedury.

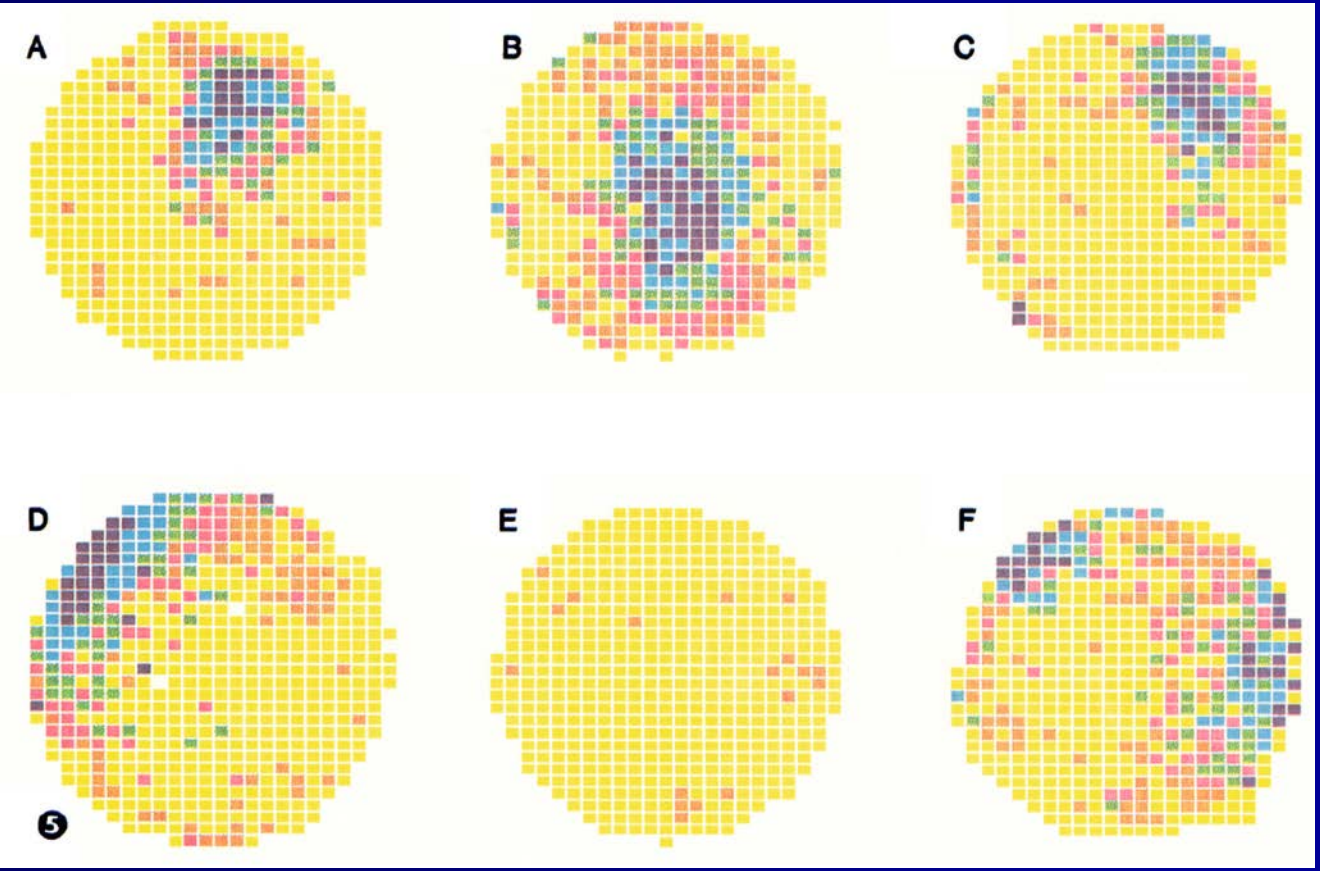
Morris et al., 1982

Hipokampus – neurony místa (place cells)



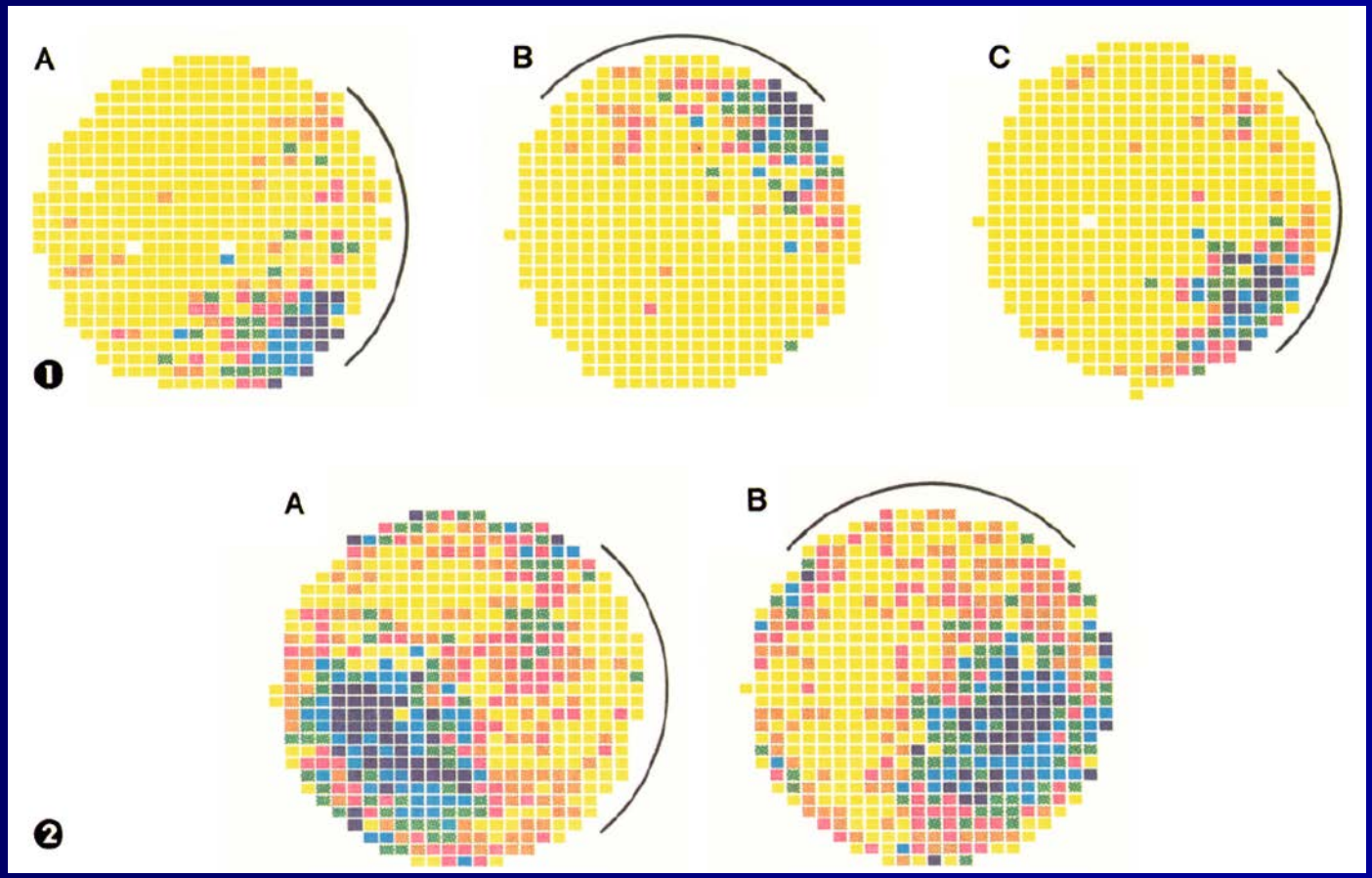
Muller, Kubie, Ranck,1987

Hipokampus – neurony místa (place cells)



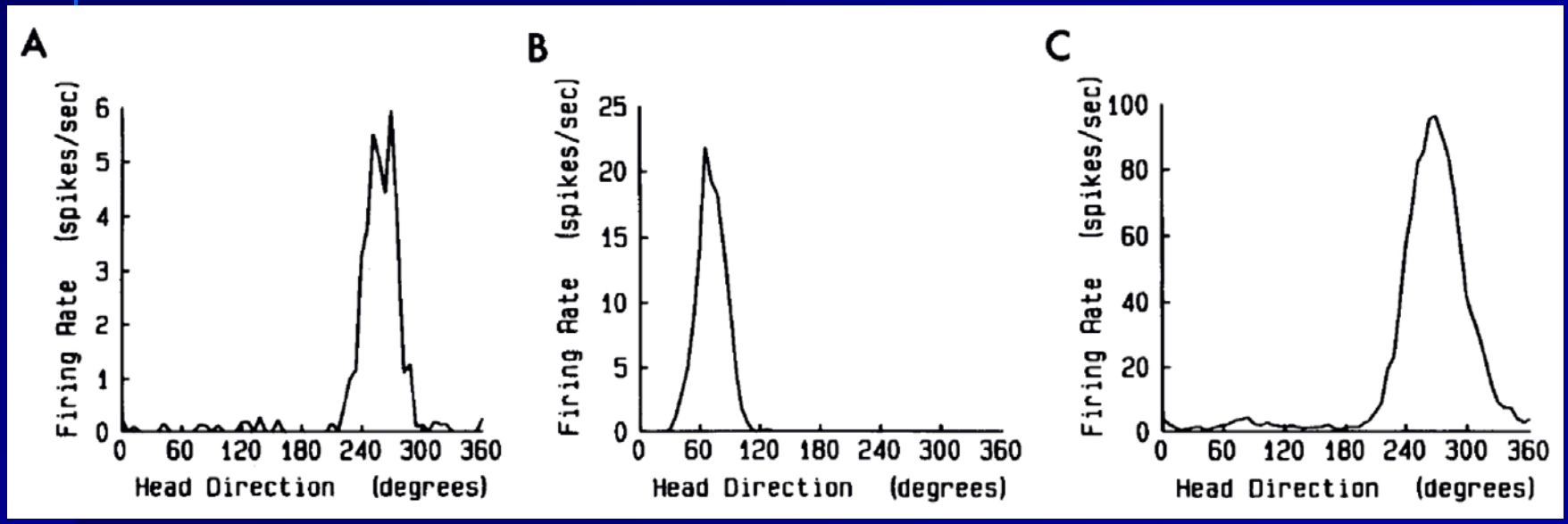
Muller, Kubie, Ranck,1987

Hipokampus – neurony místa (place cells)



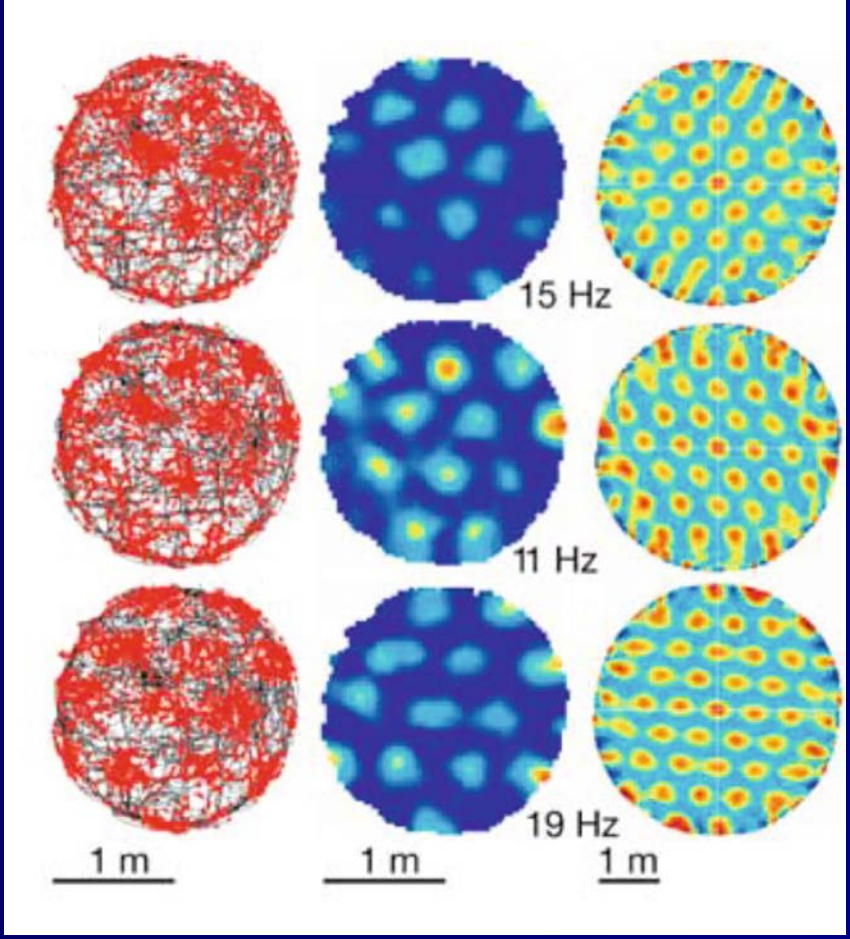
Muller, Kubie, Ranck,1987

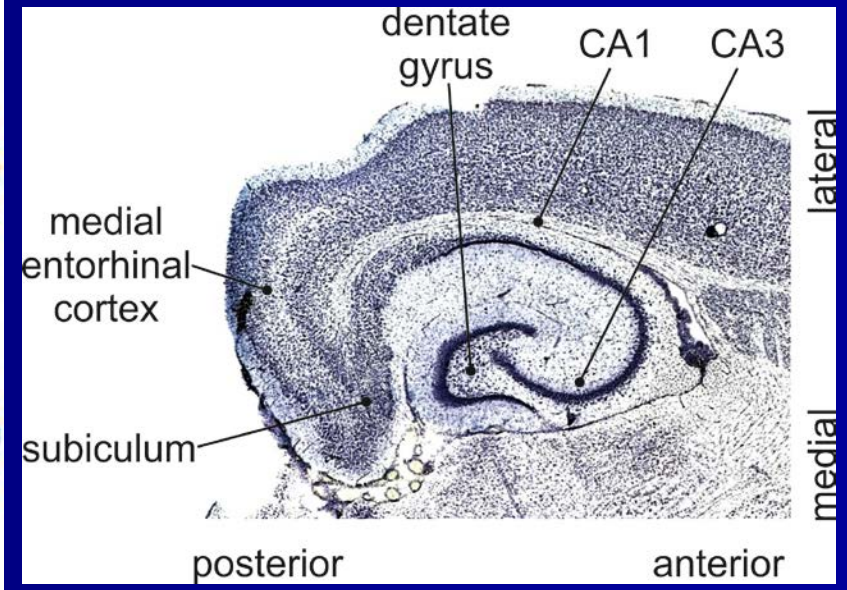
Neurony směru hlavy (head direction cells)



Taube et al.,1990

Mřížkové neurony (grid cells)

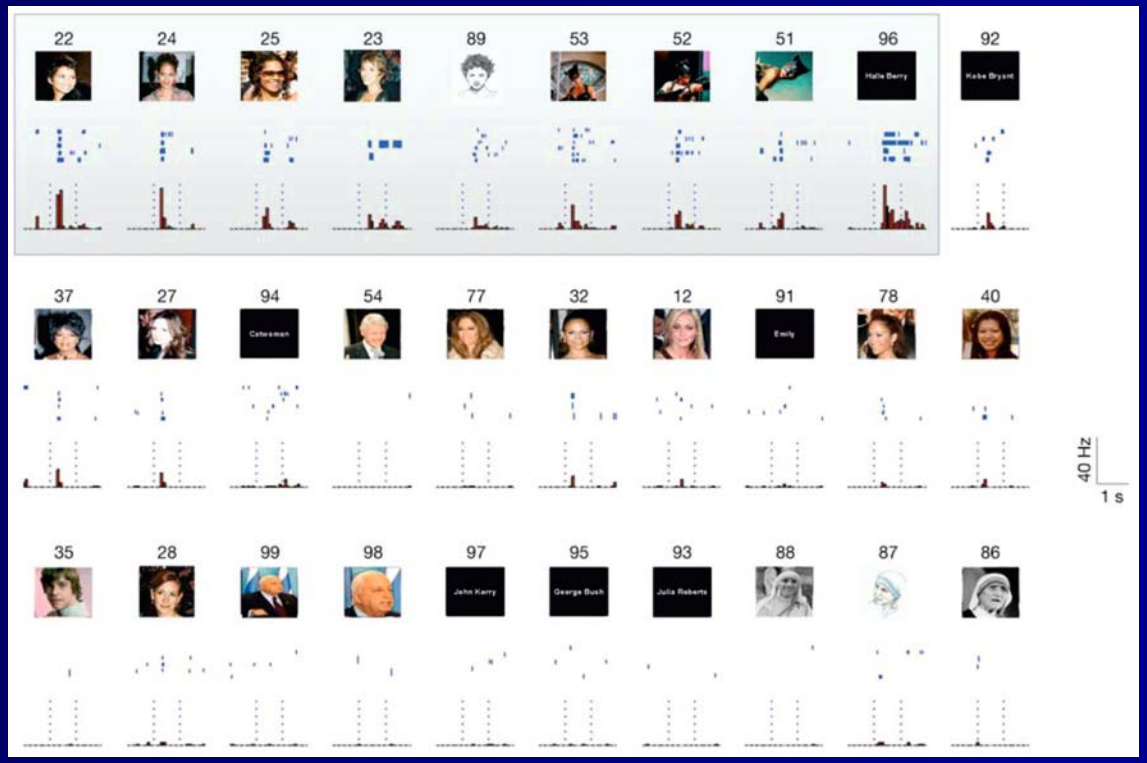


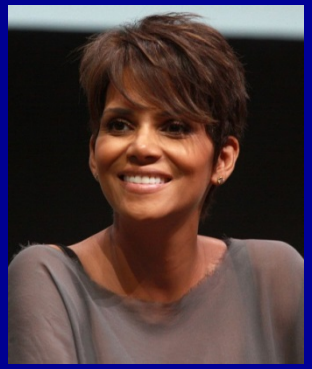


Hafting et al., 2005

Hipokampus – neuronální odpovědi u lidí

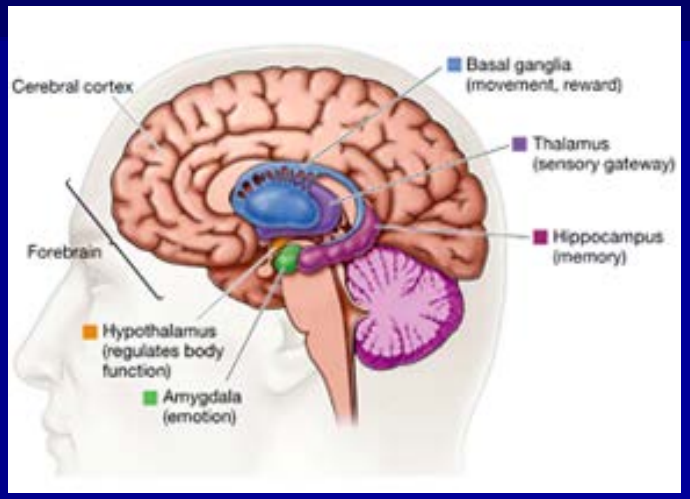
'Halle Berry' neuron in human anterior hippocampus responding to the actress





(From Quian Quiroga et al., 2005)

Amygdala– případ S.M.



Pacientka S.M.

Kompletní oboustranná destrukce amygdaly v důsledku Urbach-Wietheho onemocnění.

Důsledky:

Absence strachu při manipulaci s hady, pavouky při hororových filmech

Strach ale bylo možno navodit, jen nebyl aktvován v přiměřených situacích

Výrazné poruchy v rozeznávání negativních sociálních signálů (strach u jiných)

Prožívá relativně málo negativních emocí, a naopak nadmíru pozitivních emocí

Je extrémně přátelská, extrémní tendence přibližovat se k lidem.

Změny učení u emočního materiálu

Amygdala

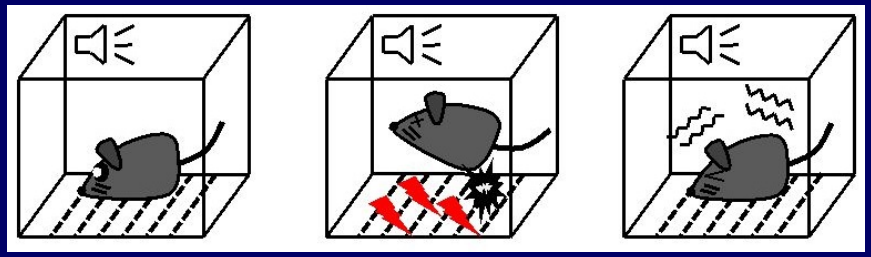
Strachové podmiňování

pre-tréning | tréning | test

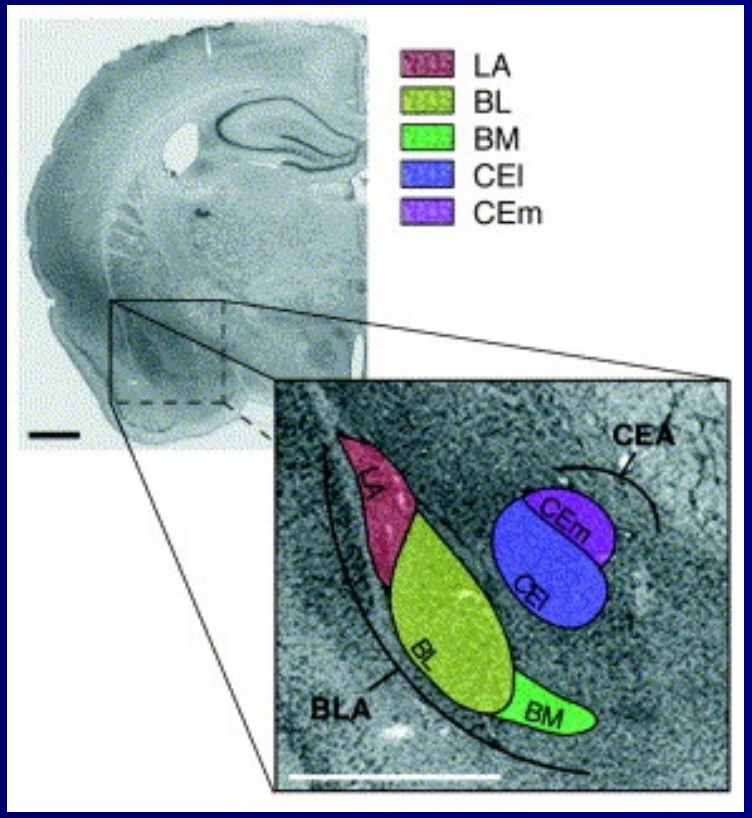
podmíněný stimul | podmíněný a nepodmíněný stimul | podmíněný stimul

reakce strachu

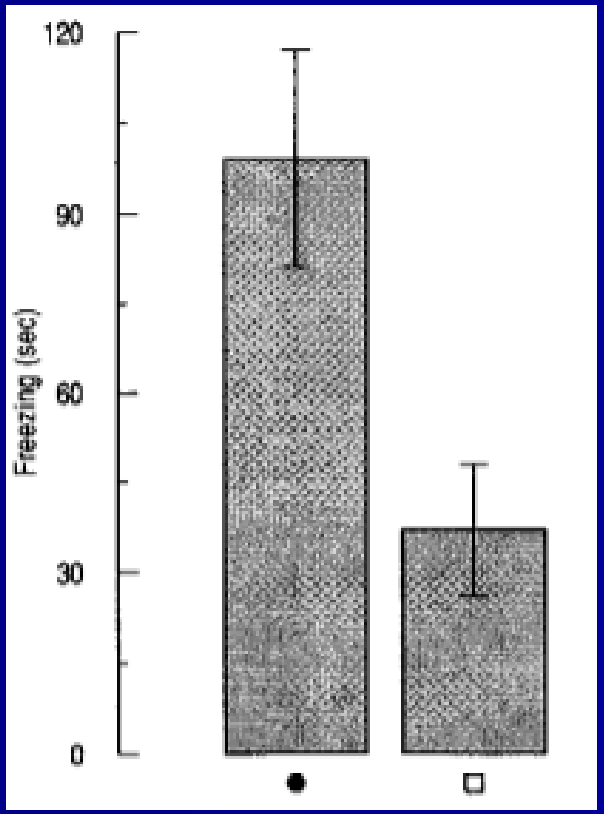
Amygdala



Strachové podmiňování – klíčová role laterálního jádra amygdaly



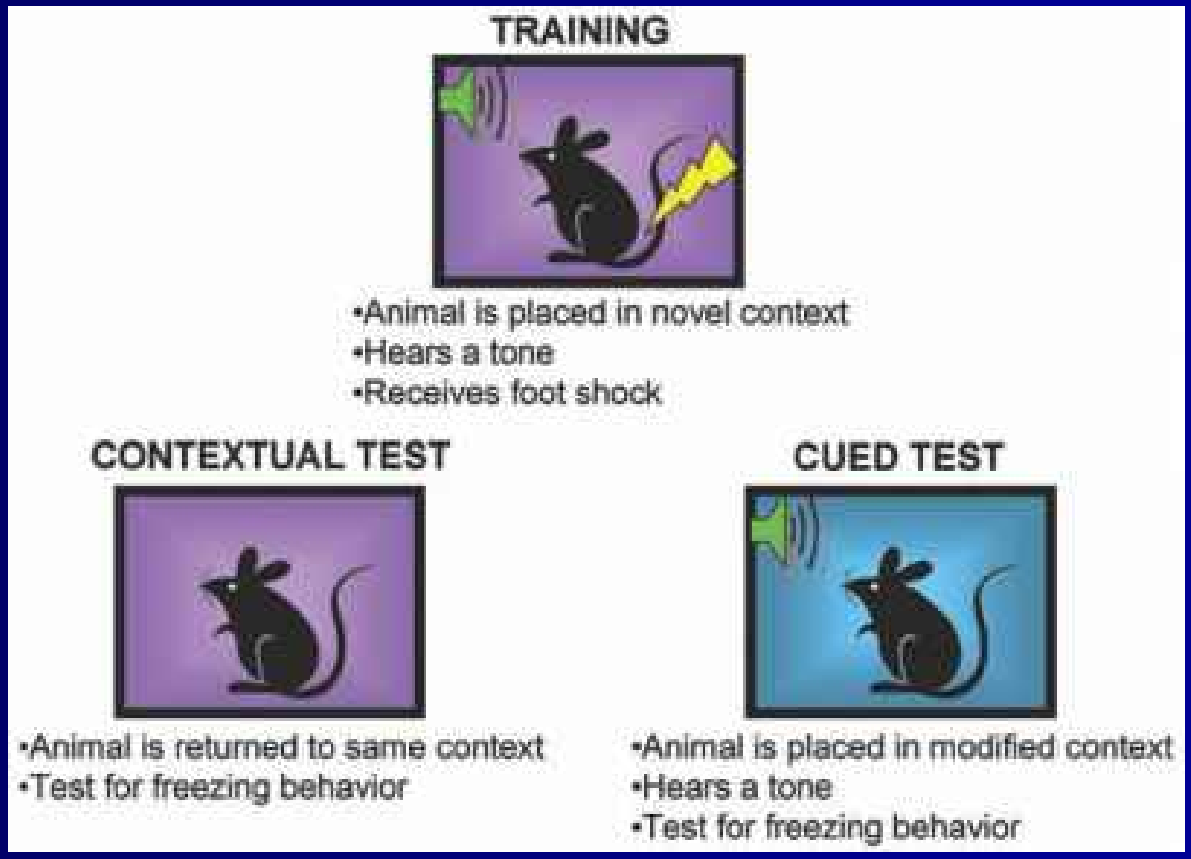
(LeDoux et al., 1990)



kontrola léze LA

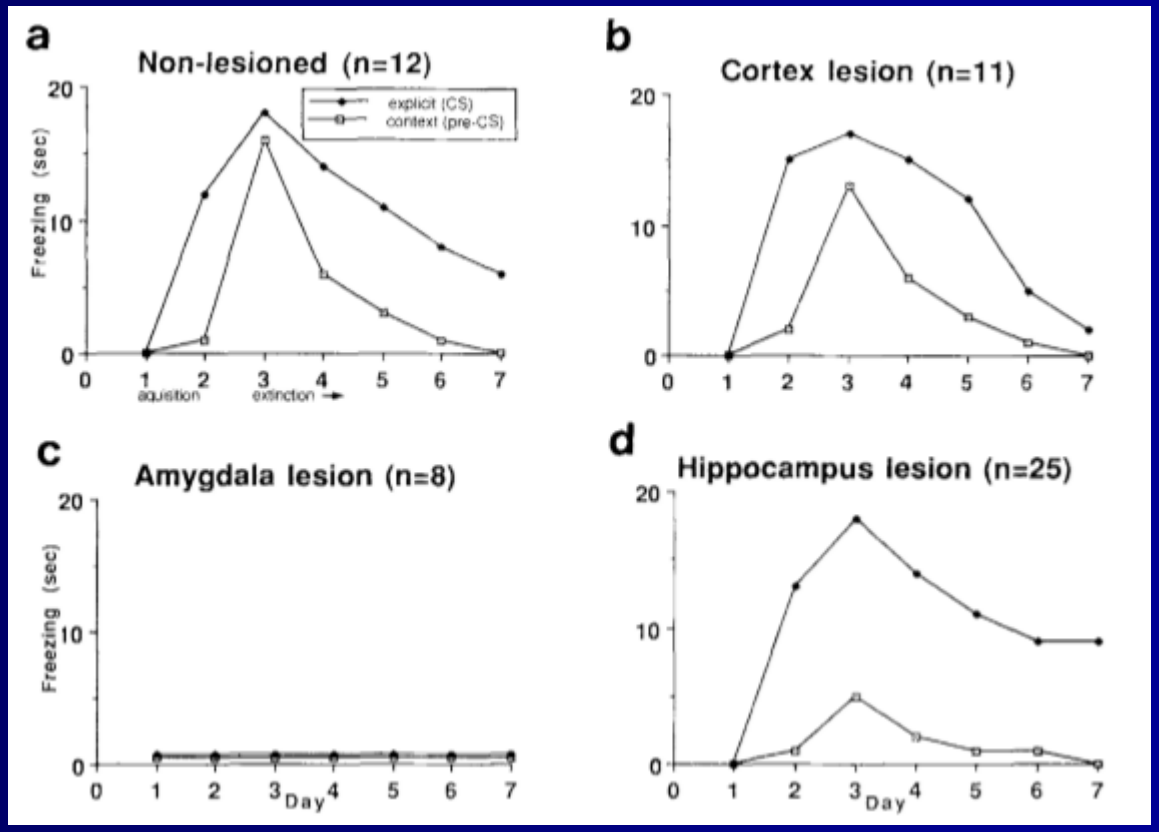
Amygdala

Kontextuální strachové podmiňování



Amygdala

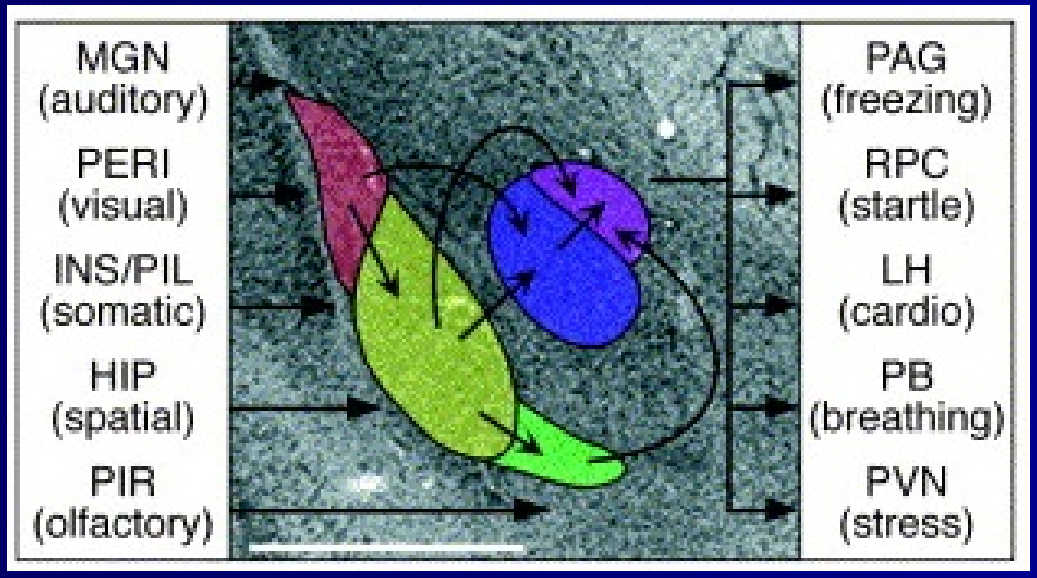
Kontextuální strachové podmiňování je závislé na hipokampu

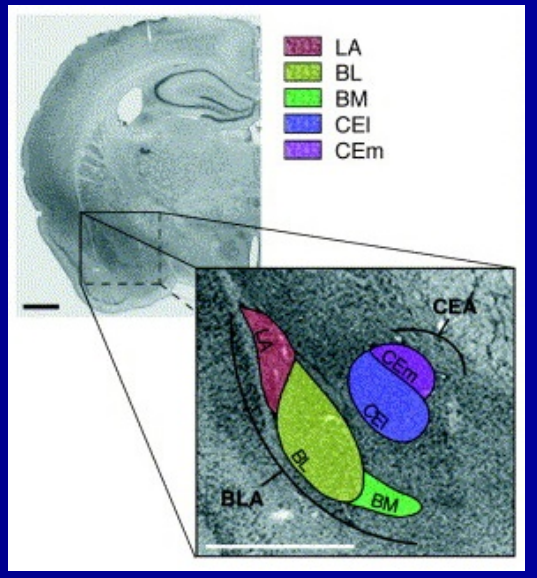


(Phillips LeDoux, 1992)

Amygdala

Strachové podmiňování – klíčová role laterálního jádra amygdaly





(LeDoux et al., 1990)

Amygdala

Paměť o emotivním zážitku	Emoční paměť
Vědomě přistupná	Vědomí nepřístupná
Vědomá myšlenka	Nevědomá tělesná reakce

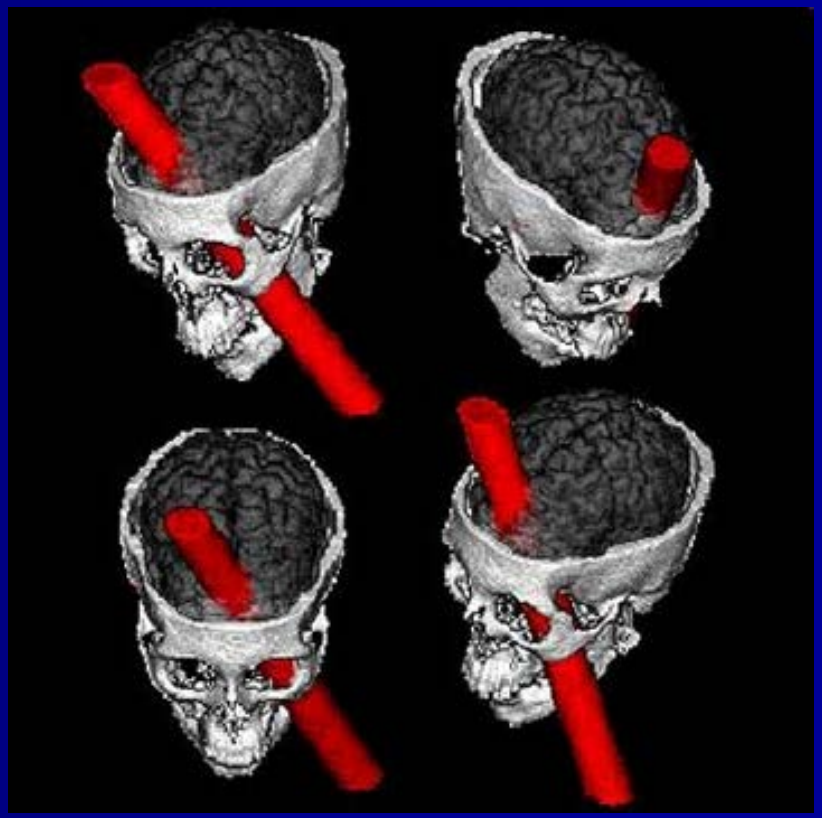
Struktura odpovědná detekci ohrožujících stimulů a za behaviorální a fyziologické odpovědi na ně

Není odpovědná za pocit strachu

Reakce na ohrožující stimul x pocit strachu

Prefrontální kůra

- Klasický příklad, pacient Phineas Gage, bilaterální poškození PFC kovovou tyčí (1948).
- 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 neuropřenašečových systémů i u schizofrenie, bipolární poruchy, ADHD a dalších poruch (DA, NA, Glu)



Prefrontální kůra

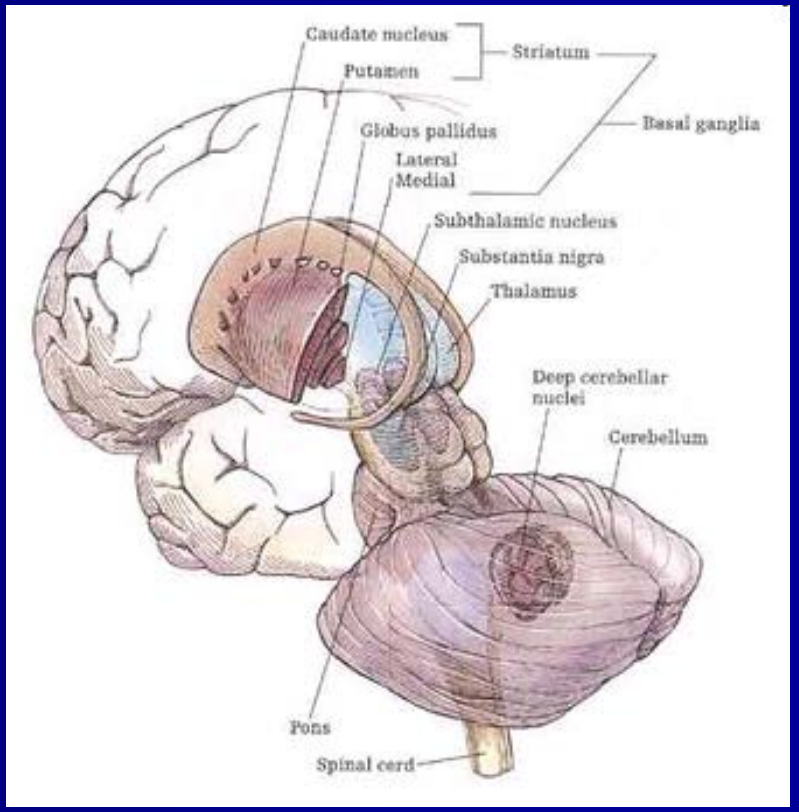
- u hlodavců (převážně potkana)
  - deficity ve vizuální pracovní paměti (mPFC)
  - formování behaviorální strategie
  - *spatial reversal learning*
  - poškození habituace, pozornosti, hyperaktivita (OFC)
  - narušené sociální chování (OFC)
  - deficit operantní pracovní paměti, čichová pracovní paměť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

Bazální ganglia

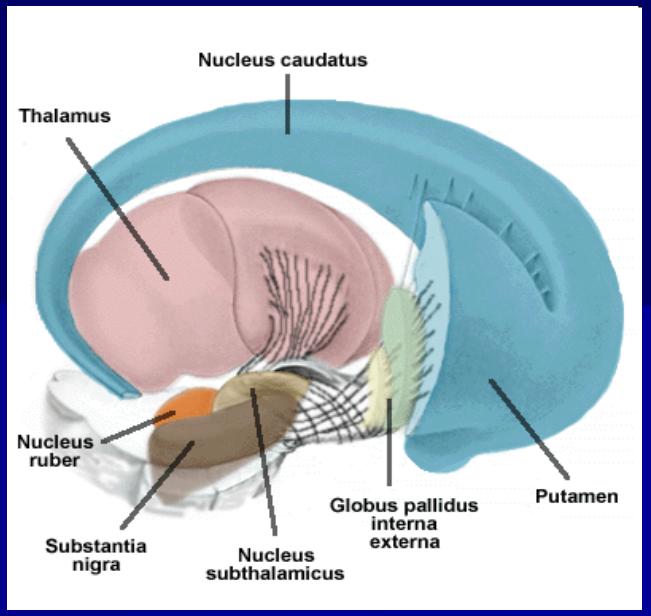
Striatum dorzální - nc. caudatus + putamen,

Striatum ventrální – nc. accumbens a
- ichový tuberculus

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



Bazální ganglia



Klí• ová role v procedurálním u• ení

– dovednosti (motor skills)

napY. jízda na kole (role striata a moze• ku)

Asociace mezi stimulem a motorickou odpov• dí

Bazální ganglia hrají komplexní a integra• ní roli nejen v motorickém u• ení,ale v samotném vykonávání motor. programo:

Výb• r a udr~ování ú• elné motorické aktivity a potla• ení ne~ádoucích pohybo

Pomáhají sledovat a koordinovat pomalé dlouhodobé kontrakce mající vztah k postoji a t• lesné podpoYe.

Regulace svalového tonu (správný tonus je normáln• udr~ován balancí mezi excita• ními a inhibi• ními vstupy do neurono, je~ inervují kosterní svaly).

Shrnutí

Neuronová doktrína – Santiago Ramón y Cajal

Gnostická pole – Jerzy Konorski

Různé paměťové systémy

Hipokampus – deklarativní paměť u lidí, prostorová paměť u potkana

Amygdala – emoční paměť

Striatum – motorické funkce, naučené motorické odpovědi

Prefrontální kůra – pracovní paměť, plánování

Děkuji