

Neuroanatomie chování a paměti

Eduard Kelemen

Národní ústav duševního zdraví, Klecany



Neuroanatomie chování a paměti

Historické poznámky

Neuronová doktrína

Gnostická pole

Metody studia lokalizace funkcí

Různé paměťové systémy

Hipokampus – deklarativní paměť u lidí,
prostorová paměť u potkana

Amygdala – emoční paměť

Striatum – motorické funkce, naučené motorické
odpovědi

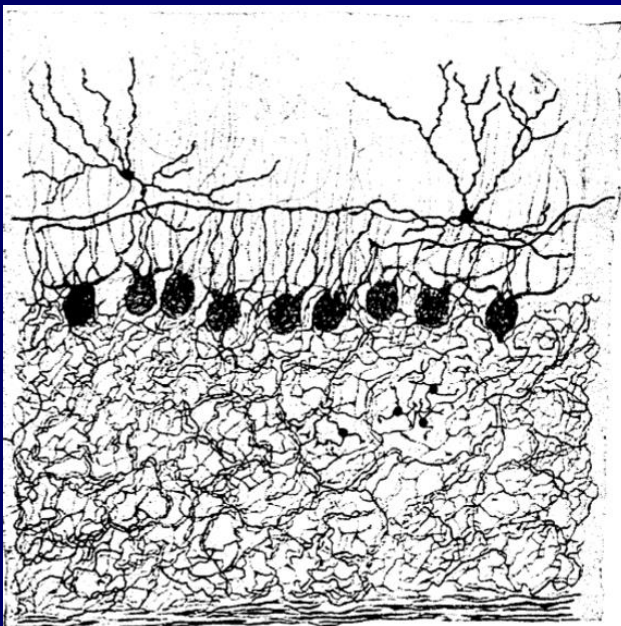
Prefrontální kůra – pracovní paměť, plánování

Nervová buňka - Neuron

Retikulární teorie

Nervová tkáň je tvořena kontinuální sítí nervových vláken

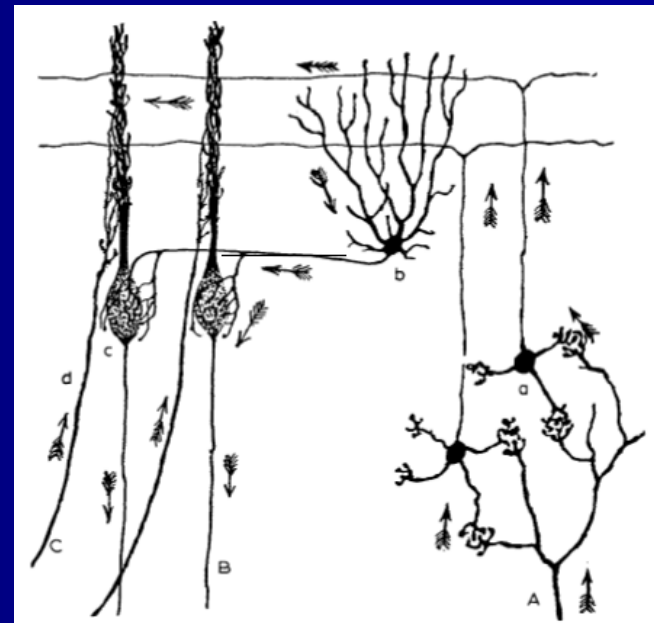
(Camillo Golgi)



Buněčná teorie

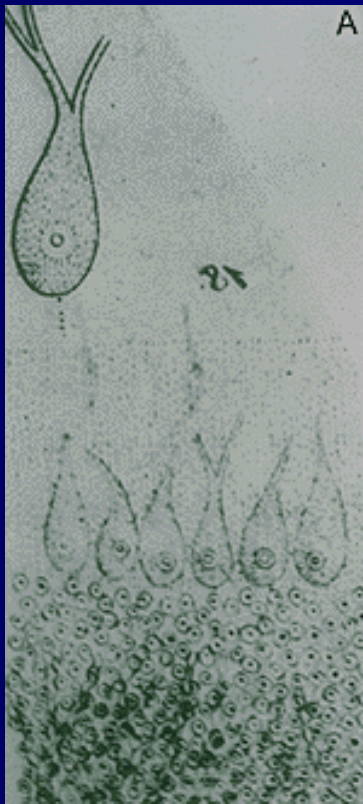
Nervový systém je složen z oddělených nervových buněk, stejně jako jiné tkáně.

(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



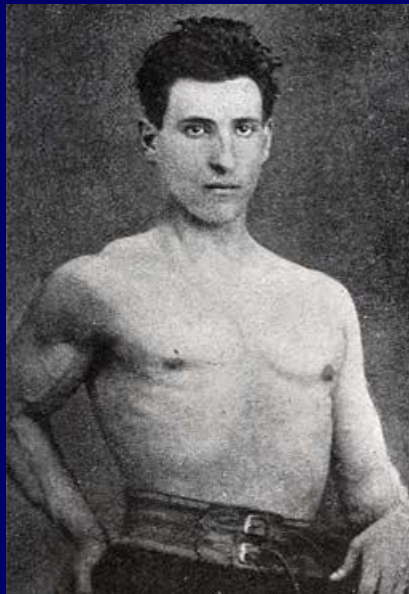
Fotografie pyramidálního neuronu zobrazeného Golgiho metodou (objevenou 1873)

Neuronová doktrína

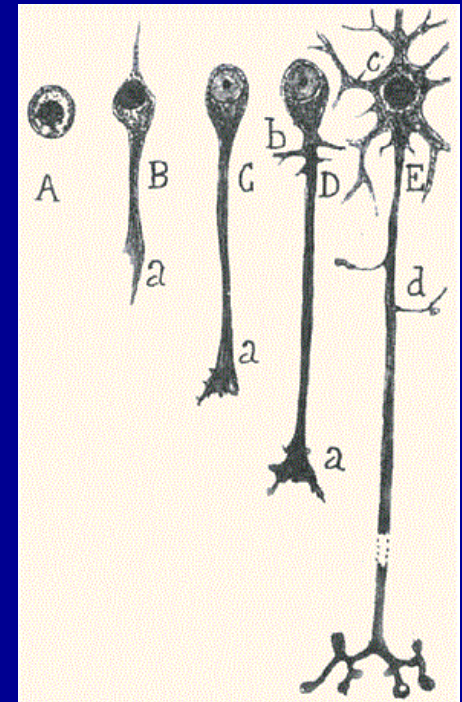
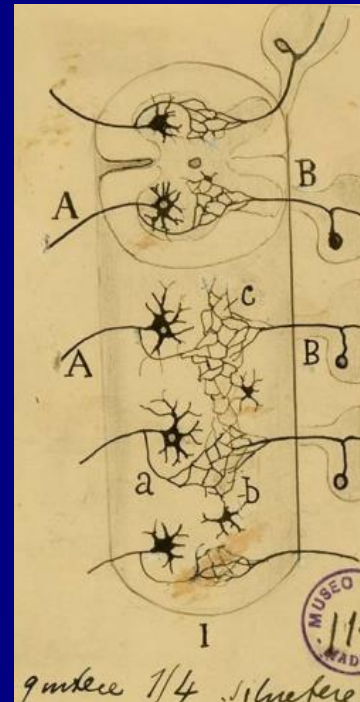
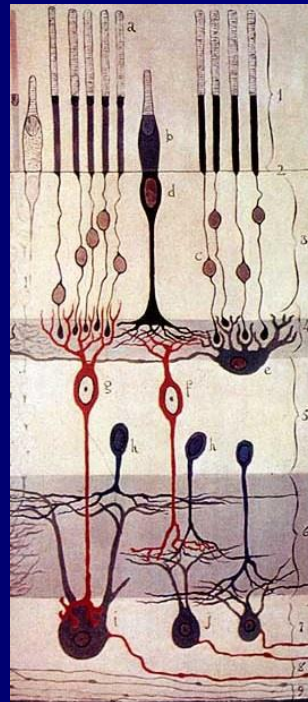
Nervový systém je složen z oddělených nervových buněk.

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)

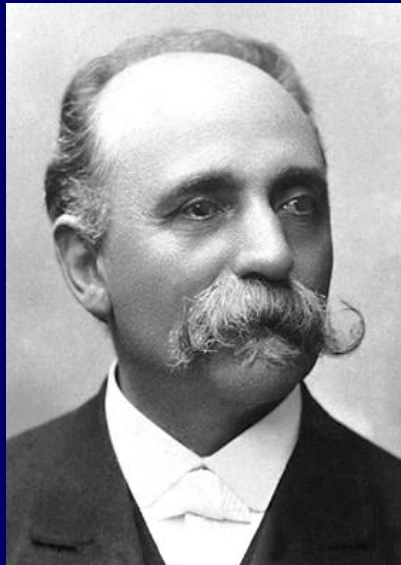


Santiago Ramón
y Cajal

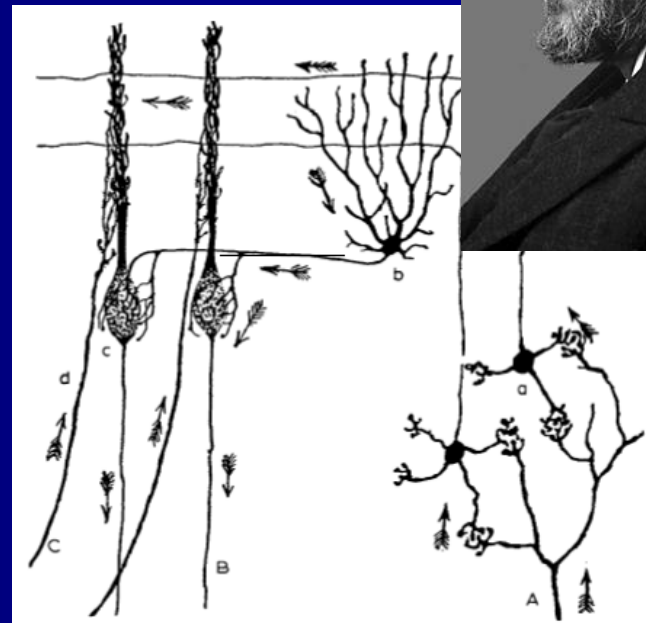
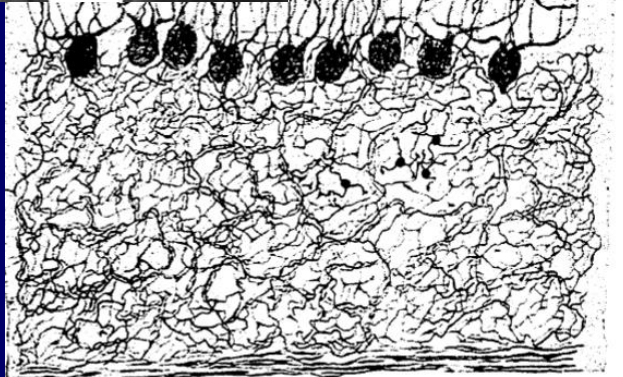


Nervová buňka - Neuron

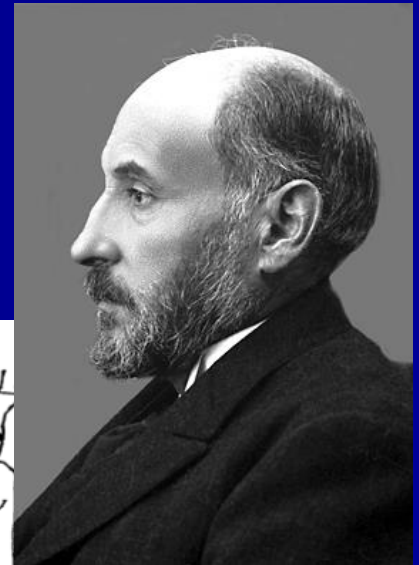
Nobelova cena za fyziologii a medicínu, 1906



**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 různé mentální schopnosti

Franz Joseph Gall (1796) – německý lékař

Populární v první polovině 19. století



Lokalizace mentálních funkcí v mozku



Jerzy Konorski

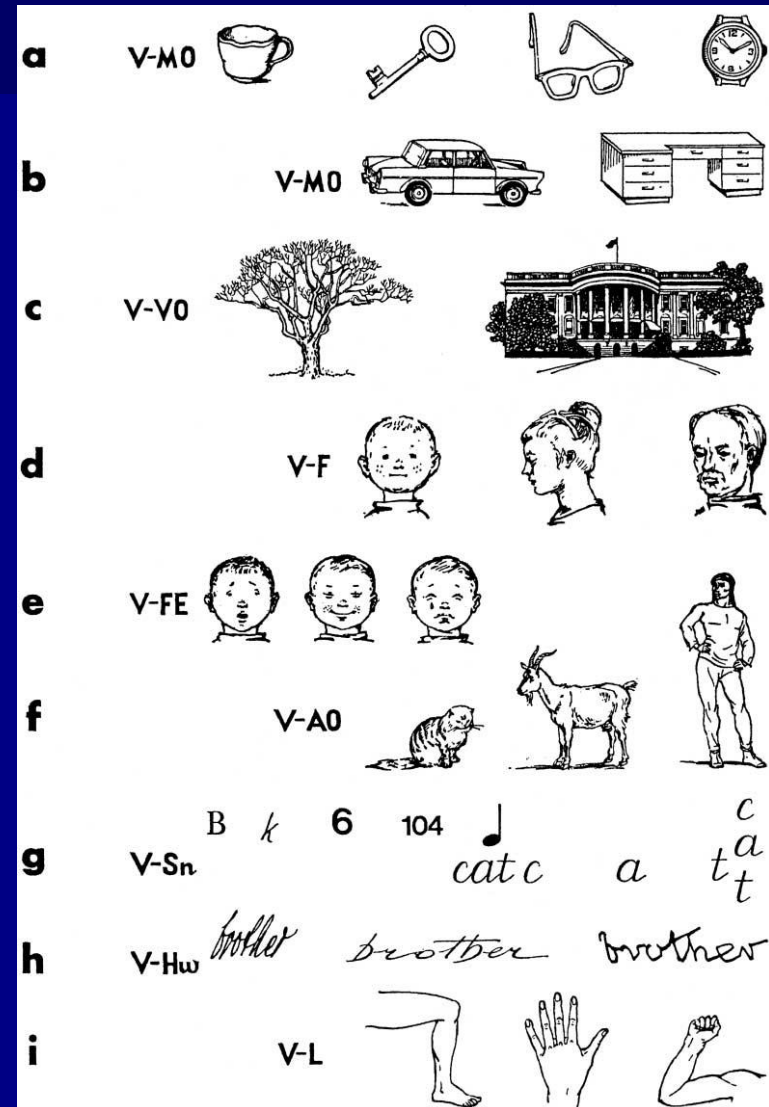
Gnostické jednotky

- Neurony reprezentující komplexní vjemy, například obličej, ruce, emoční výrazy, živé objekty, místa...

Gnostická pole

- Oblasti mozkové kůry obsahující gnostické jednotky stejného typu: Oblasti kůry reprezentující obličej, emoční výrazy, místa...

(1967)



Metody studia lokalizace funkcí v mozku

Léze

Inaktivace

Optogenetika

Léze mozkových struktur u zvířat

Fyzikální

termokoagulační – např. perietální kortex

mechanické přetětí drah skalpelem - fornix

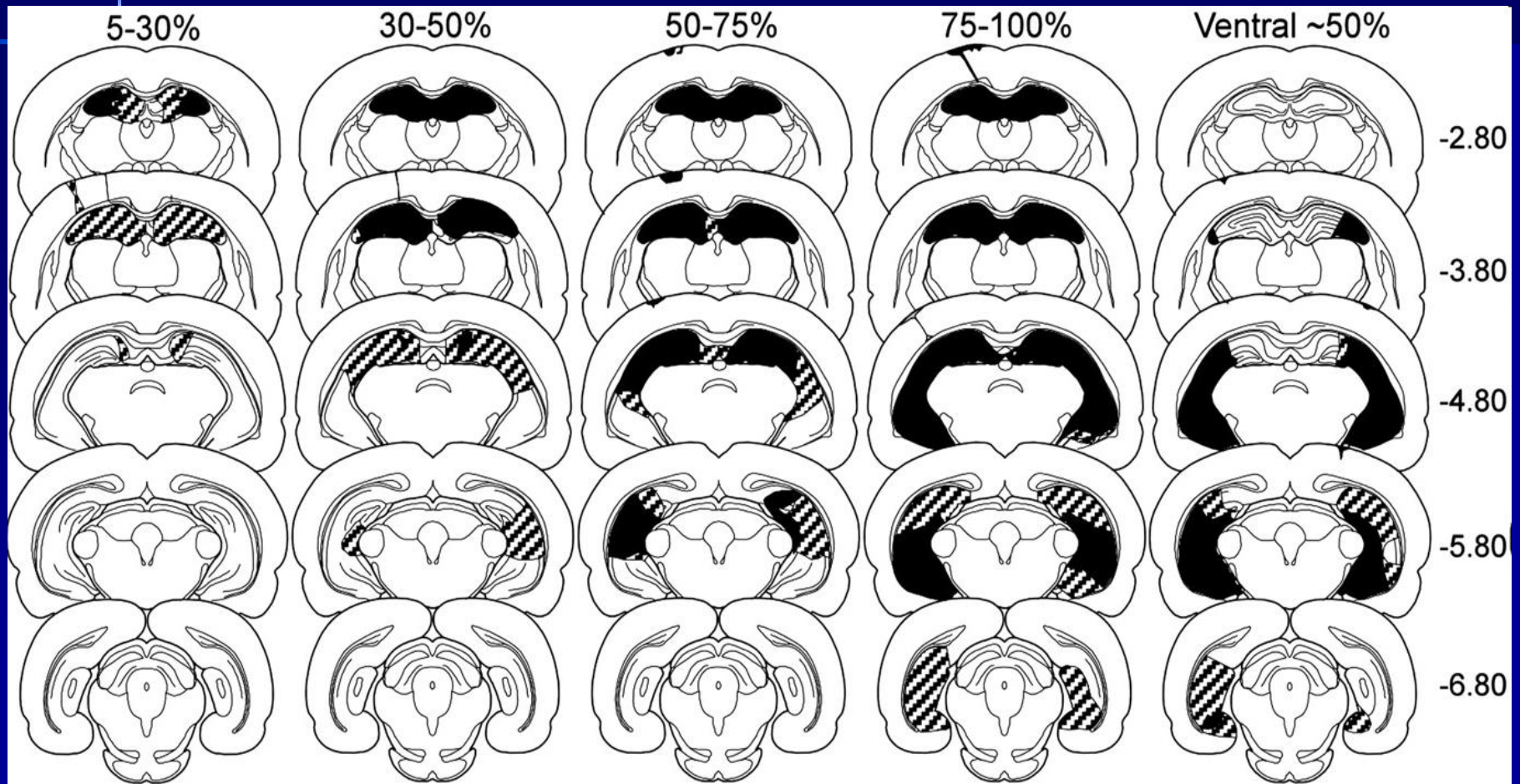
mechanické odsátí struktury podtlakem – aspirační léze např. PFC

Chemické

excitotoxické (NMDA, Ibotenát – agonisté NMDA receptoru) – dojde k nadměrné aktivaci těchto receptorů, masivnímu vtoku vápníku do buňky a následné buněčné smrti.

Někdy je nezbytné z terapeutických důvodů provést chirurgické odstranění mozkové struktury i u člověka (např. neléčitelná epilepsie, nádor) – pokud jsou posléze tito 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.

Dočasné inaktivace mozkových struktur u laboratorních zvířat

Inaktivace – funkční vyřazení

- **Tetrodotoxin** – mikroinjekce – blokáda napětově řízených Na kanálů – „elektrická díra“ – postihuje i procházející vlákna – trvá pár hodin
- **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

Optogenetika

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

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

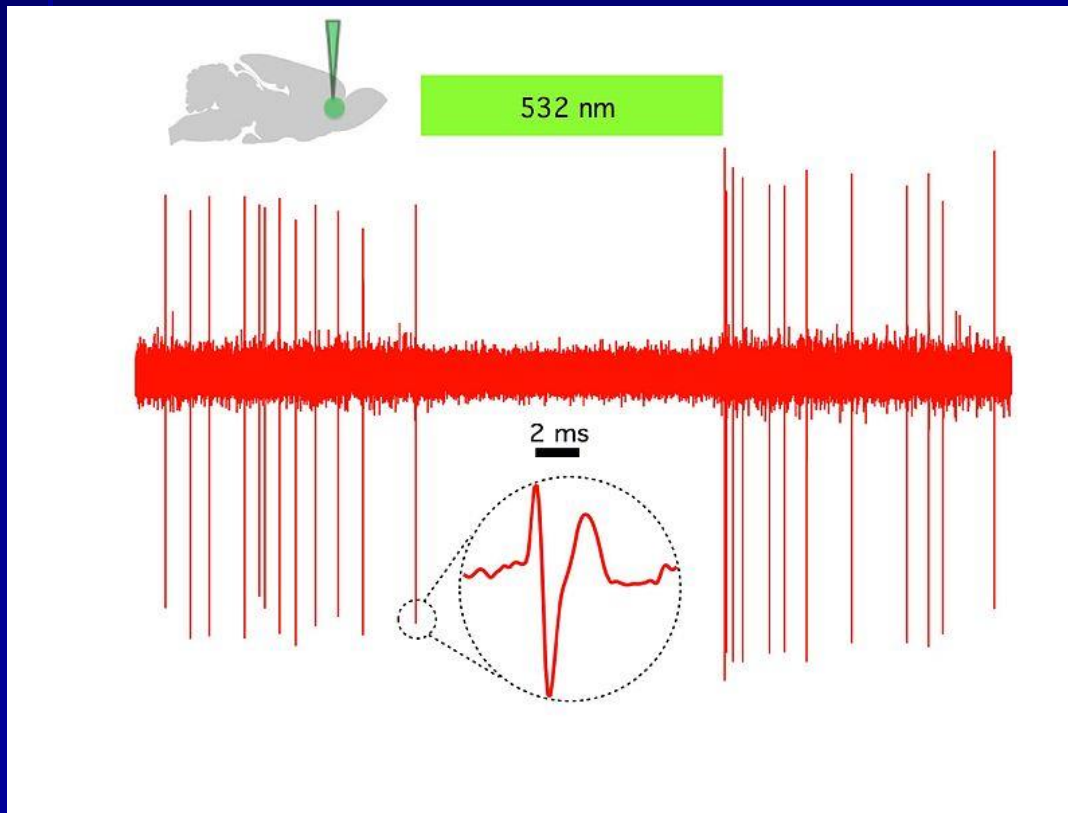
Halorodopsín – po absorpci světla (zeleného) se otevírá kanál propustný pro Cl ionty – buňka se hyperpolarizuje, inaktivuje

Optogenetika

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



Karl Deisseroth



Trojité disociace paměťových systémů u potkanů

Tři struktury:

Hippokampus

Amygdala

Dorzální striatum

Tři úlohy

Win-shift task

Conditioned cued preference

Win-stay task



McDonnald and White, 1993

Trojité disociace paměťových systémů

Hipokampus – paměť pro prostorové vztahy



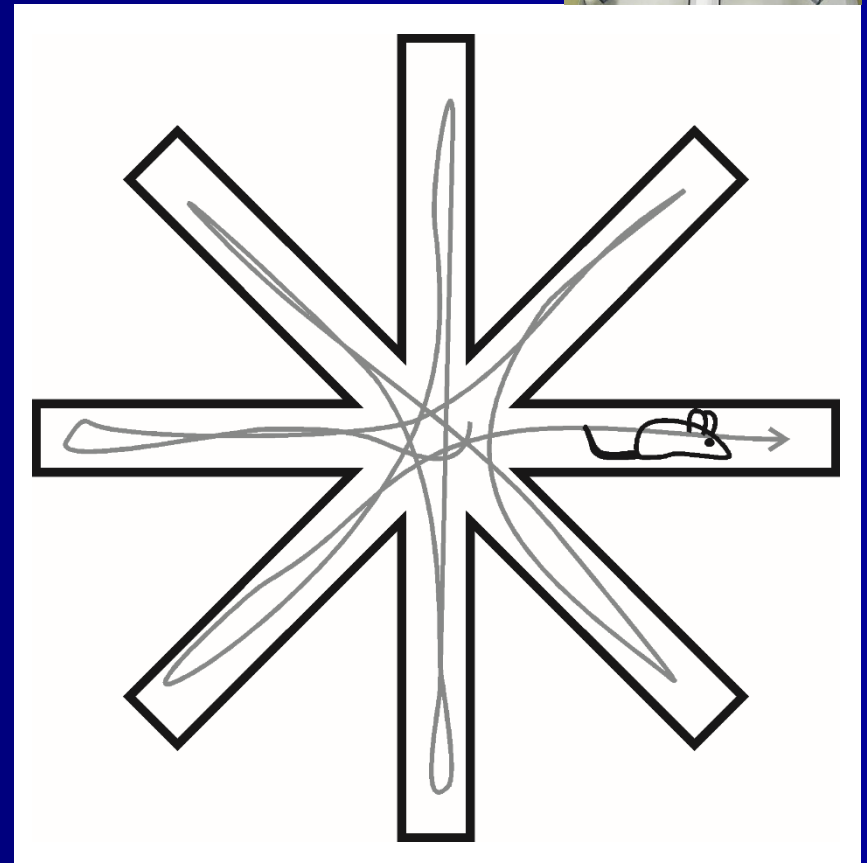
Win-shift task

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

Hipokampální léze – **zhoršení** úspěšnosti v tomto úkolu

Amygdalární léze – zlepšení úspěšnosti

Dorzální striatální léze – nemá vliv



Trojité disociace paměťových systémů

Amygdala – asociace mezi událostí s afektivním významem

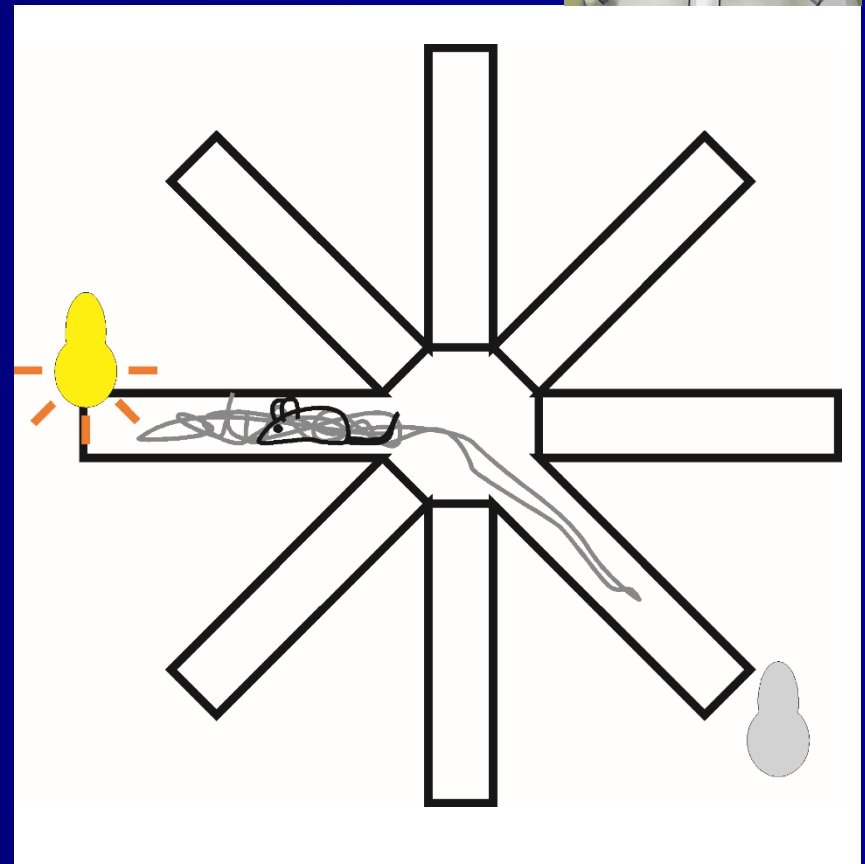
Conditioned cue preference

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 jsou přístupná obě ramena a měří a porovnává se čas strávený v odměňovaném a neodměňovaném rameni.

Hipokampální léze – zlepšení úspěšnosti v tomto úkolu

Amygdalární léze – **zhoršení** úspěšnosti

Dorzální striatální léze - nemá vliv



Trojité disociace paměťových systémů

Dorsální striatum – asociace mezi podnětem a odpovědí

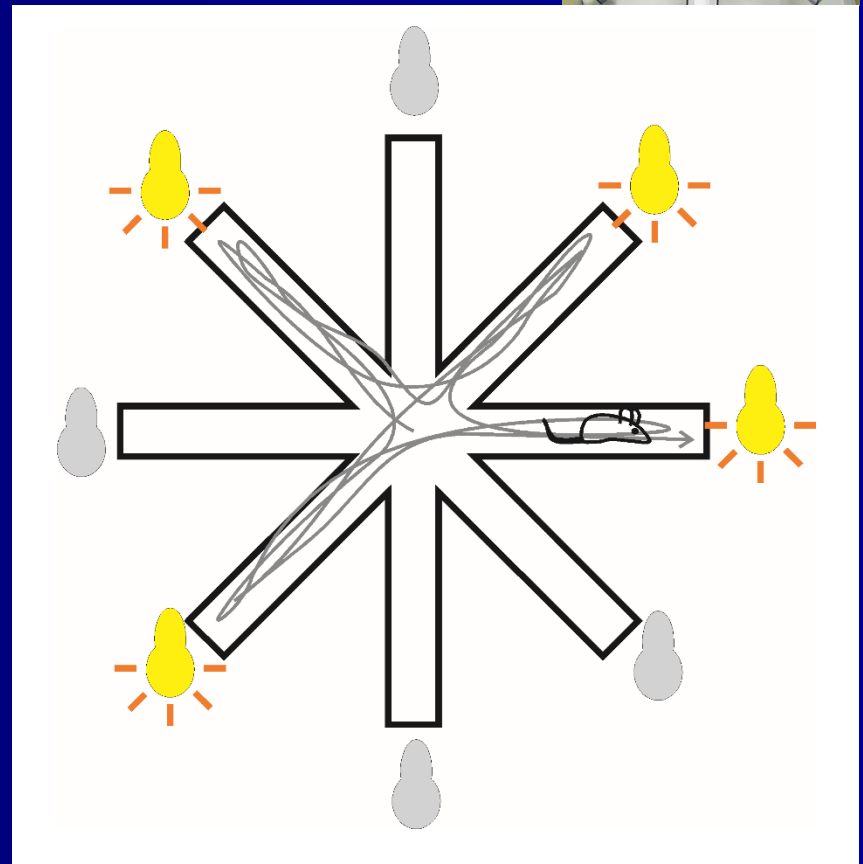
Win-stay task

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



Trojité disociace paměťových systémů Hipokampus, amygdala, dorsální striatum

Shrnutí:

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:

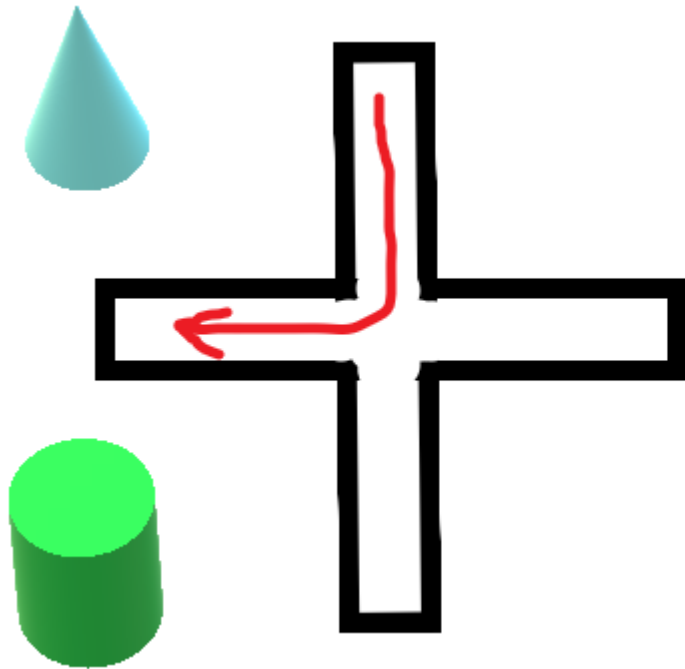
Hipokampus se podílí na pamatování prostorových vztahů a událostí.

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

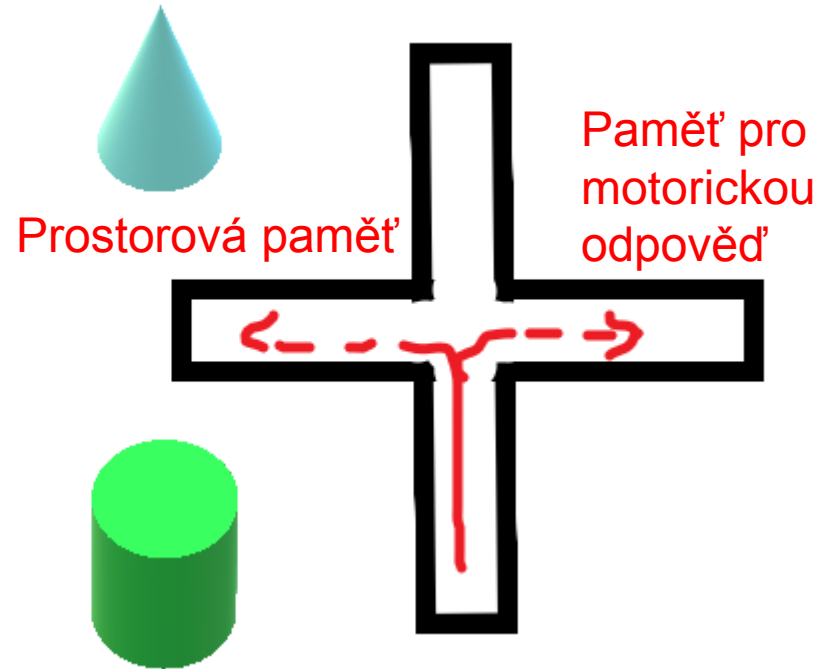
Dorzální striatum kóduje asociace mezi stimulem a odpovědí.

Disociace paměťových systémů hipokampu a nucleus caudatus

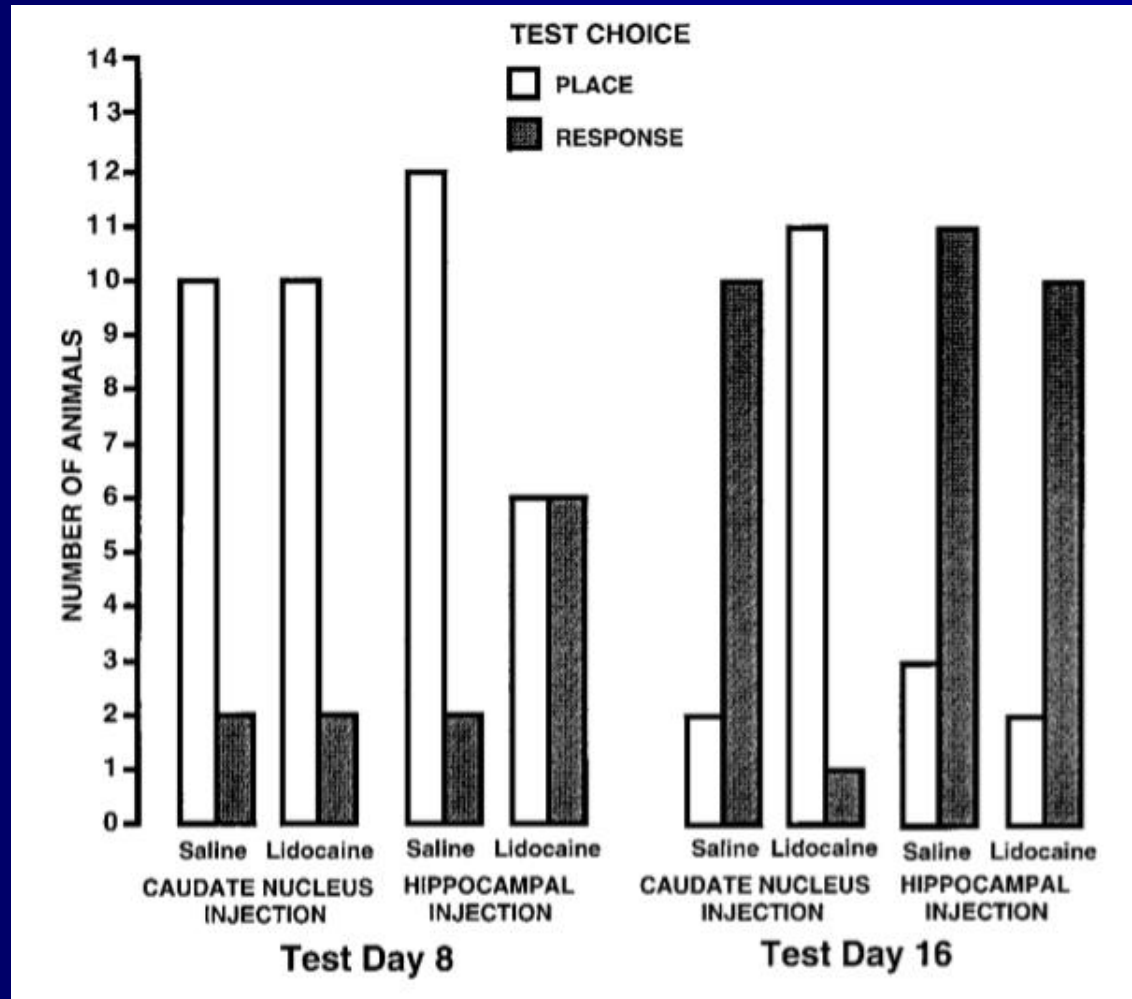
učení



Test (8. a 16. den tréninku)



Disociace paměťových systémů hipokampu a nucleus caudatus



Hipokampus – případ H.M.

**Pacient Henry Molaison (H.M.)
Oboustranné odstranění hipokampů
a přilehlých struktur (entorhinální kůra,
amygdala) kvůli léčbě epilepsie (1953)**

Důsledky:

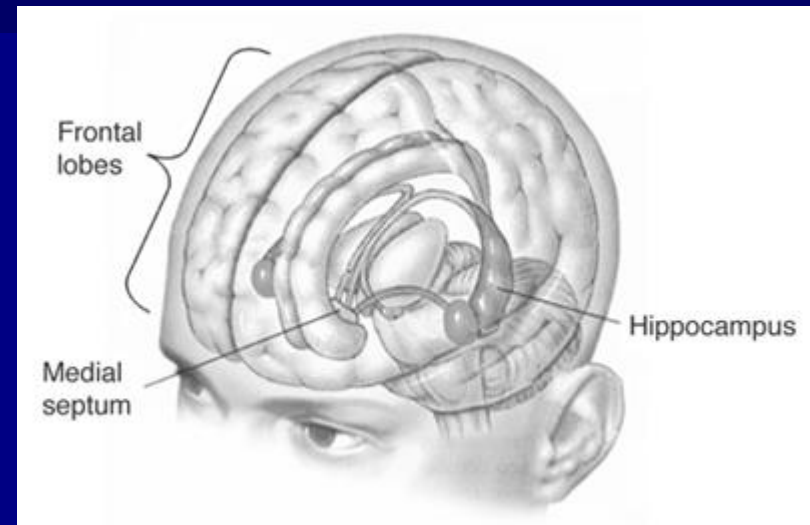
(epilepsie se zlepšila, pacient žil do roku 2008)

Intaktní pracovní paměť

Intaktní procedurální paměť

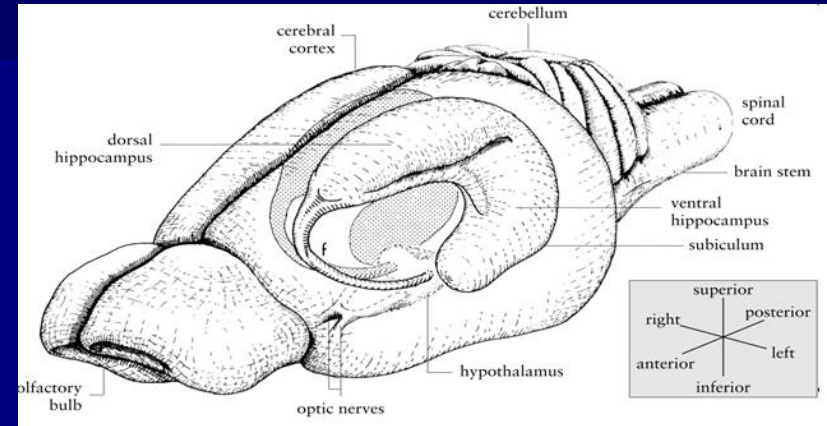
Poškození epizodické paměti - anterográdní amnézie, částečná retrográdní amnézie

Scoville, Milner, 1957

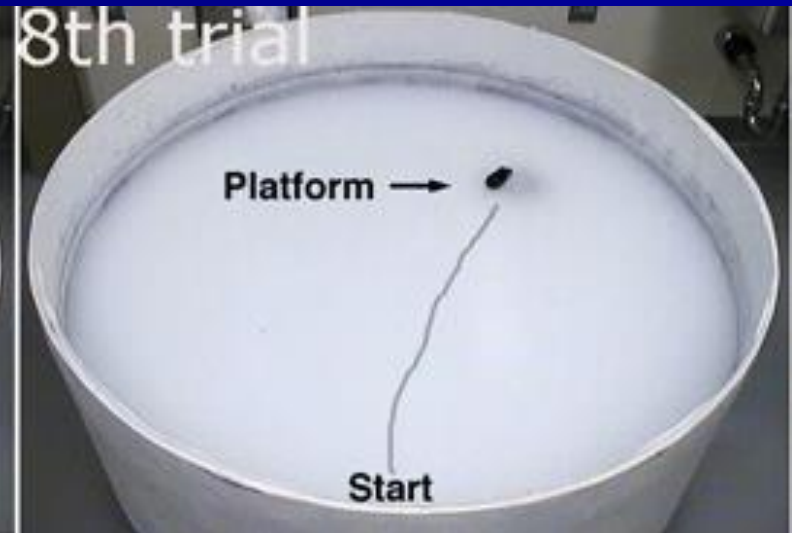
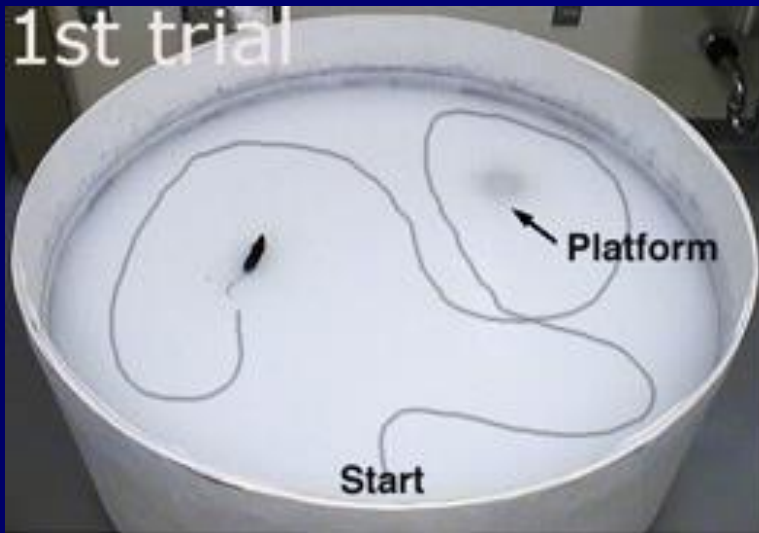


Hipokampus – Prostorová paměť u zvířat

Mozek potkana



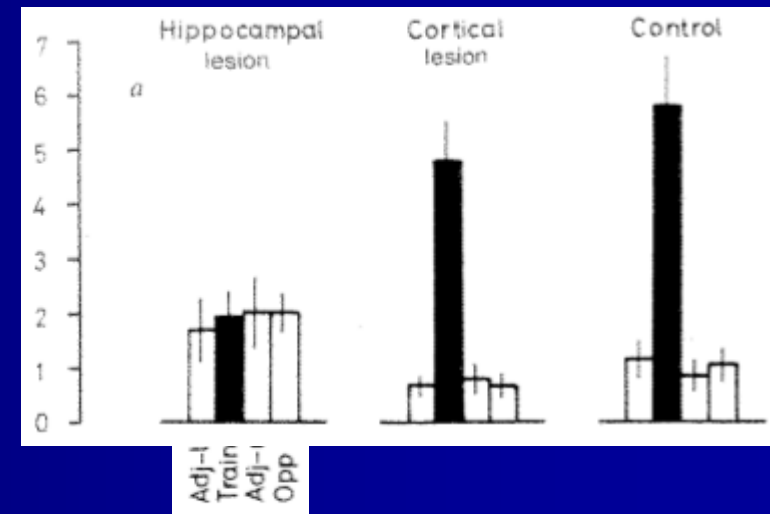
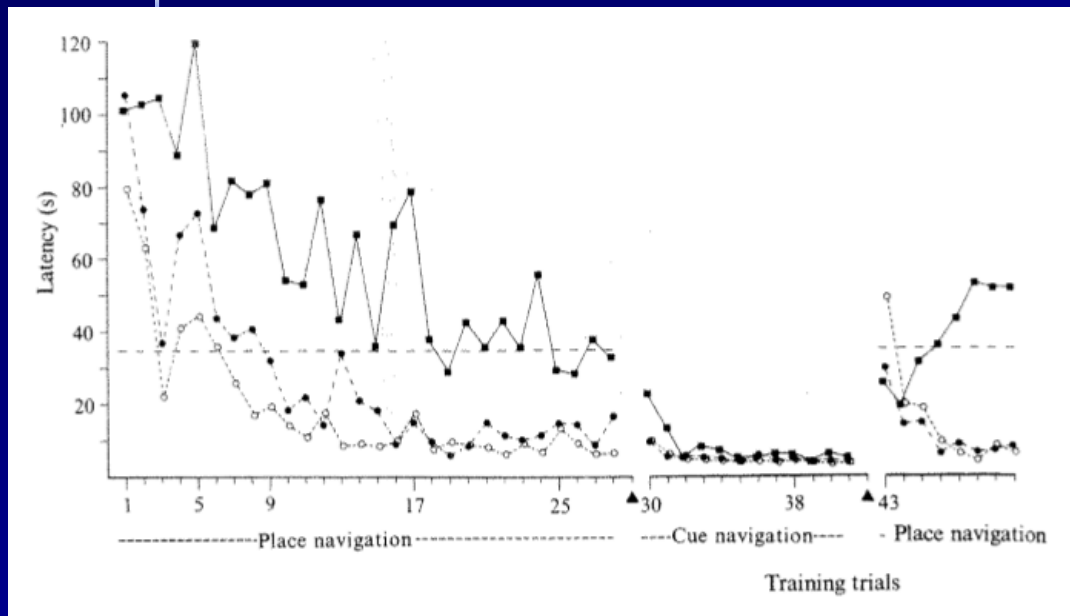
Morrisovo vodní bludiště



Morris et al., 1982

Hipokampus – Prostorová paměť u zvířat

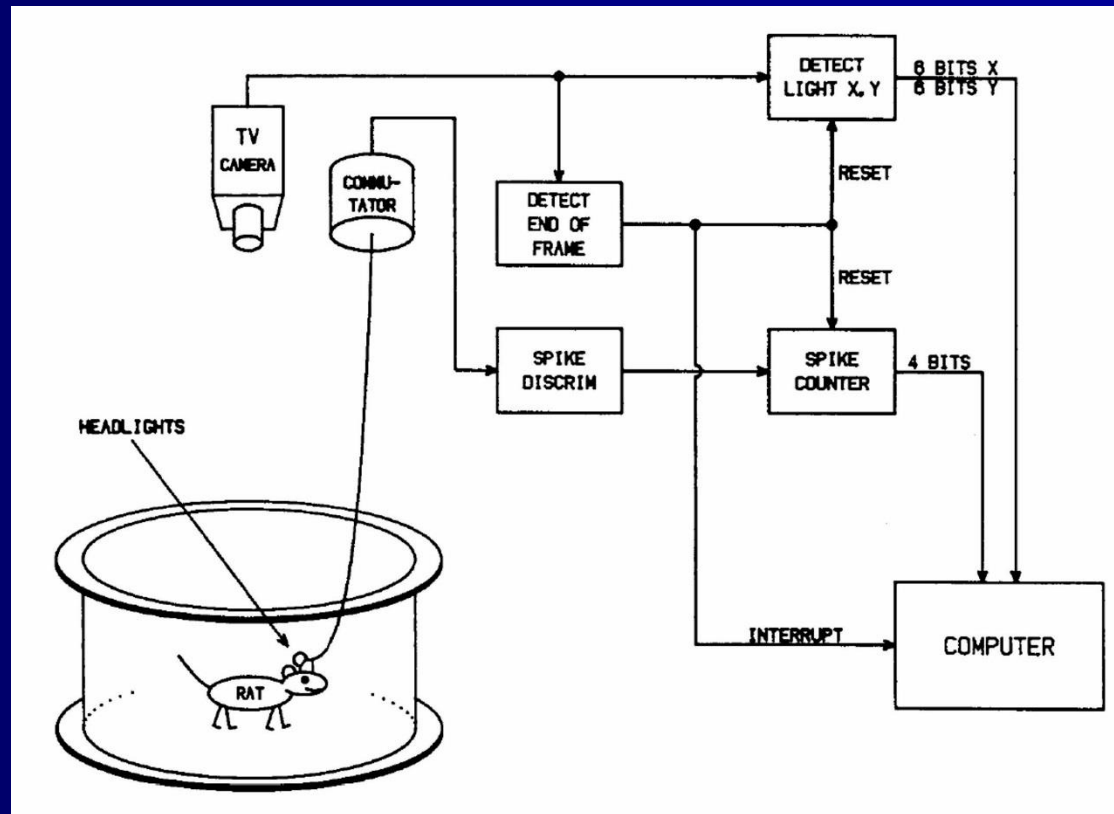
Morrisovo vodní bludiště



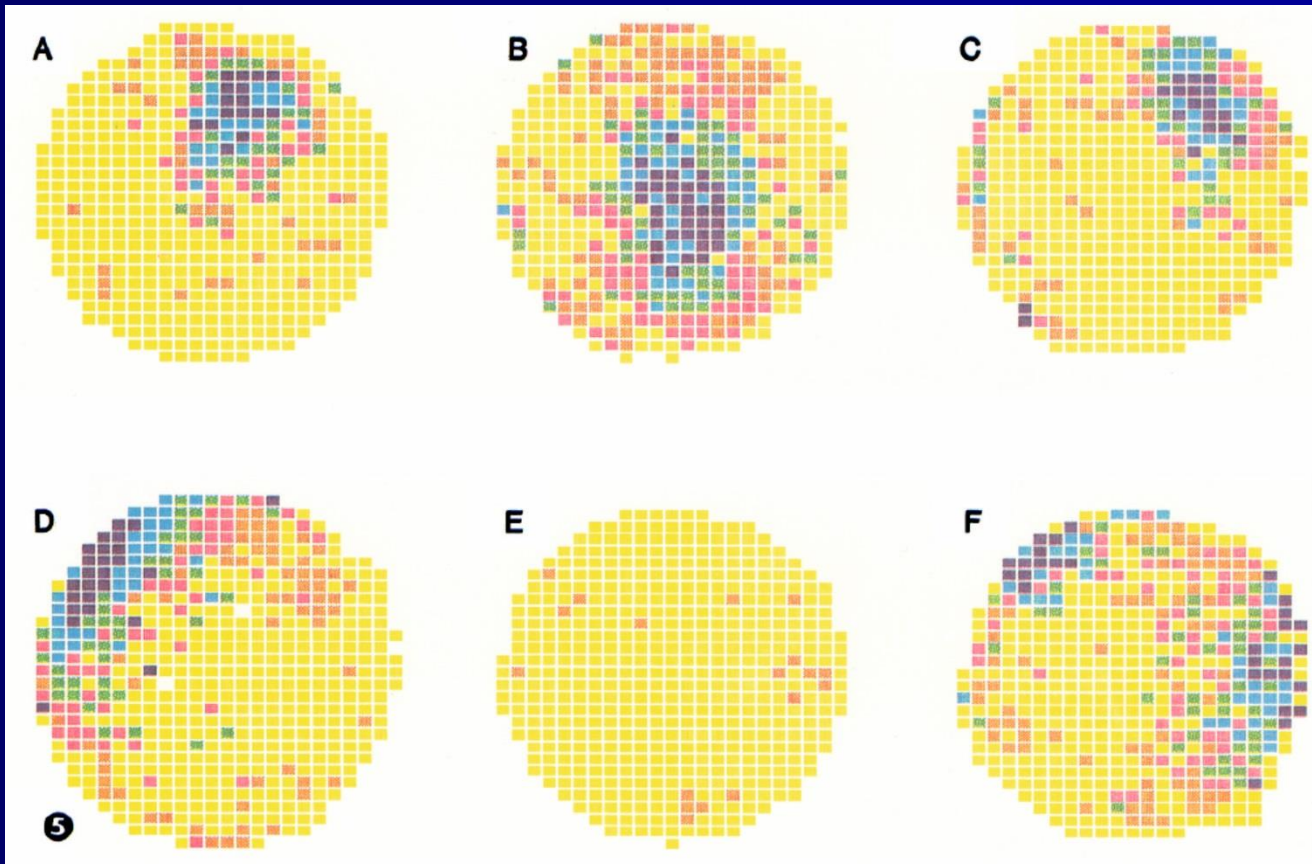
Hipokampální léze způsobují výrazné zhoršení prostorové navigace ve vodním bludišti.

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

Hipokampus – neurony místa (place cells)

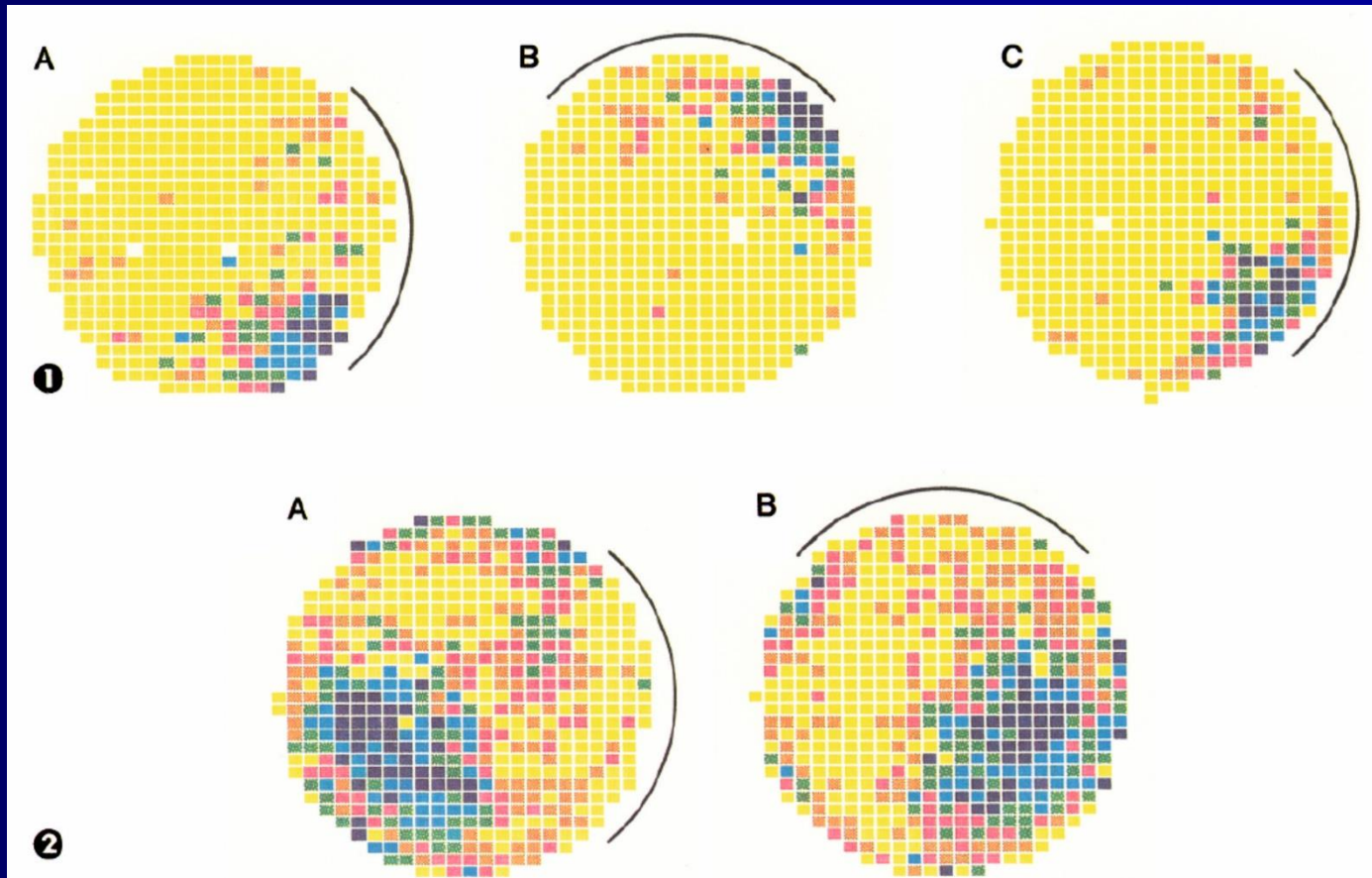


Hipokampus – neurony místa (place cells)



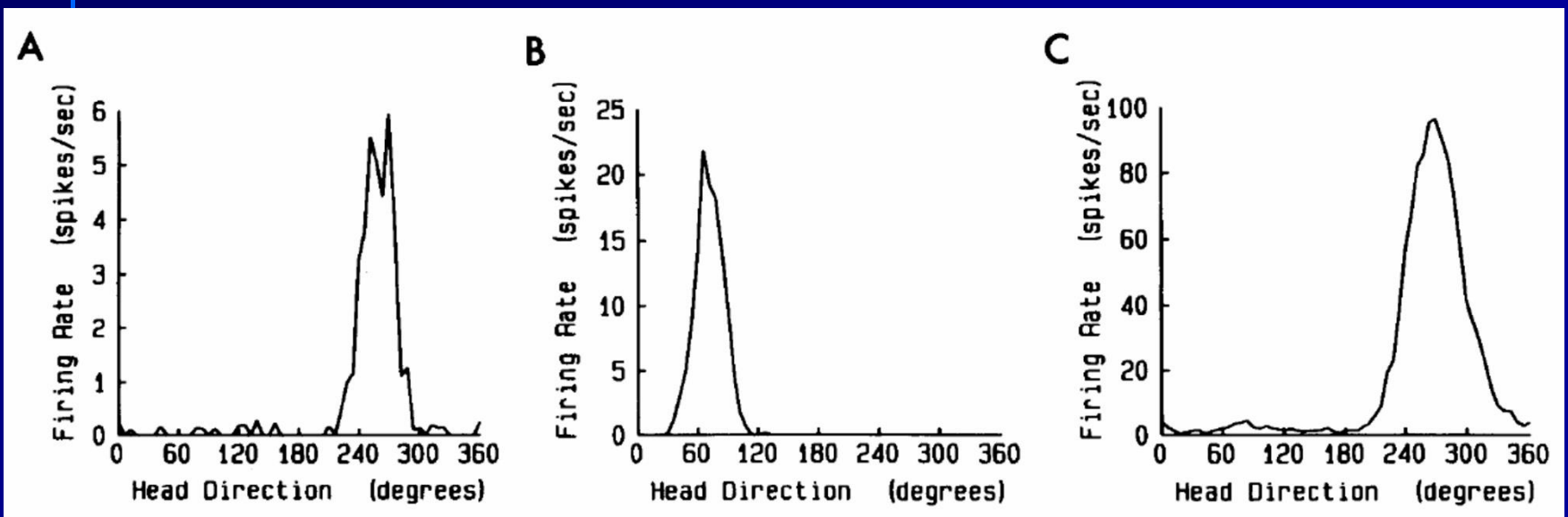
Muller, Kubie, Ranck, 1987

Hipokampus – neurony místa (place cells)

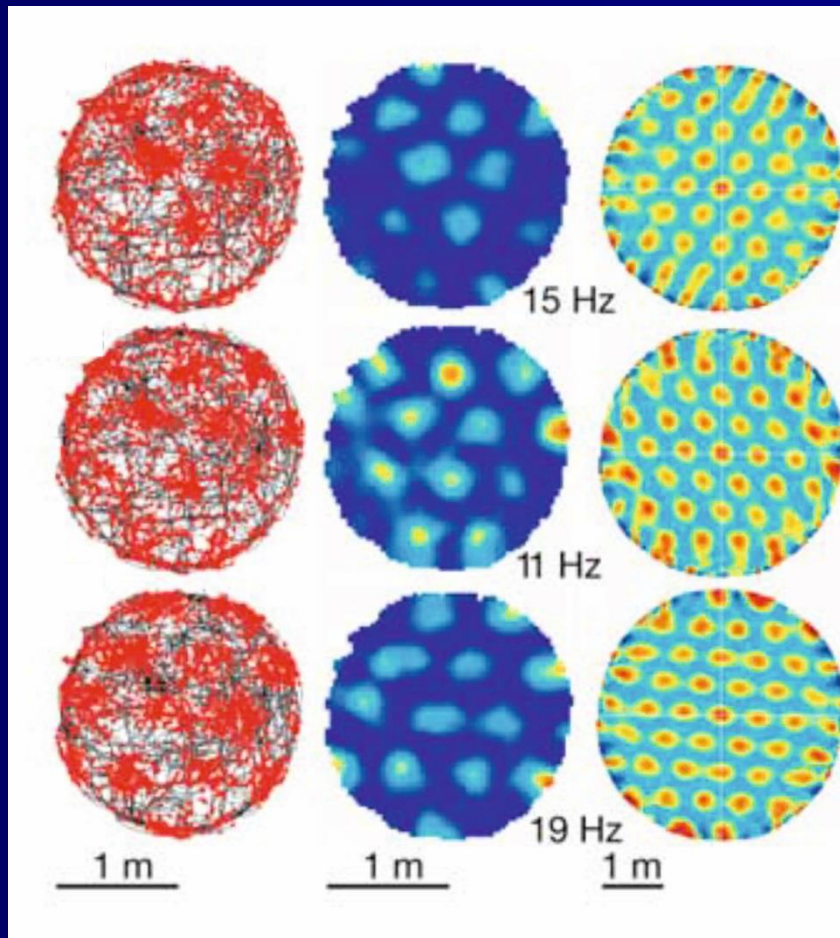


Muller, Kubie, Ranck, 1987

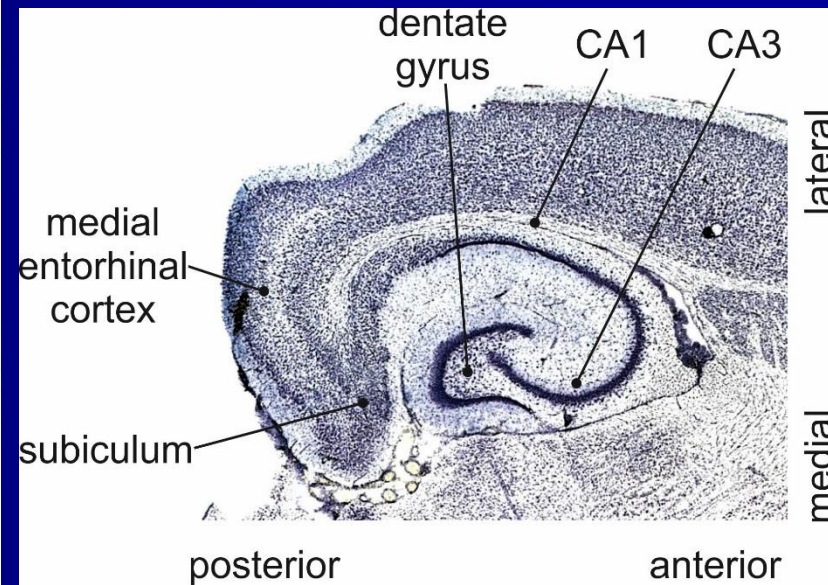
Neurony směru hlavy (head direction cells) v postsubiculu



Mřížkové neurony (grid cells) v mediální entorhinální kůře



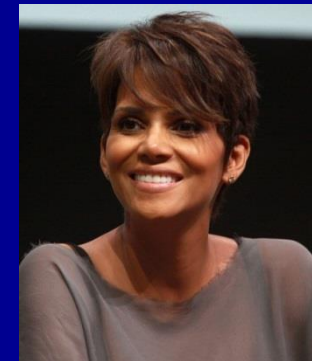
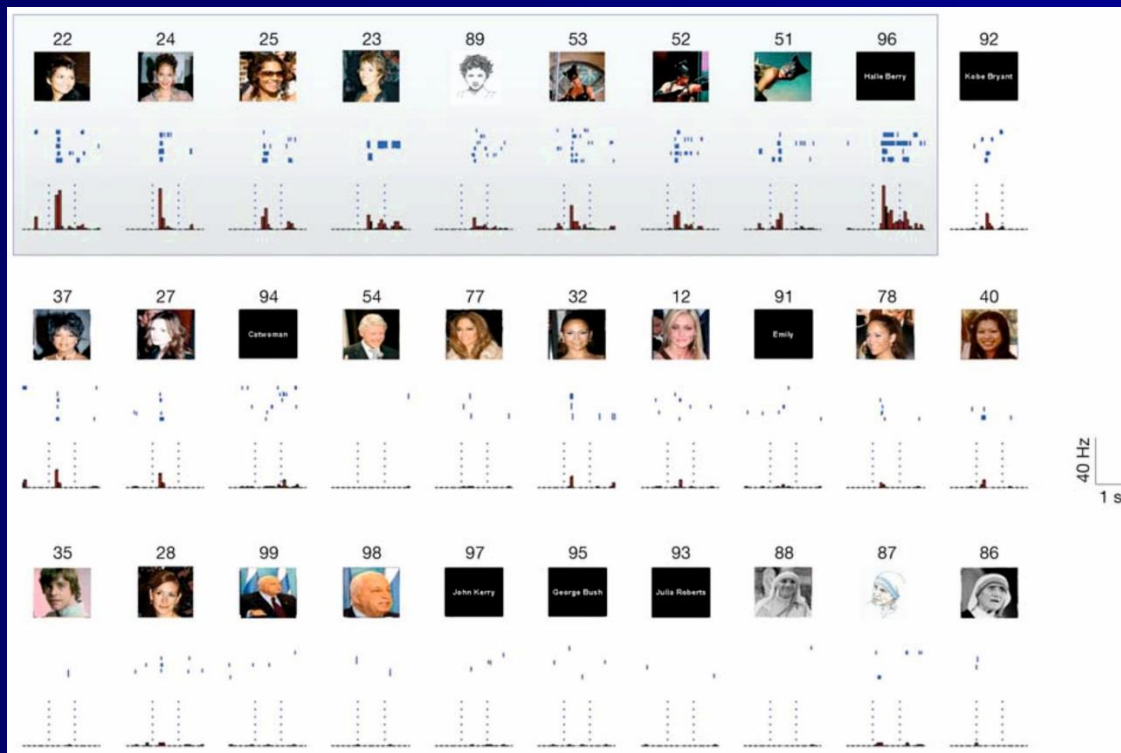
John O'Keefe, May-Brit Moser, Edvard Moser,
Nobelova cena 2014



Hafting et al., 2005

Hipokampus – neuronální odpovědi u lidí

Neuron 'Halle Berry' v anteriorním hipokampu u člověka reagoval zvýšenou aktivací na obrázek herečky Halle Berry, na její kresbu, na fotografii postavy, kterou hrála, v masce, na její napsané jméno.

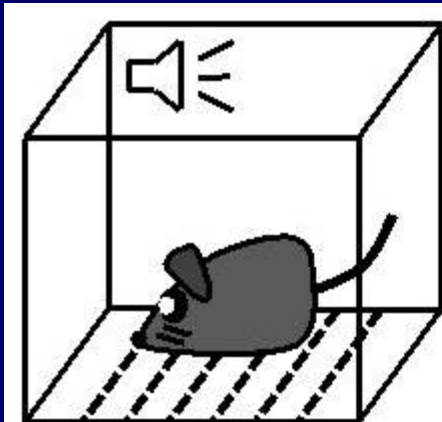


(From Quian Quiroga et al., 2005)

Amygdala

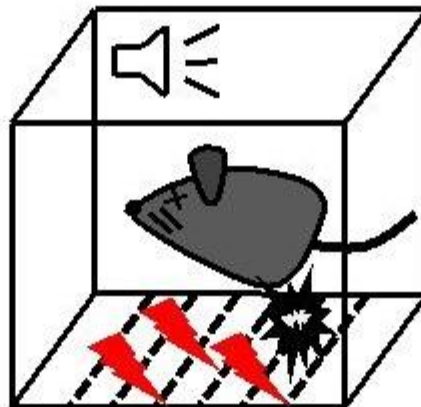
Strachové podmiňování

pre-tréning



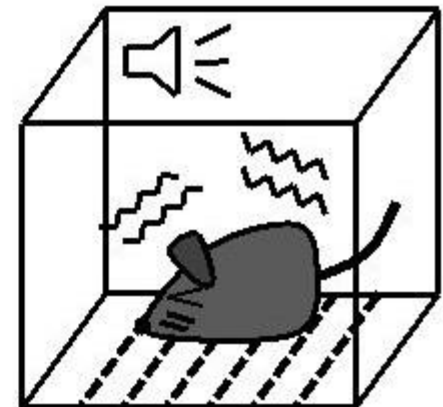
podmíněný stimul

tréning



podmíněný a nepodmíněný
stimul

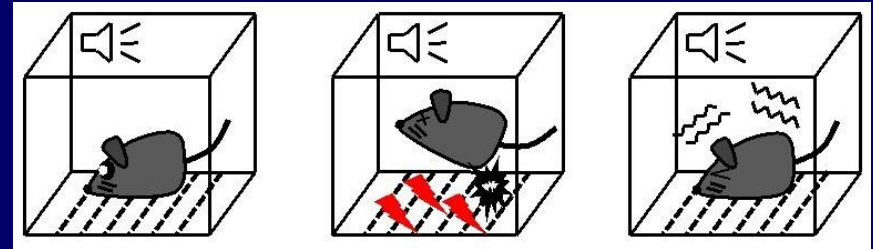
test



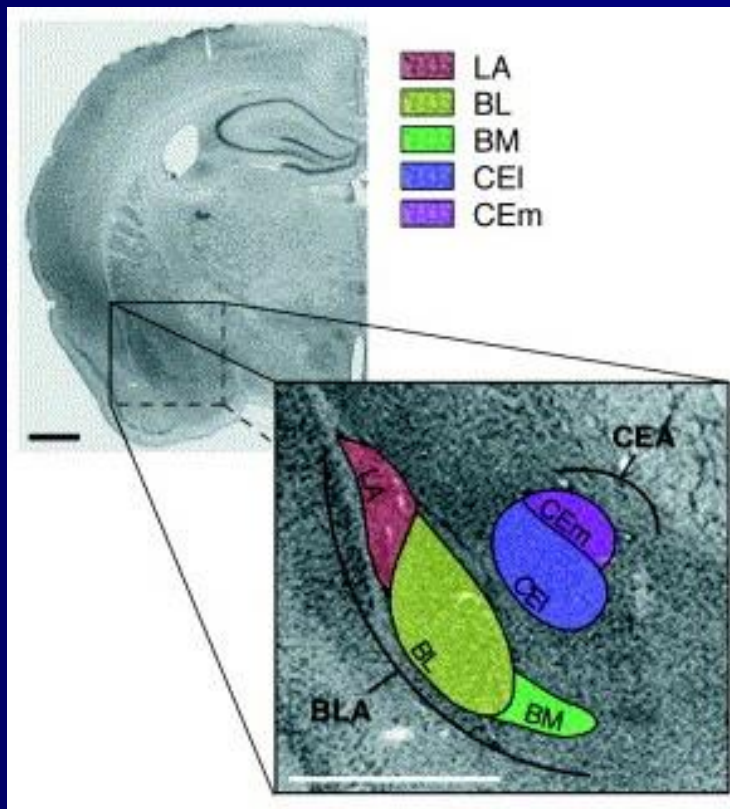
podmíněný stimul

reakce strachu

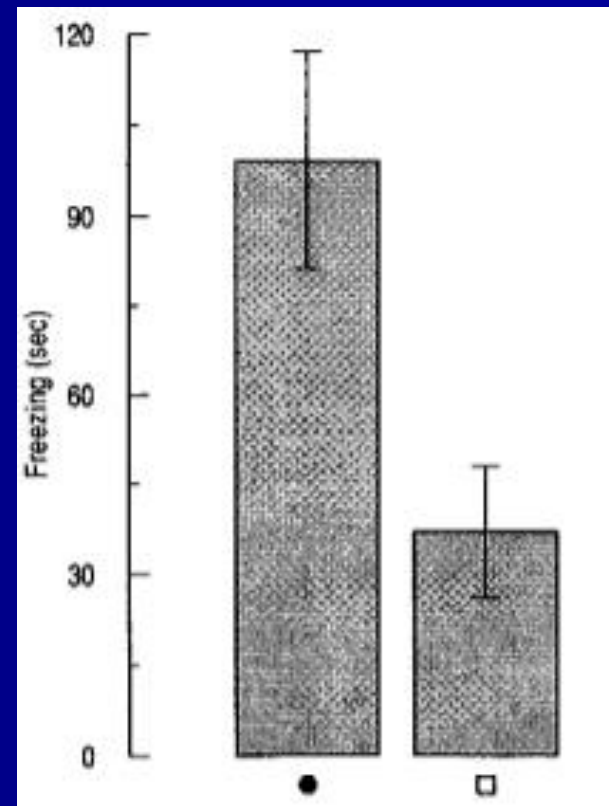
Amygdala



Strachové podmiňování – klíčová role laterálního jádra amygdaly



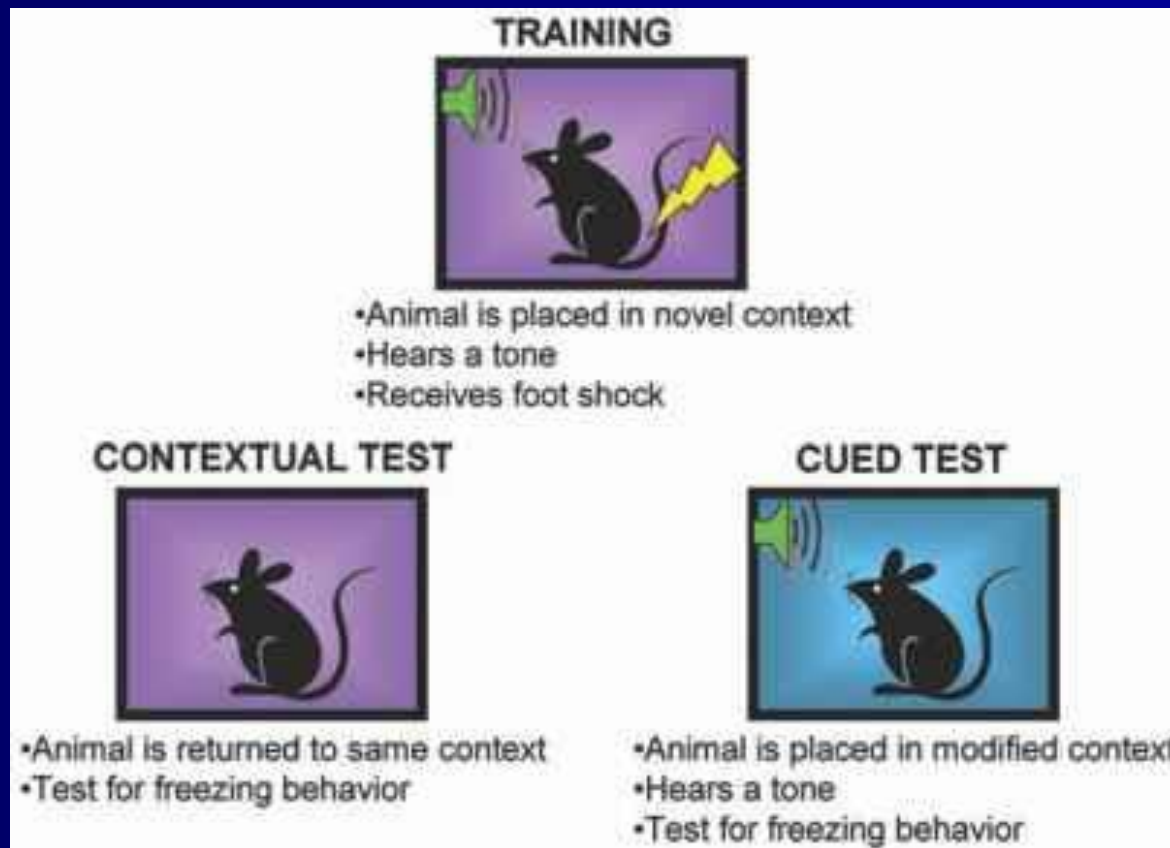
(LeDoux et al., 1990)



kontrola léze LA

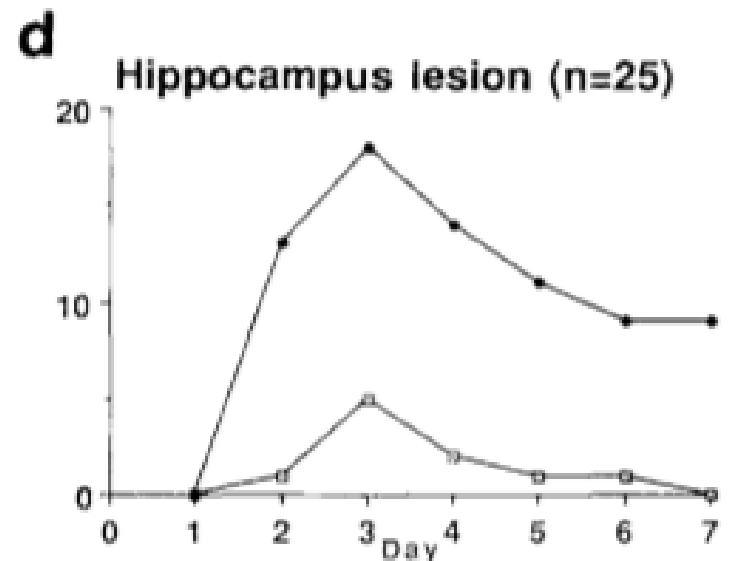
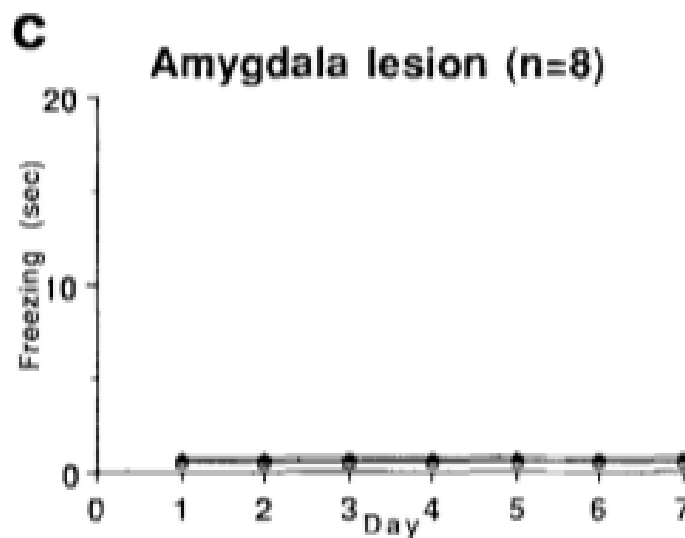
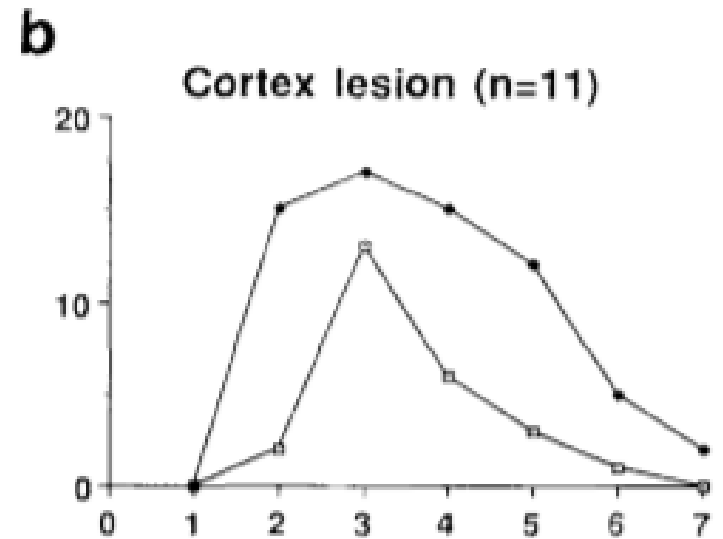
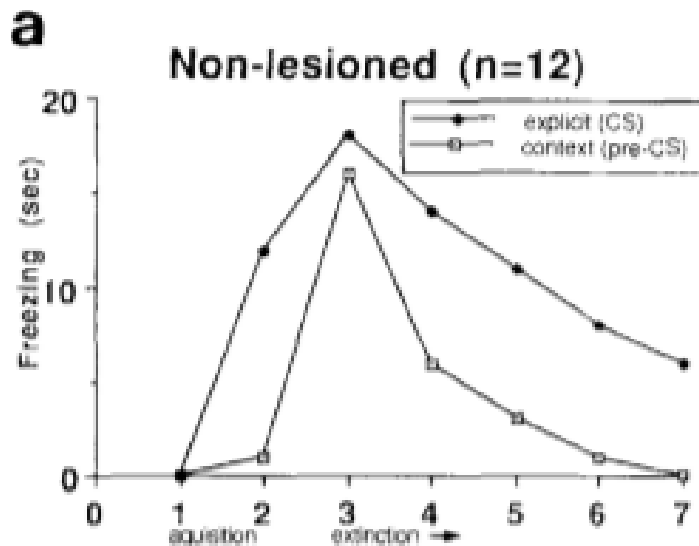
Amygdala

Kontextuální strachové podmiňování

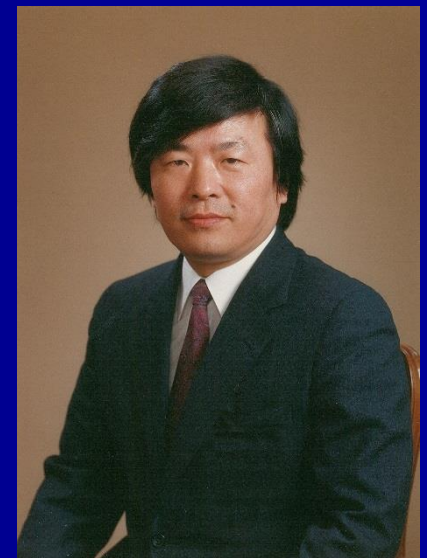
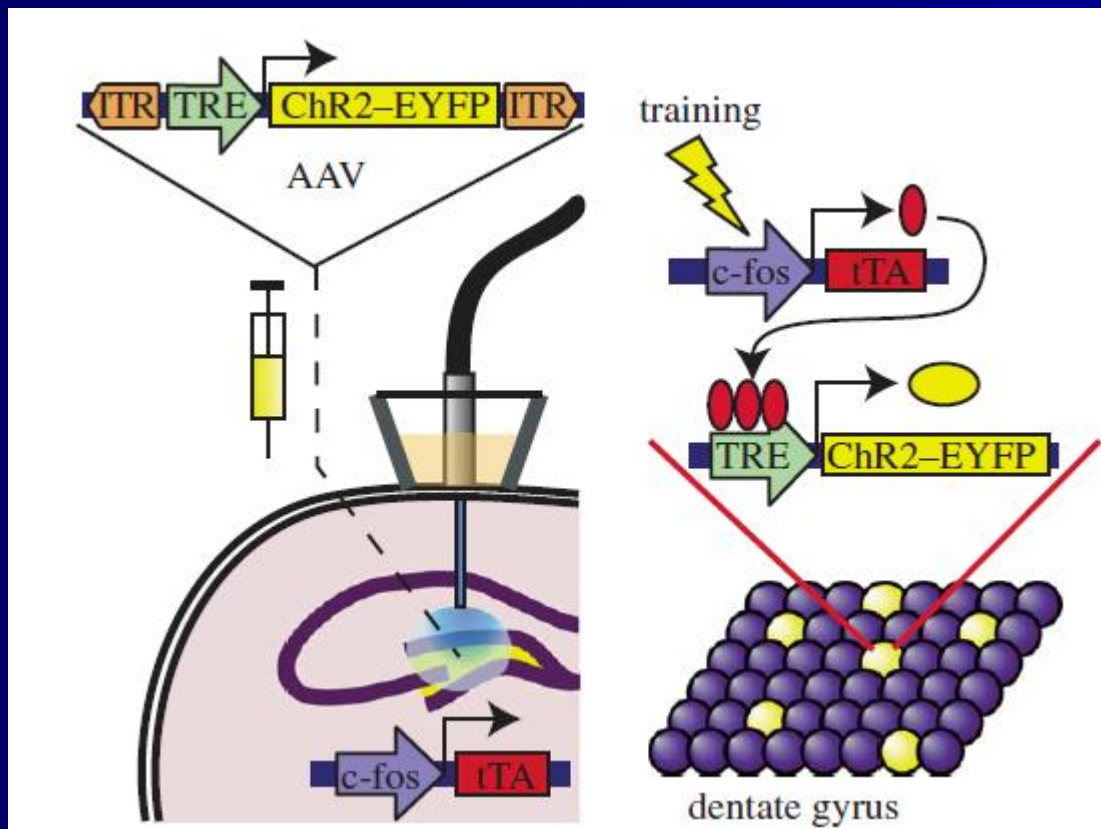


Amygdala

Kontextuální strachové podmiňování je závislé na hipokampu



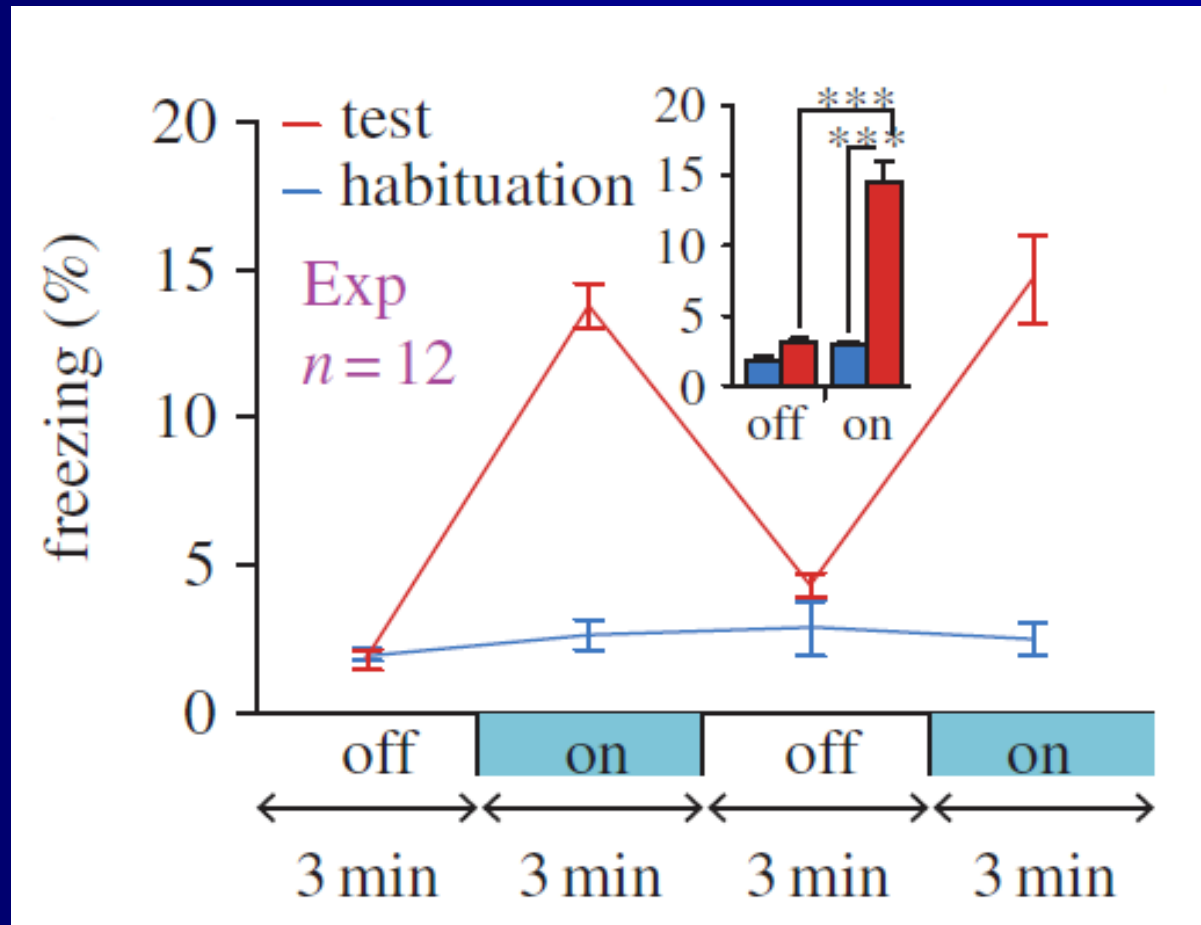
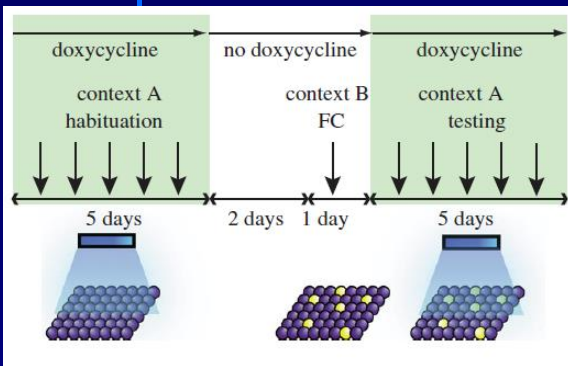
Aktivace engramů pro kontextuální paměť - metody



Susumu Tonegawa,
Nobelova cena 1987

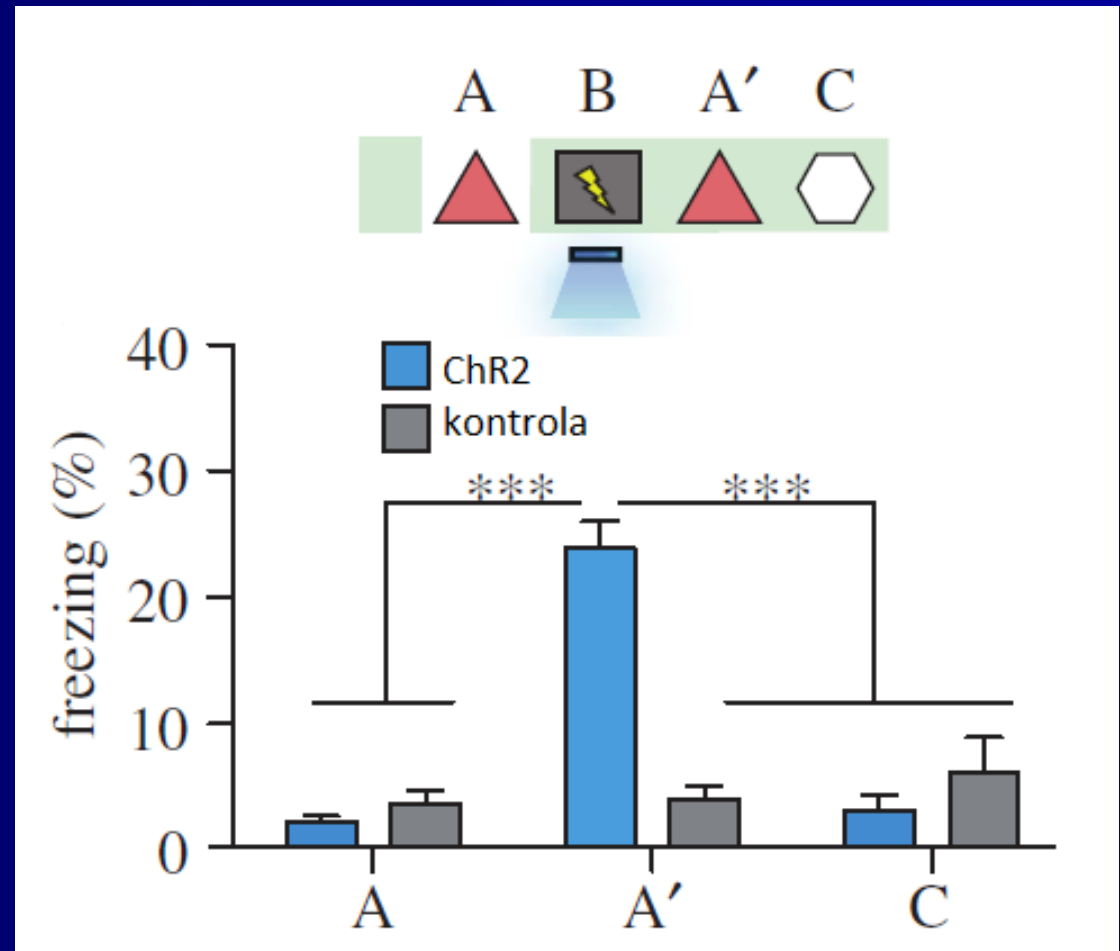
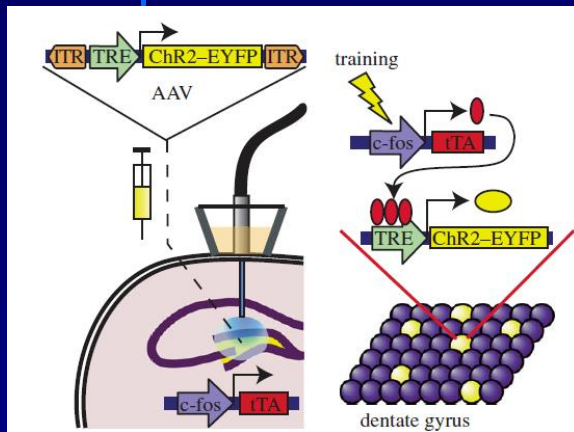
(Liu et al., 2014)

Aktivace engramů pro kontextuální paměť - výsledky



(Liu et al., 2014)

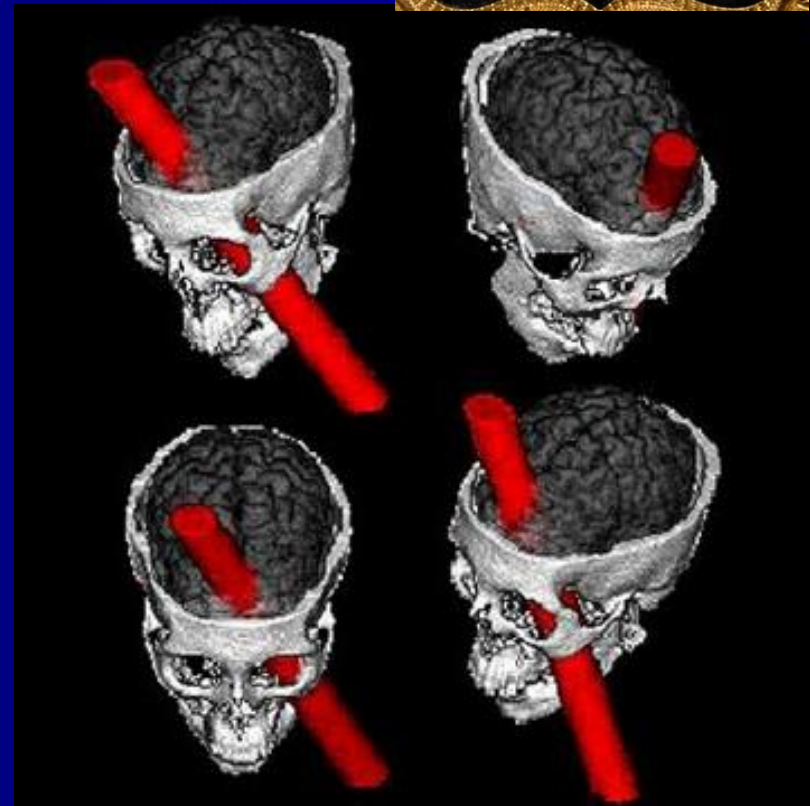
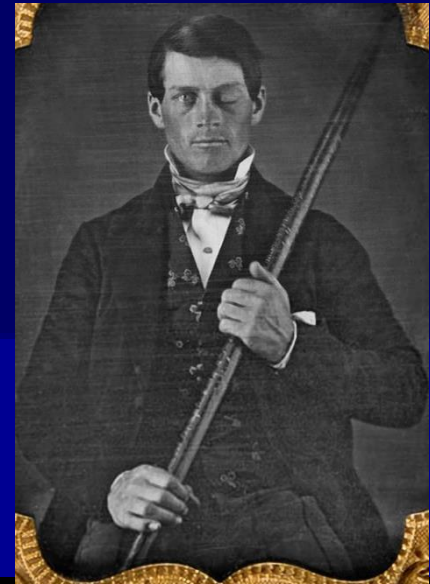
Navození strachové reakce v bezpečném prostředí – vznik falešné paměti



(Liu et al., 2014)

Prefrontální kůra

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



Prefrontální kůra

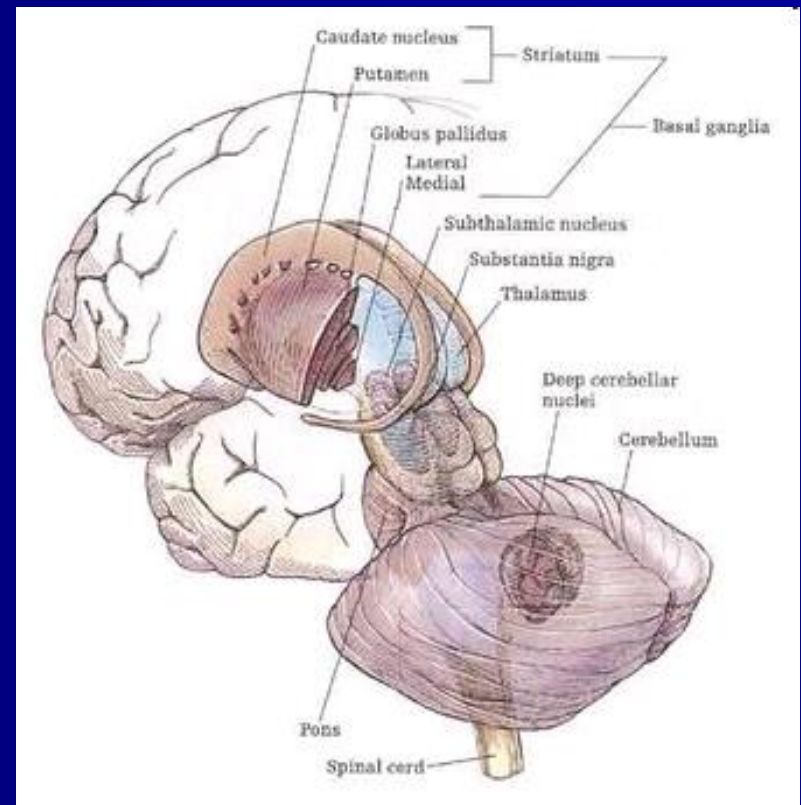
- u hlodavců (především potkanů)
 - deficity ve vizuální pracovní paměti (mPFC)
 - formování behaviorální strategie
 - *spatial reversal learning*
 - poškození habituace, pozornosti, hyperaktivita (OFC)
 - narušené sociální chování (OFC)
 - deficit operantní pracovní paměti, čichová pracovní paměť, a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

Bazální ganglia

Striatum dorzální - nc. caudatus + putamen,

Striatum ventrální – nc. accumbens a čichový tuberculus

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

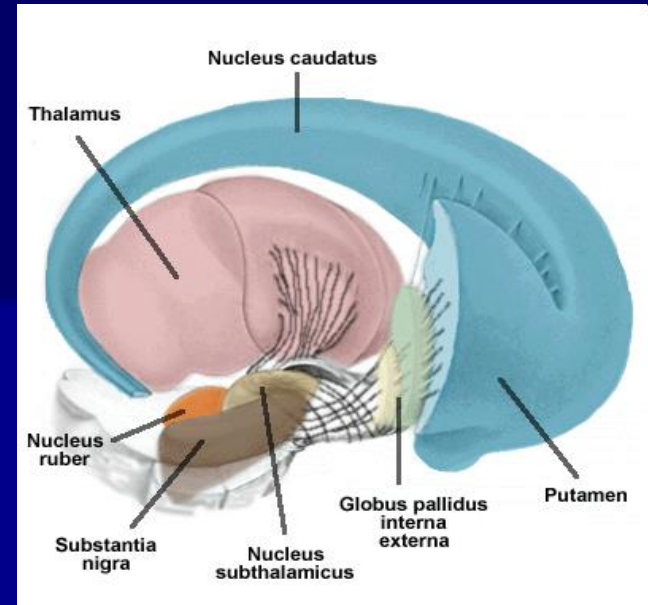


Bazální ganglia

Klíčová role v procedurálním učení

– dovednosti (motor skills)

např. jízda na kole (role striata a mozečku)



Asociace mezi stimulem a motorickou odpovědí

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).

Shrnutí

Historické poznámky

Neuronová doktrína

Gnostická pole

Metody studia lokalizace funkcí

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