

# Neuroanatomie chování a paměti – hipokampus, amygdala, emoce a paměť

Kurz neurobiologie chování a paměti

Eduard Kelemen

Národní ústav duševního zdraví, Klecany



# **Neuroanatomie chování a paměti – hipokampus, amygdala, emoce a paměť**

## **Cíle:**

- **Představit koncept anatomické lokalizace kognitivních funkcí s důrazem na paměťové funkce.**
- **Představit různé paměťové systémy, které jsou vázané na různé mozkové struktury a ukázat jejich vzájemné interakce.**
- **Představit stručně historii a metody výzkumu lokalizace funkcí.**

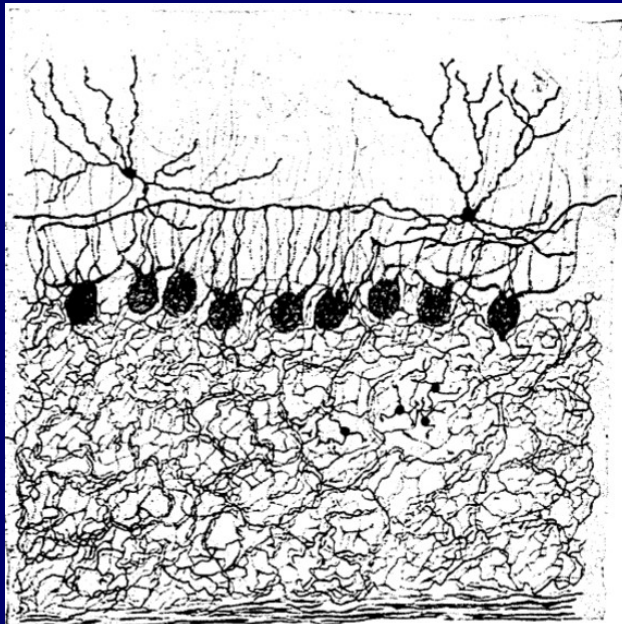
**(Probíraná témata se částečně překrývají a doplňují s tématy přednášky o prostorové paměti.)**

# Nervová buňka – Neuron – kontroverze z konce 19. století mezi retikulární a buněčnou teorií

## Retikulární teorie

Nervová tkáň je tvořena kontinuální sítí nervových vláken

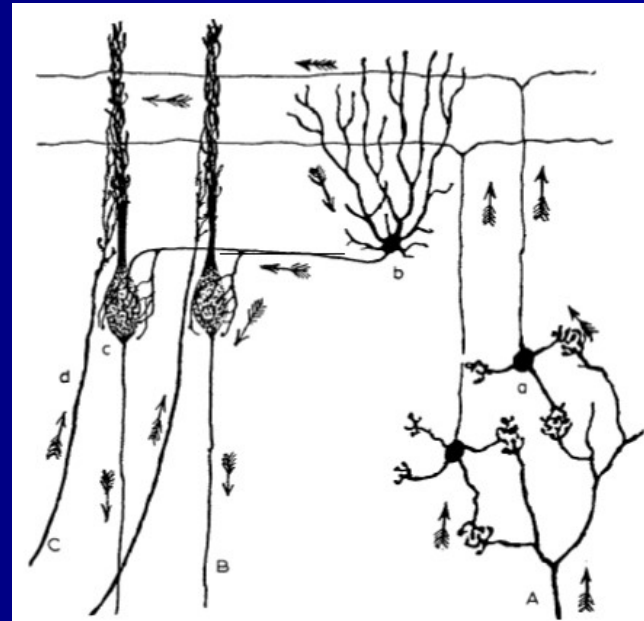
(Camillo Golgi)



## Buněčná teorie

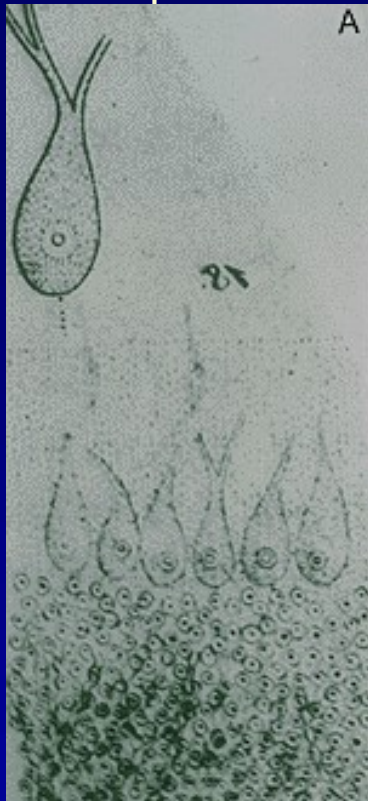
Nervový systém je složen z oddělených nervových buněk, stejně jako jiné tkáně.

(Santiago Ramón y Cajal)



Znázornění neuronálních spojení v mozečku podle obou teorií

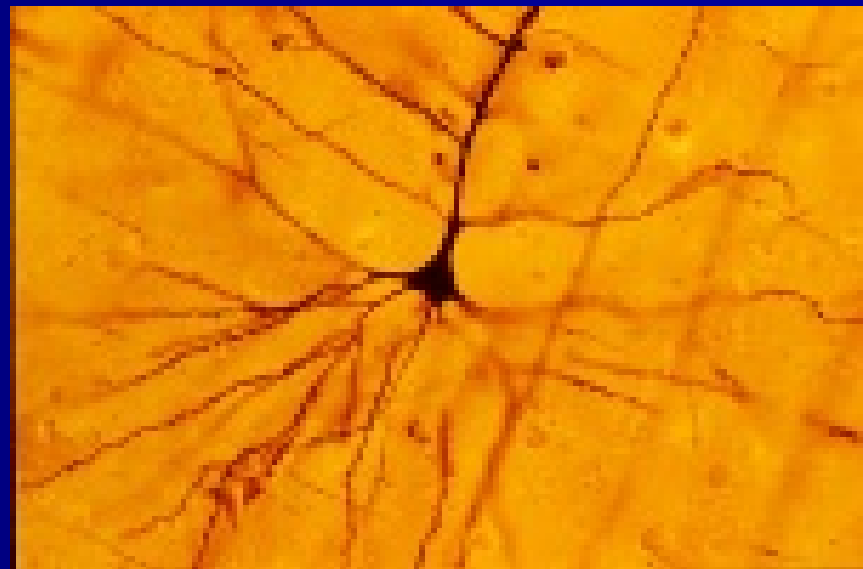
# Nervová buňka – Golgiho metoda



**Purkyněho ilustrace Purkyněho buňky v mozečku z období před objevením Golgiho metody (1837) . Výběžky neuronů – axony a dendity – nebyly přístupné podrobnějšímu zkoumání.**

**Golgiho metoda obarvuje celé neurony se všemi výběžky**

**Obarvuje jenom malé procento přítomných neuronů**



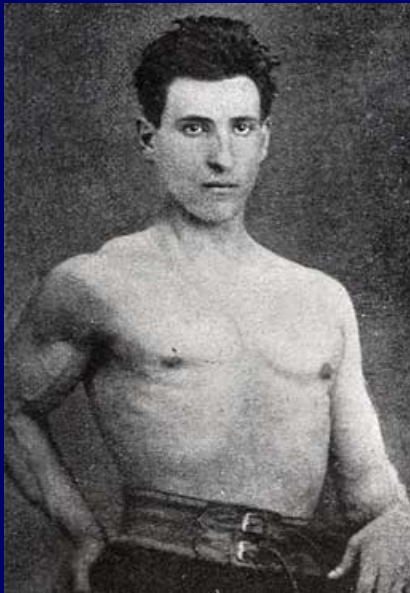
**Fotografie pyramidálního neuronu zobrazeného Golgiho metodou (objevenou 1873)**

# Neuronová doktrína

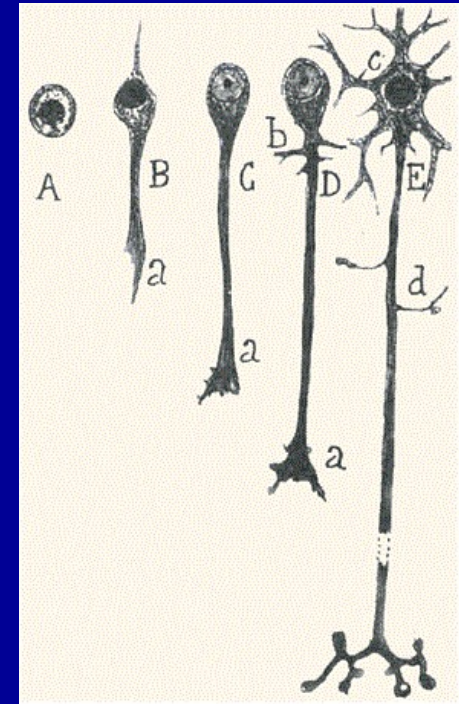
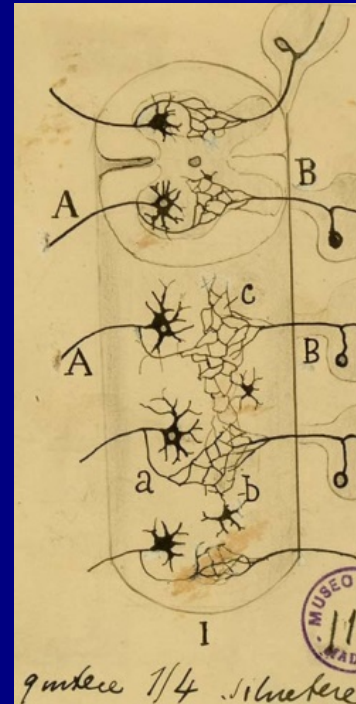
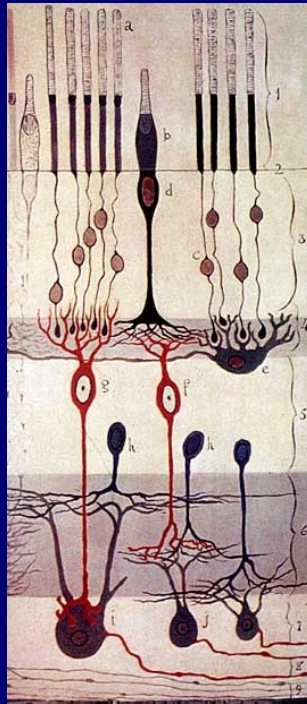
Nervový systém je složen z oddělených nervových buněk.

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)

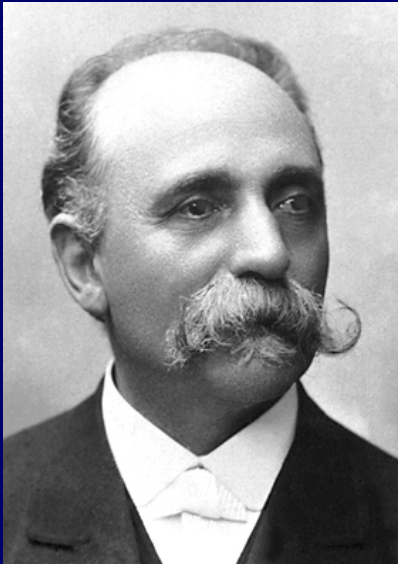


**Santiago Ramón  
y Cajal**

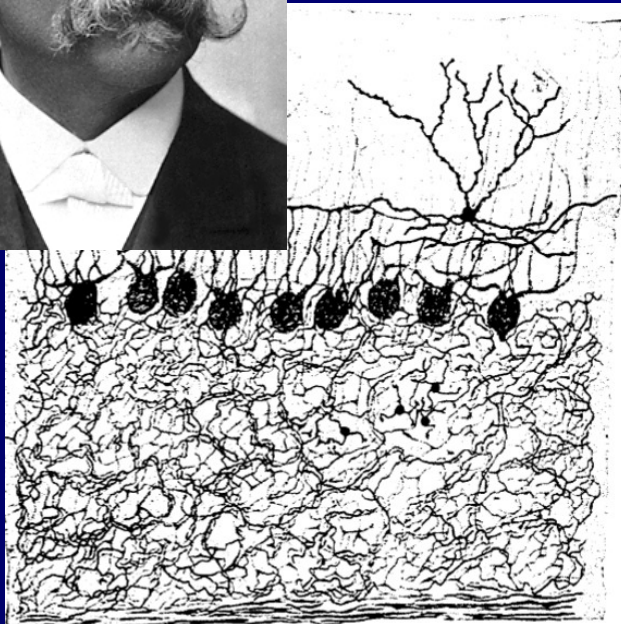


# Nervová buňka - Neuron

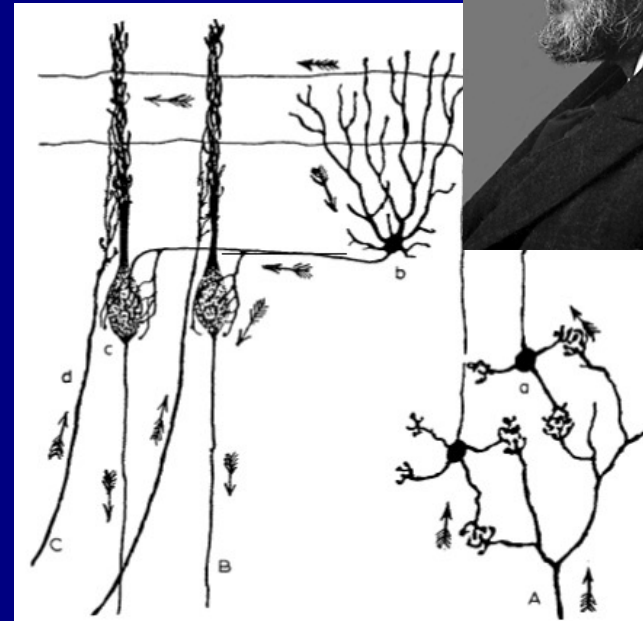
Nobelova cena za fyziologii a medicínu, 1906



**Camillo  
Golgi**



**Santiago  
Ramón y  
Cajal**



Foundations of the Neuron Doctrine, GM Shepherd, Oxford

# Lokalizace mentálních funkcí v mozku



## Frenologie

Pseudovědecký pokus na základě tvaru lebky odhadovat různé mentální schopnosti u lidí.

Autor: Franz Joseph Gall (1796) – německý lékař

Populární v první polovině 19. století

Na dlouhou dobu zkompromitovala úvahy o lokalizaci mentálních funkcí.

# Lokalizace mentálních funkcí v mozku

## - teorie lokalizace funkcí Jerzy Konorského



Jerzy Konorski

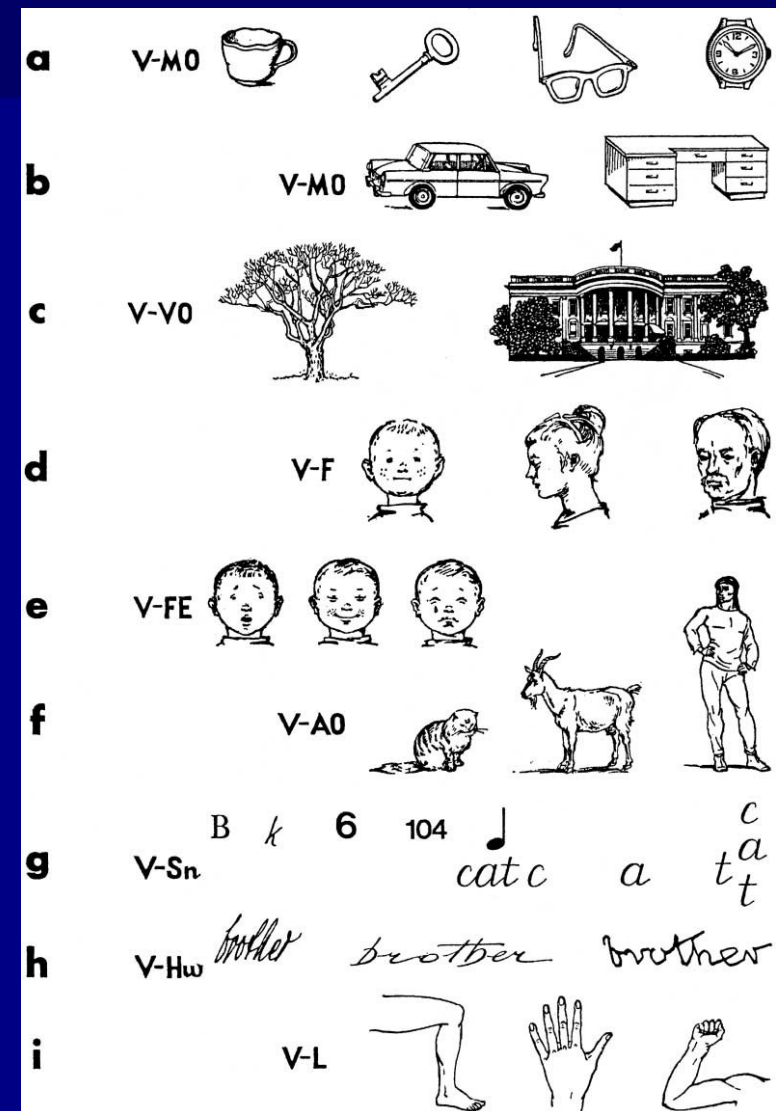
### Gnostické jednotky

- 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...

(Integrative Activity of the Brain, 1967)





# Experimentální metody studia lokalizce 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

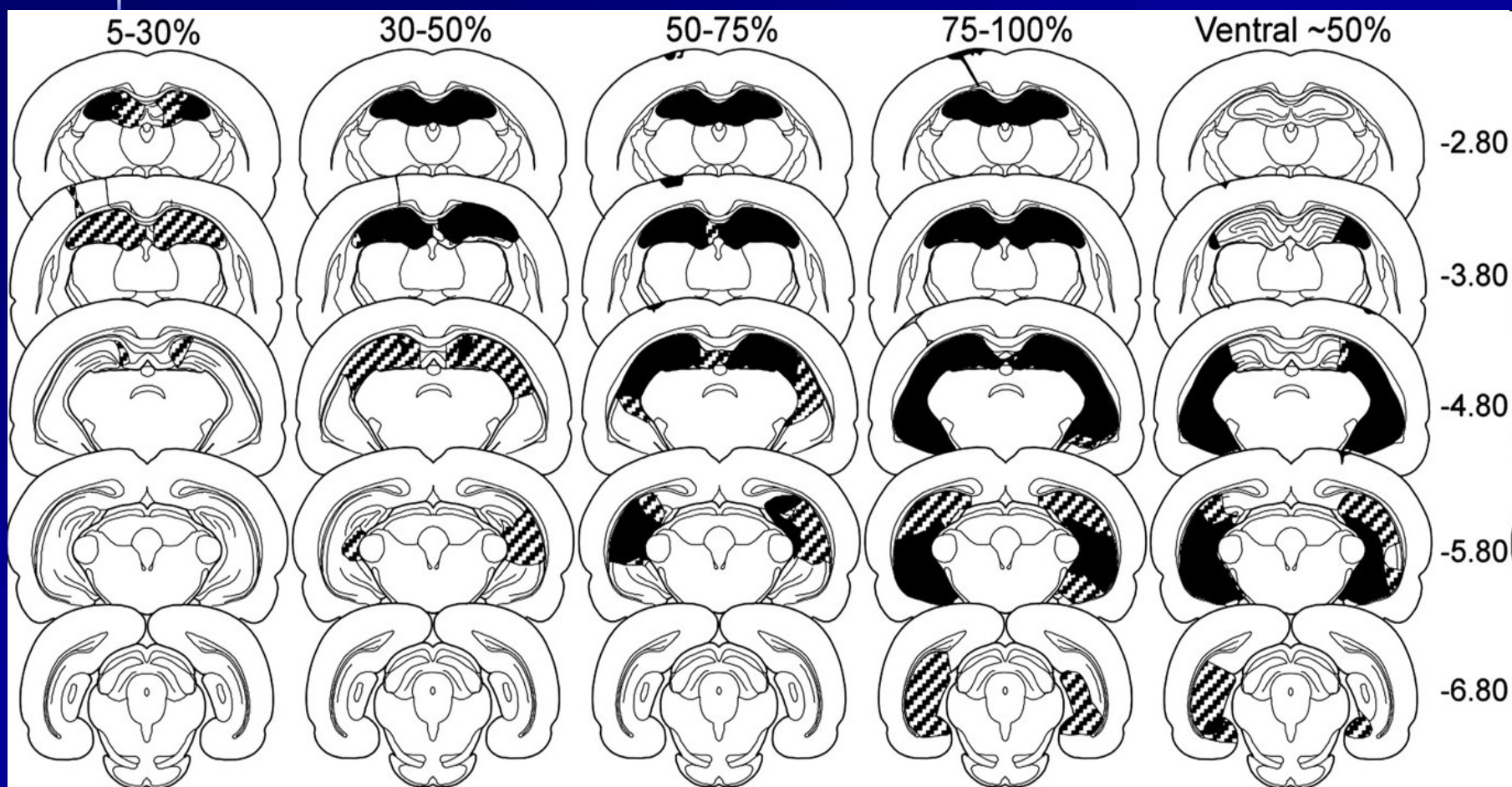
## Chemické

excitotoxické (NMDA, Ibotenát – agonisté NMDA receptoru) – dojde k nadměrné aktivaci těchto receptorů, masivnímu vstupu 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 Henry Molaison)

# Léze - příklady

Znázornění léze hipokampu u potkanů. Obrázek ukazuje různé řezy mozkem potkanů, černě je označen minimální rozsah léze, proužkama je označen maximální rozsah léze u jednotlivých zvířat.



# Dočasné inaktivace mozkových struktur u laboratorních zvířat

Inaktivace – funkční vyřazení

- **Tetrodotoxin** – mikroinjekce – blokáda napětově řízených sodíkových kanálů – „elektrická díra“ – postihuje i procházející vlákna – trvá pár hodin
- **Lidokain** – lokální anestetikum, také působí mj. na sodíkové kanály; podobně jako TTX, ale kratší dobu 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 (depolarizuje) buňku**

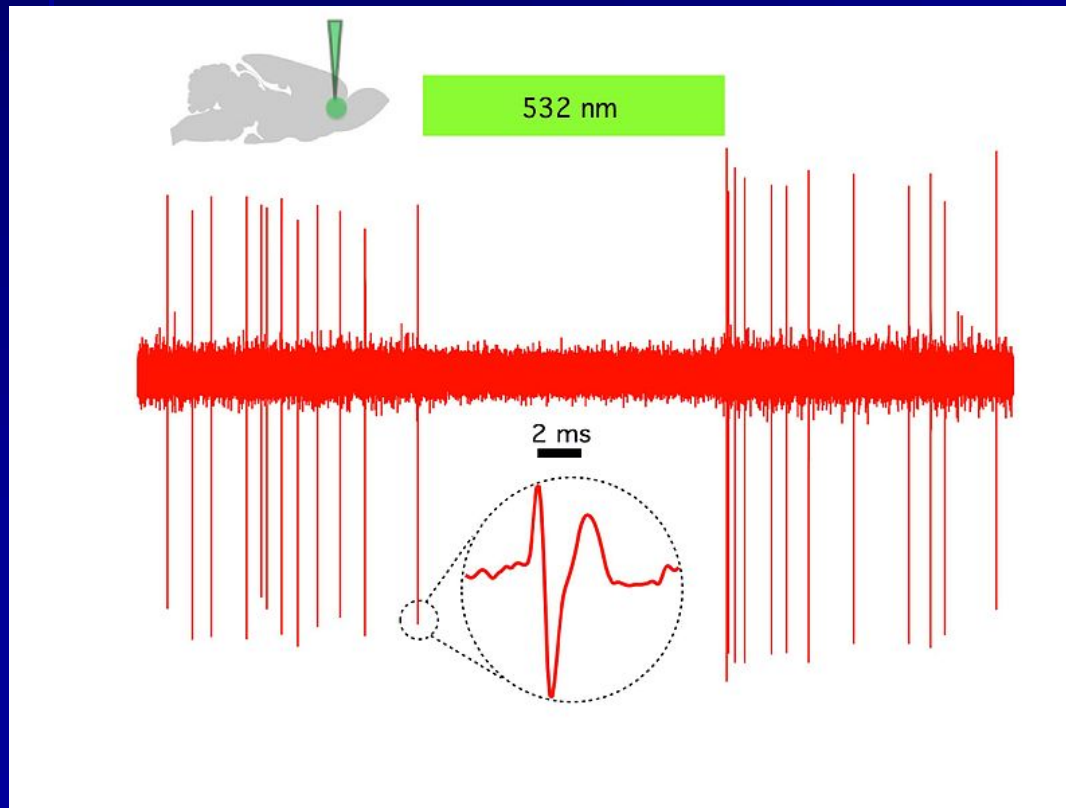
**Halorodopsín – po absorpci světla (zeleného) se otevírá kanál propustný pro Cl ionty – buňka se hyperpolarizuje, inaktivuje**

# 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

Následující experiment ukazuje, že v mozku existují různé učící se systémy, které sídlí v různých anatomických strukturách a působí současně, navzájem se doplňují, nebo i spolu soupeří.

## Tři struktury:

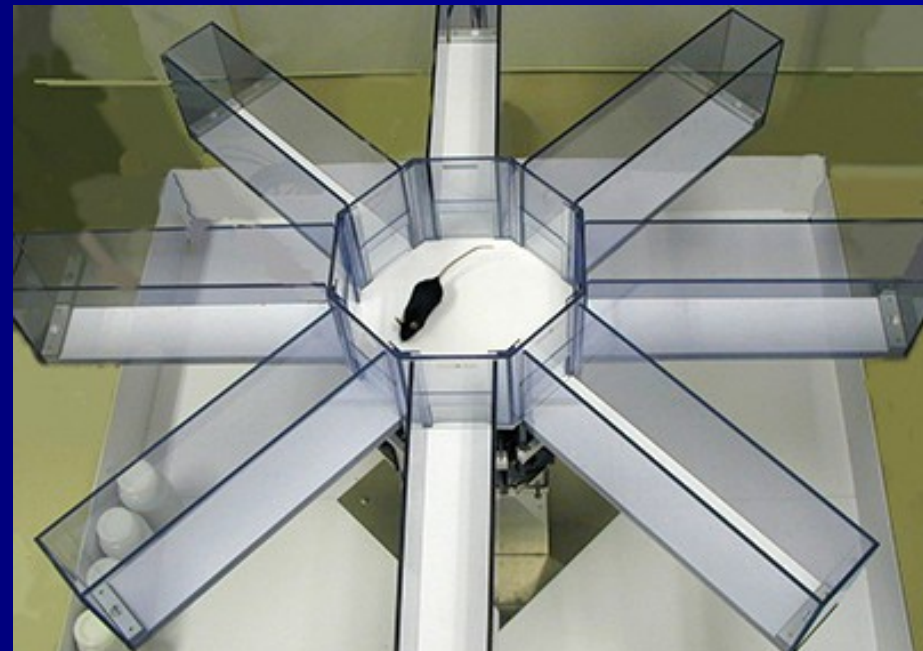
- **Hippokampus**
- **Amygdala**
- **Dorzální striatum**

## Tři úlohy

- **Win-shift task**
- **Conditioned cued preference**
- **Win-stay task**

**Všechny úlohy probíhali ve stejné experimentální aréně →**

(McDonnald a White, 1993)



# Trojité disociace paměťových systémů

## Hipokampus – paměť pro prostorové vztahy

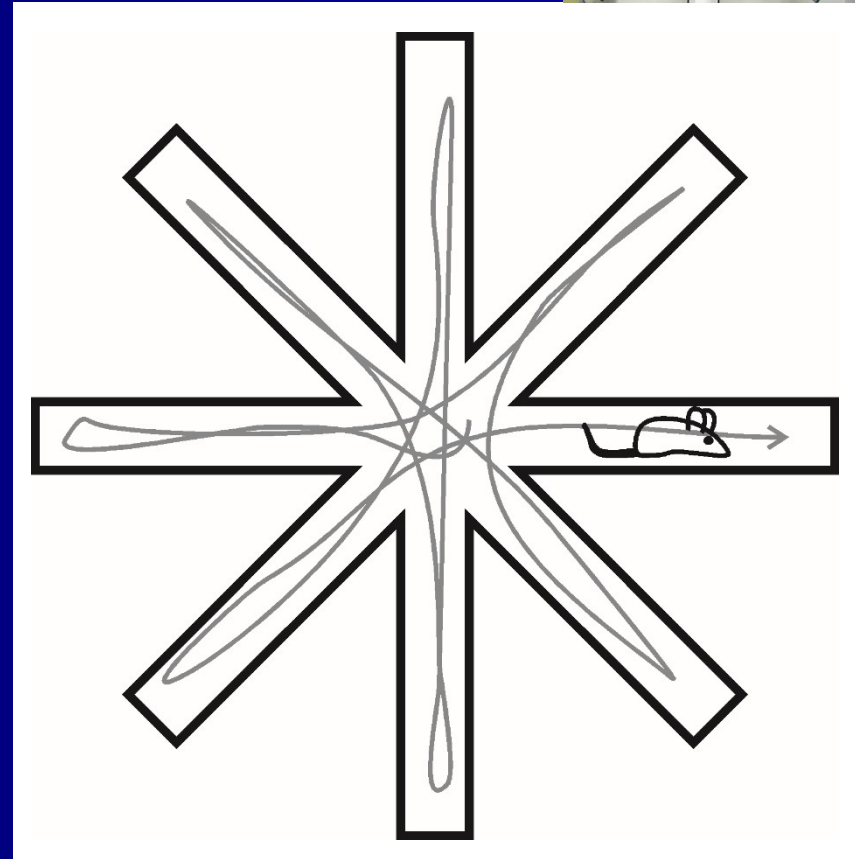
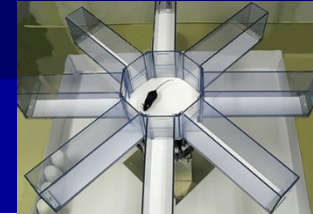
### Win-shift task

Zvířata na osmiramenné aréně musí postupně navštívit všech osm ramen, ve kterých je čeká odměna. Opětná 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

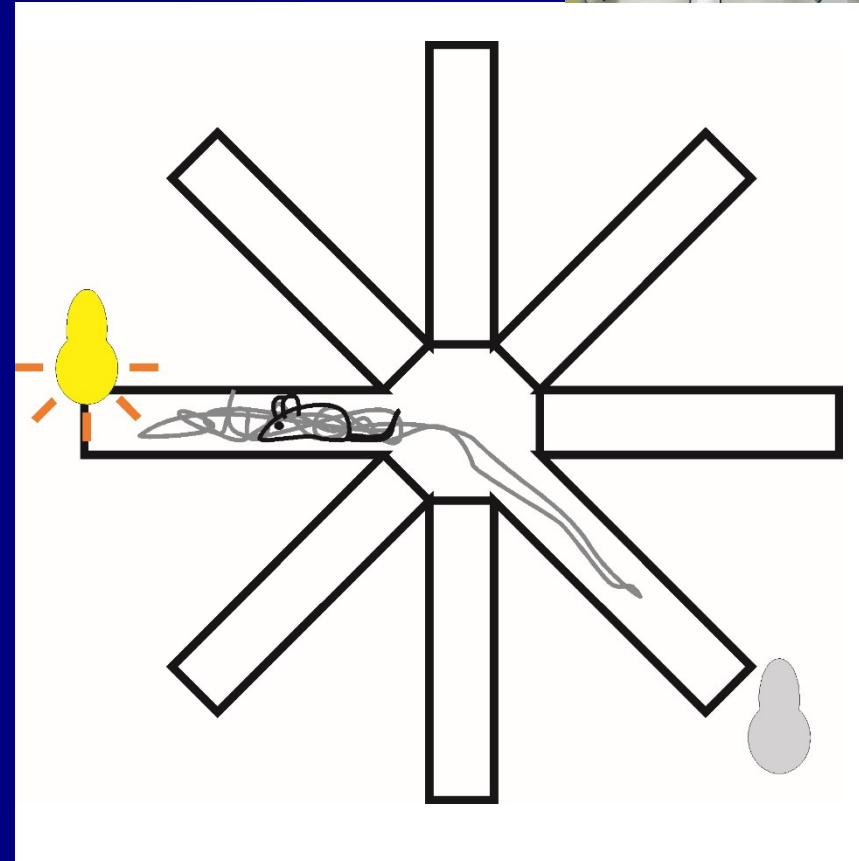
### Conditioned cue preference

Použity pouze dvě z osmi ramen – jedno osvětlené, druhé tmavé, jedno s potravou, druhé bez potravy. Při tréninku je zvíře vždy zavřeno v jednom a následně ve druhém rameni, buď s potravou nebo bez. Po tréninku následuje 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

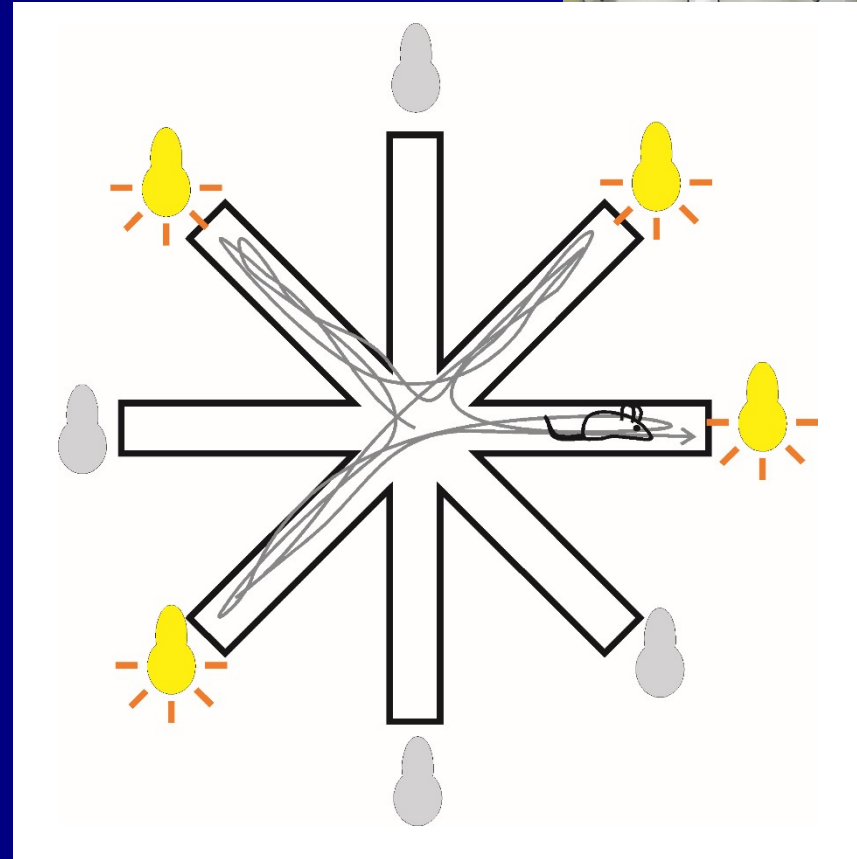
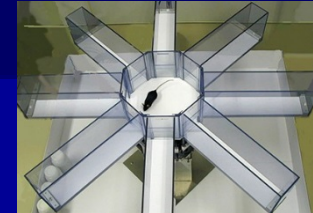
### Win-stay task

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 motorickou odpovědí.**

Jednotlivé struktury pracují paralelně, každá přichází se svojí, často rozdílnou, interpretací zkušenosti. Jednotlivé struktury soupeří o kontrolu chování. Proto někdy léze některé ze struktur může vést k paradoxnímu zlepšení potkana v některém úkolu.

# Disociace paměťových systémů

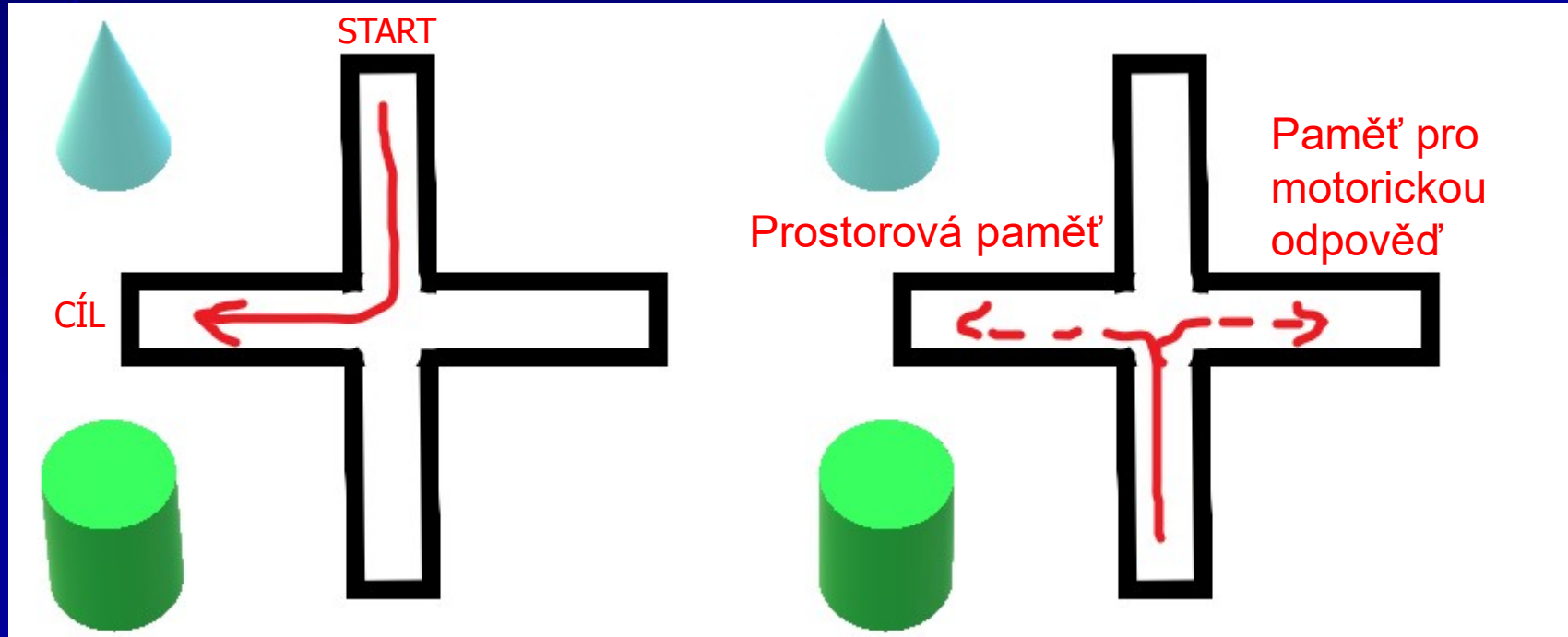
## jiný příklad: hipokampus a nucleus caudatus

fáze učení (dny 1-7 a 9-15)

Potkan v aréně tvaru + v prostředí s orientačními body (jehlan a válec) se za odměnu naučí běžet z konstantní startovní pozice ke konstantnímu cíli.

fáze testu (8. a 16. den tréninku)

Potkan je vypuštěn z nové startovní pozice a může si vybrat jednu ze dvou možností: buď běžet vlevo – do stejného místa v prostředí, nebo zatočit vpravo, t.j. stejně jako zatácel během učení.

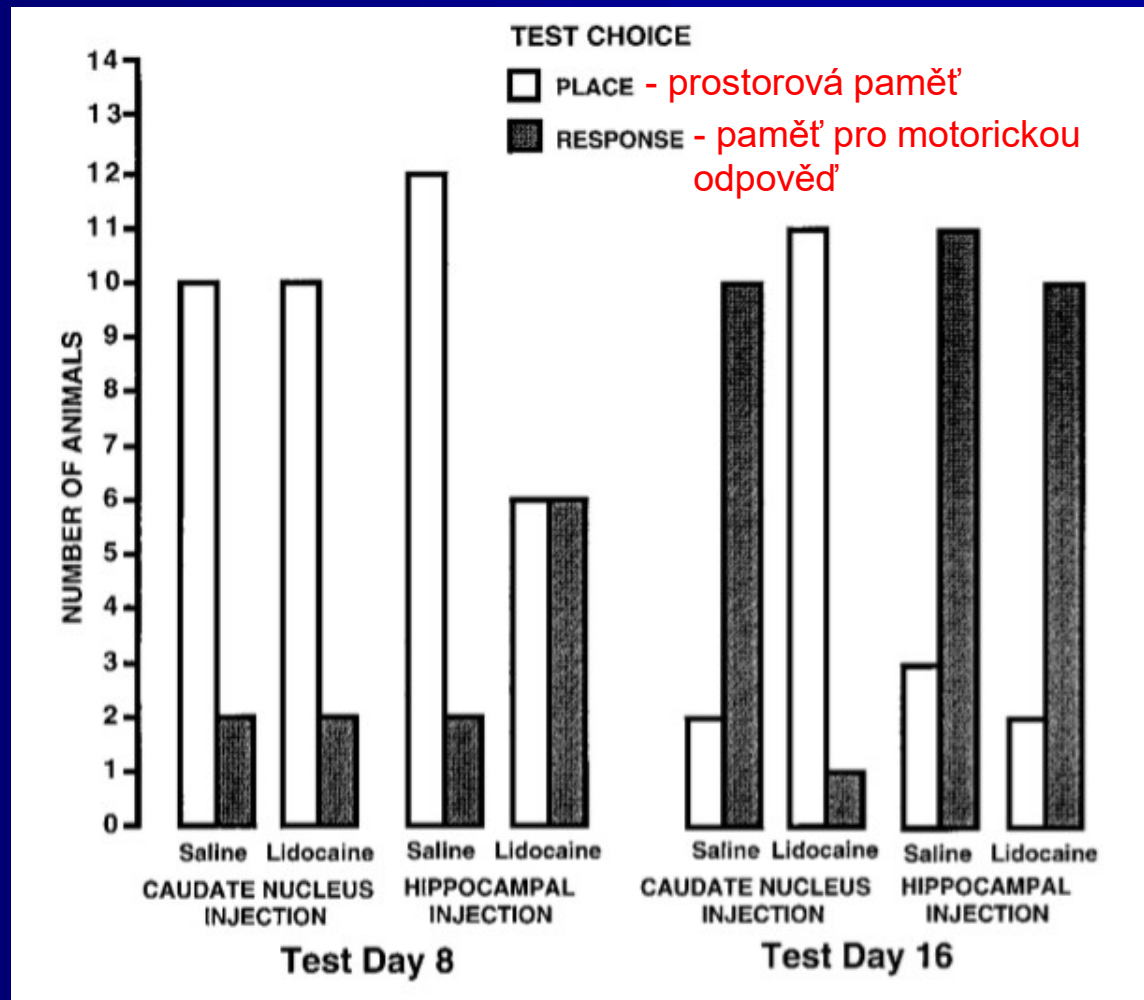


## Disociace paměťových systémů: hipokampus a nucleus caudatus

Během testu po 7 dnech tréninku zvířata preferují prostorovou odpověď. Tato odpověď je závislá na intaktním hipokampu.

Během testu po 15 dnech tréninku zvířata preferují motorickou odpověď (zatočit naučeným směrem). Tato odpověď je závislá na aktivitě nucleus caudatus.

Závěr: Během tréninku se zvíře učí dvě věci – jít na stejné místo v prostoru, a zatočit na křižovatce určitým směrem. Jedna paměť závisí na hipokampu, druhá na nucleus caudatus. Jedna se ustanoví během 7 dnů, druhá během 14 dnů.



# Hipokampus – případ H.M.

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

**Důsledky:**

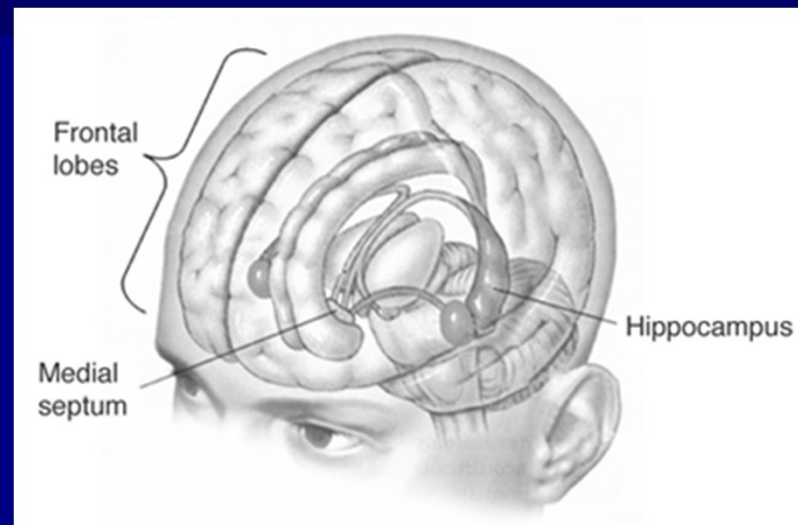
**(epilepsie ustoupila, pacient žil do roku 2008)**

**Intaktní pracovní paměť**

**Intaktní procedurální paměť**

**Poškození deklarativní paměti - anterográdní amnézie, částečná  
retrográdní amnézie**

**Scoville, Milner, 1957**

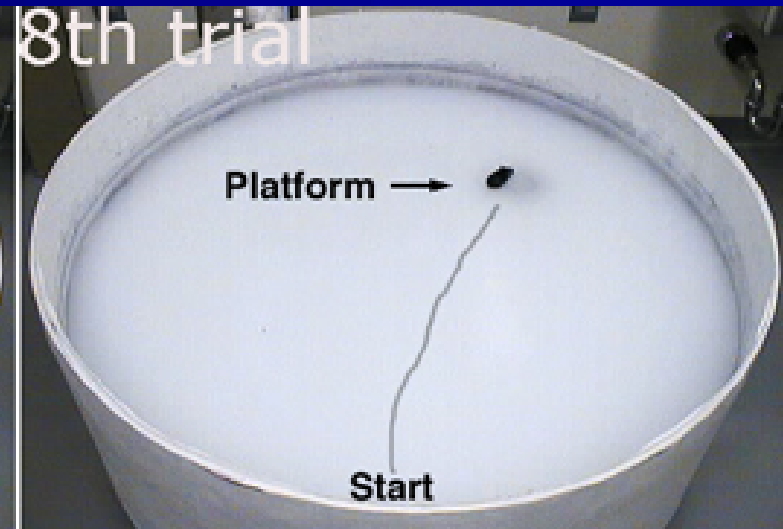
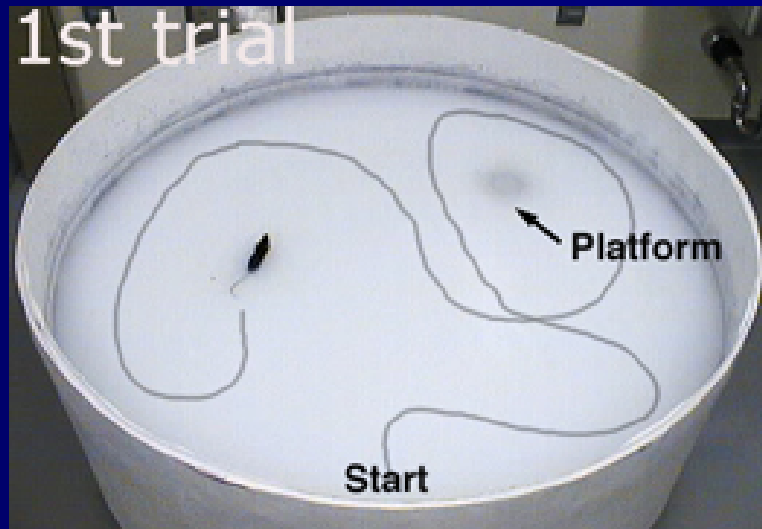
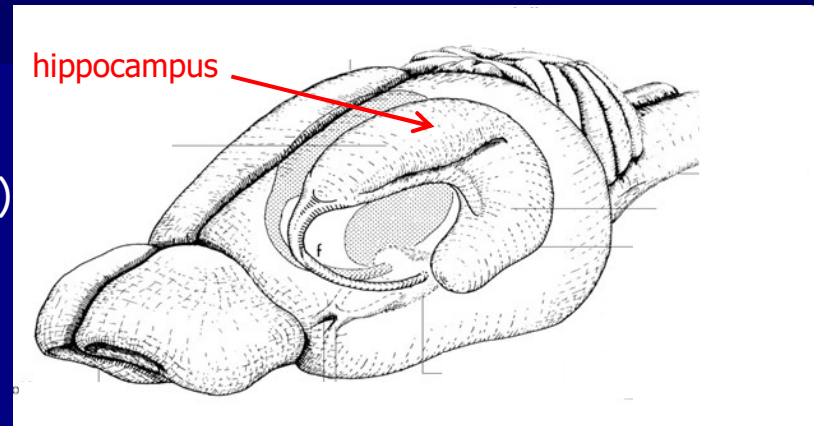


# Hipokampus – Prostorová paměť u zvířat

## Morrisovo vodní bludiště

Potkan v bazénku z obarvenou (neprůhlednou) vodou hledá ostrůvek ukrytý pod hladinou.

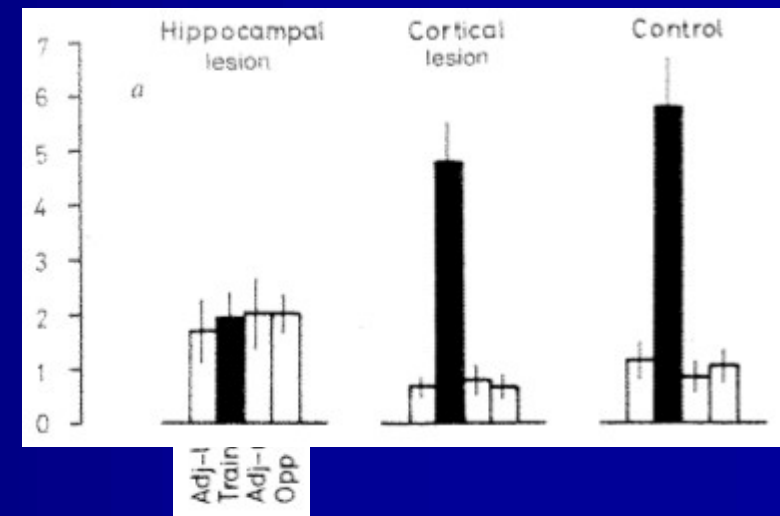
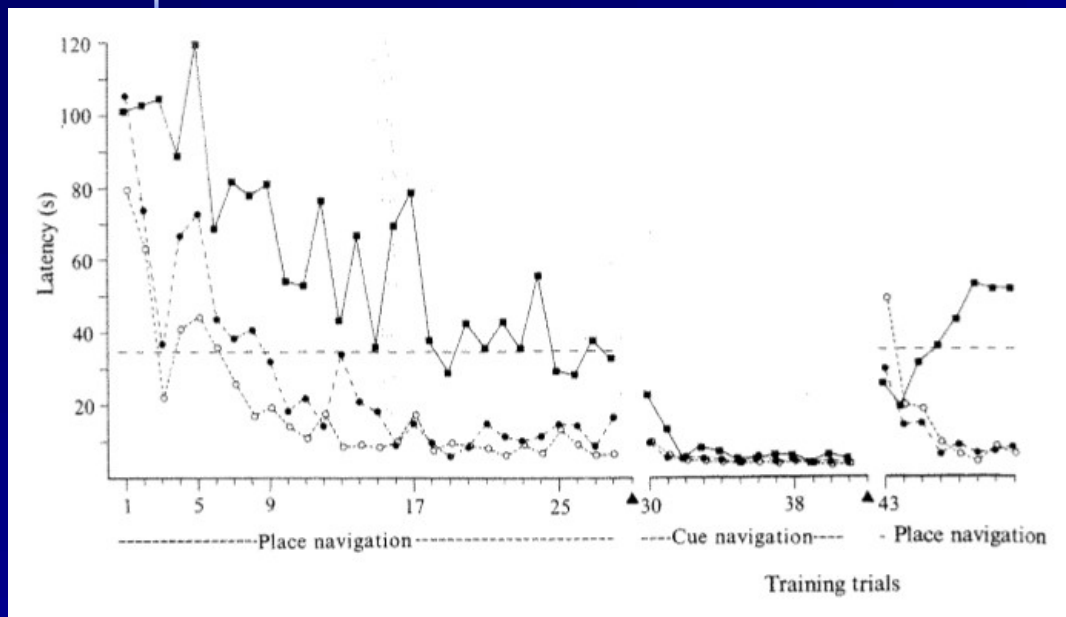
## Mozek potkana



(Morris et al., 1982)

# Hipokampus – Prostorová paměť u zvířat

## Morrisovo vodní bludiště



**Hipokampální léze způsobují výrazné zhoršení prostorové navigace ve vodním bludišti.**

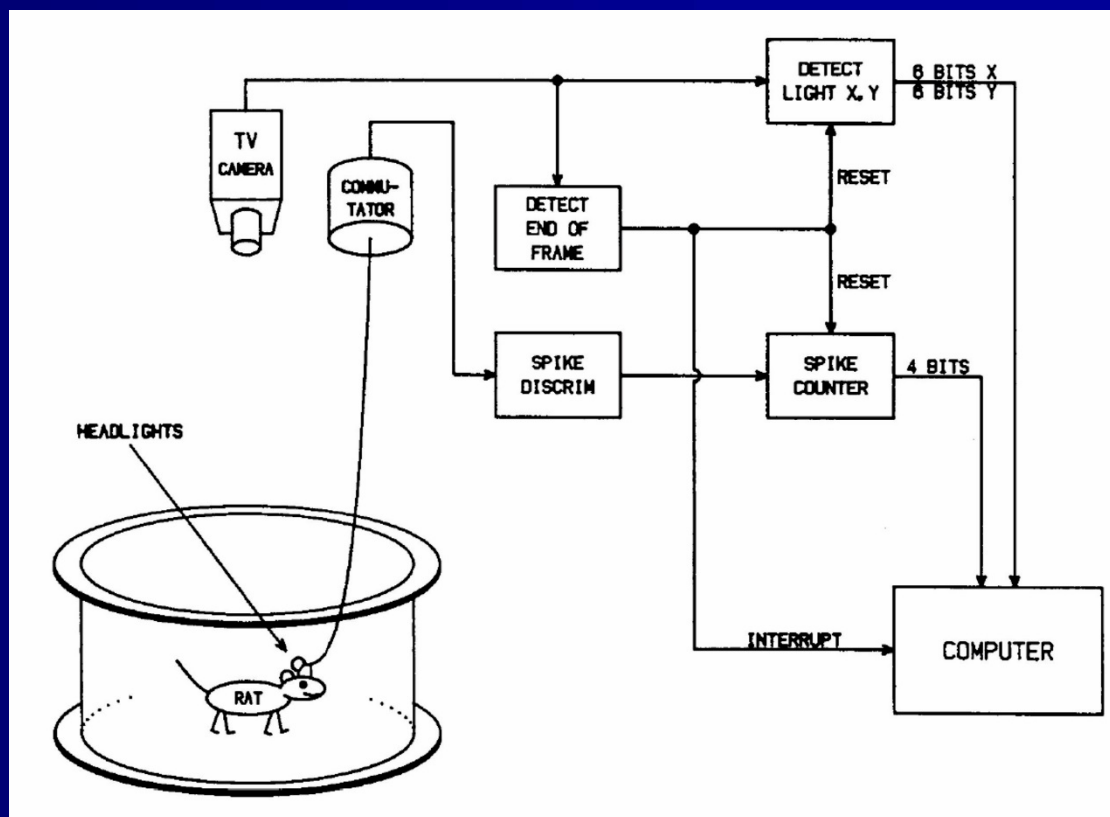
**Deficit prostorové navigace lze oddělit od motorických a motivačních aspektů procedury.**

Morris et al., 1982



# Hipokampus – neurony místa (place cells)

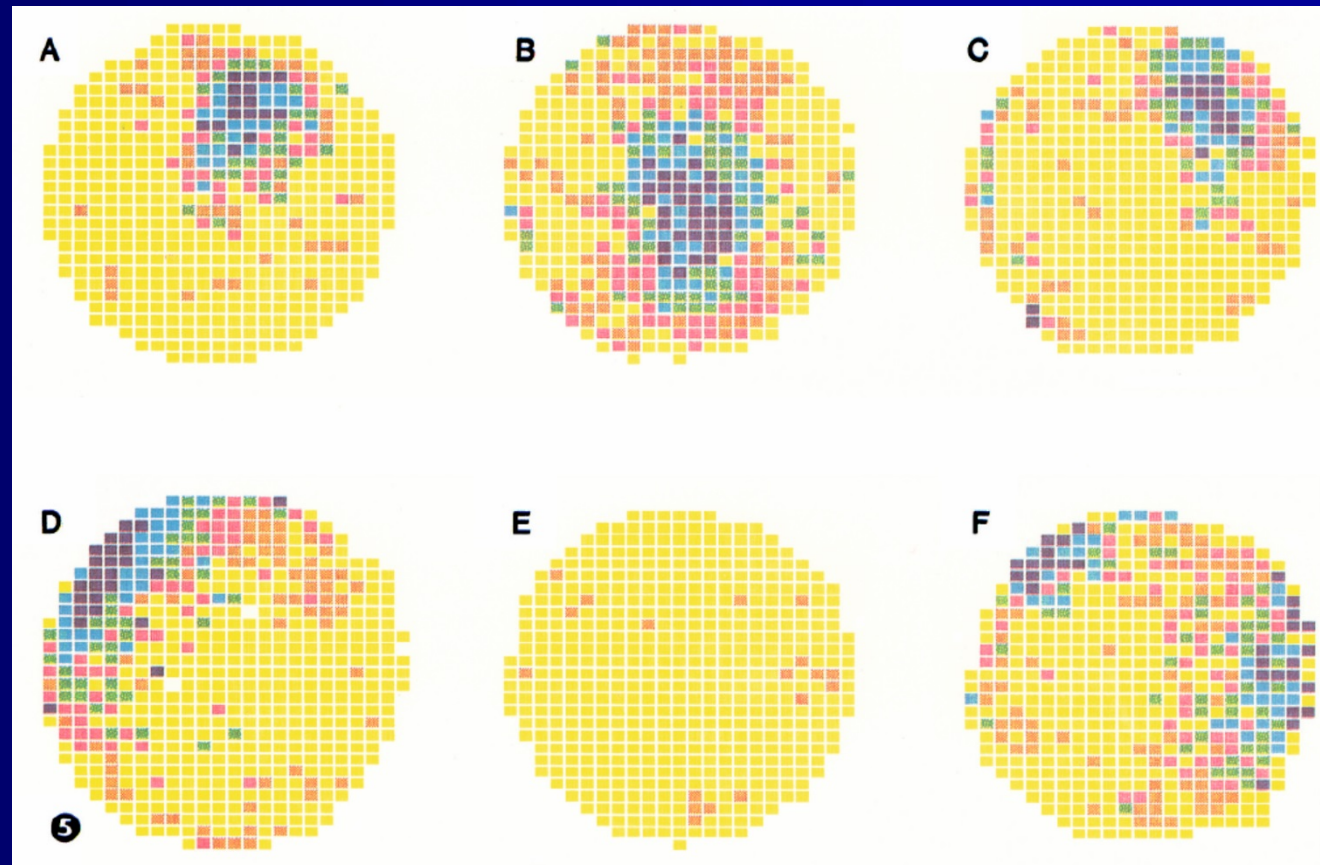
Návrh aparátu ke zkoumání neuronů místa. Potkan se pohybuje ve válcové aréně, hledá na podlaze peletky jídla. V mozku má voperované elektrody, které snímají aktivitu neuronů v hipokampu. Na hlavě má konektor, který se během experimentu propojí se zesilovači a systémem pro nahrávání neuronální aktivity. Poloha potkana se zaznamenává pomocí kamery nad arénou.



Muller, Kubie, Ranck, 1987

# Hipokampus – neurony místa (place cells)

Aktivita šesti různých neuronů místa na kruhové aréně. Neurony místa nejsou aktivní, když je potkan na většině povrchu arény – označeno žlutou barvou. Neurony se aktivují, když potkan navštíví specifické místo arény (aktivační místo) – označeno podle vzrůstající aktivity červenou, zelenou, modrou a fialovou barvou. Neurony A a C mají aktivační místa v severovýchodní části arény, neuron B zhruba uprostřed, D u severozápadního okraje...

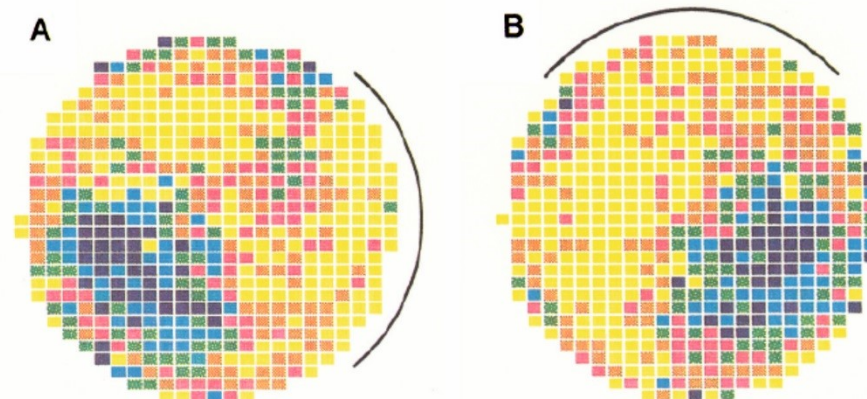
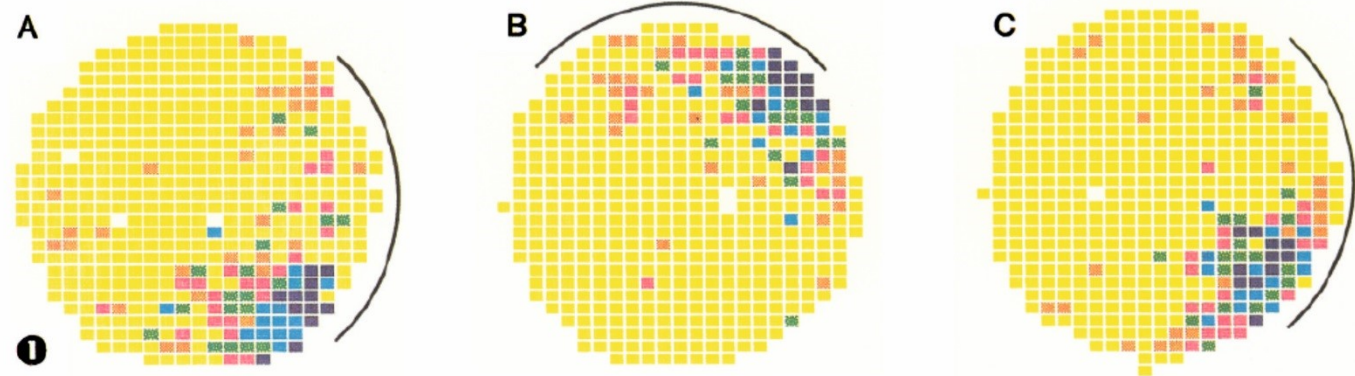


Muller,  
Kubie,  
Ranck, 1987

# Hipokampus – neurony místa (place cells)

Aktivita neuronů místa je částečně pod kontrolou vizuálních značek v prostředí. Horní řada obrázků: Tento pokus ukazuje, jak neuron z aktivním místem na jihovýchodě (A) přesune aktivní místo na severovýchod (B), pokud se přesune orientační značka (označena obloukem u okraje arény). Když se značka přesune na původné místo (C), aktivní místo ji opět následuje.

Panely ve spodní řadě ukazují stejný pokus s jiným neuronem místa.



Muller, Kubie,  
Ranck, 1987

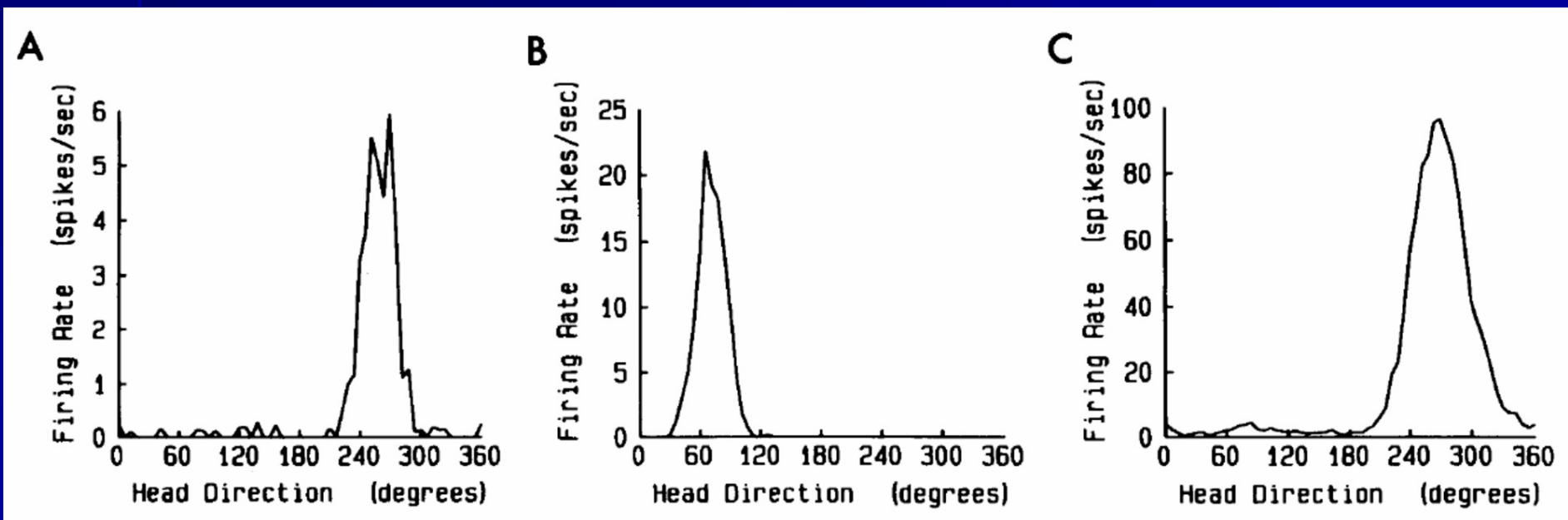
②

# Neurony směru hlavy (head direction cells)

Neurony směru hlavy zvyšují svoji aktivitu, pokud je hlava potkana orientovaná určitým směrem, bez ohledu na polohu potkana na aréně. Různé buňky směru hlavy preferují různý směr. To znamená, že jedna buňka se aktivuje, když hlava směřuje na jih, bez ohledu na to, kde se potkan nachází. Jiná buňka se aktivuje při směru hlavy na severozápad, atd.

Tyto buňky se vyskytují v několika různých oblastech mozku, například postsubiculu, talamu, mamilárních tělískách...

Obrázky ukazují aktivitu tří různých head direction cells.



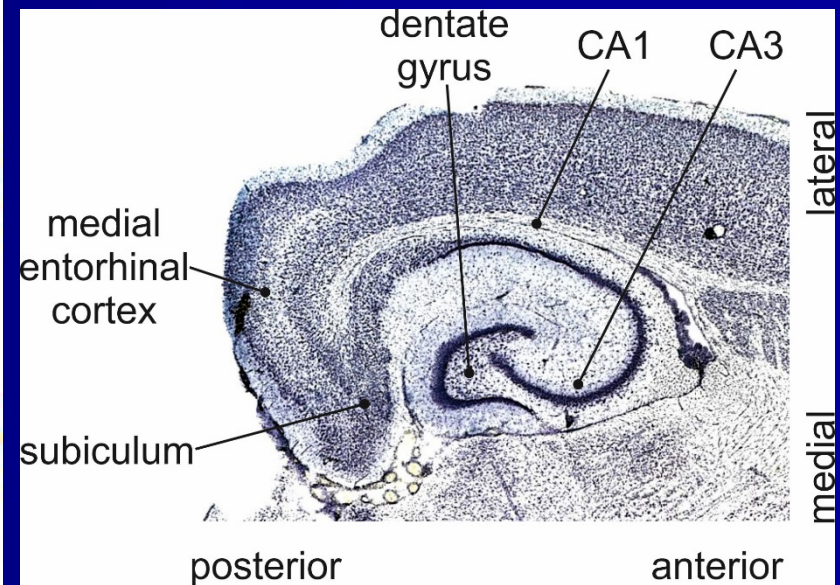
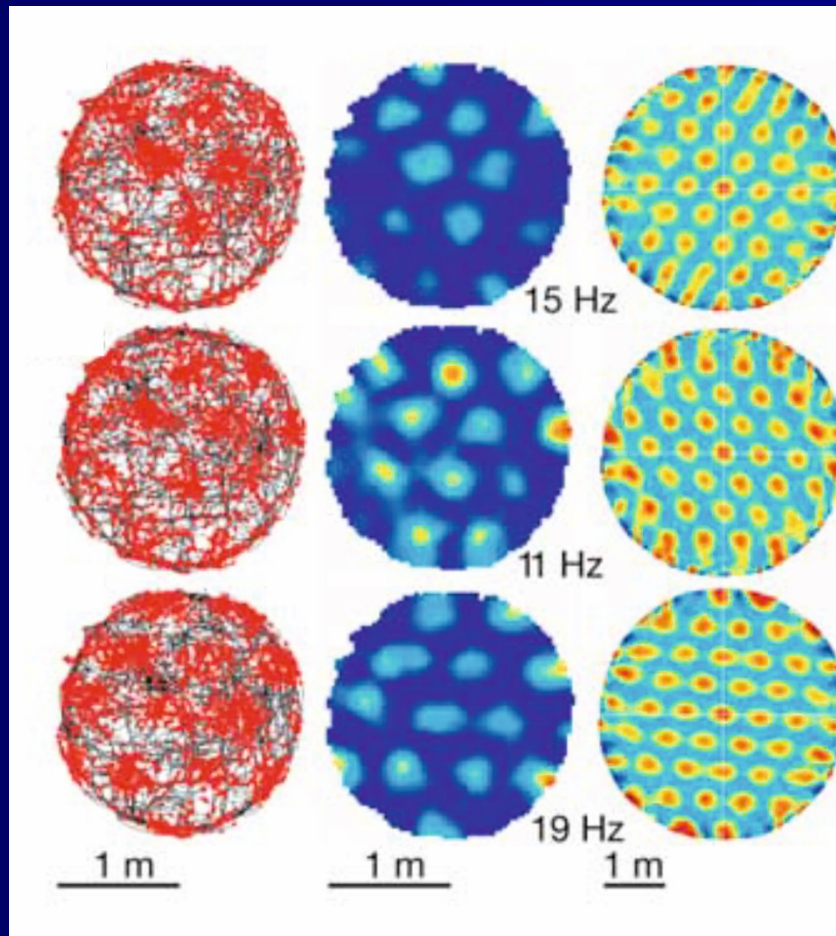
Taube et al., 1990

# Mřížkové neurony (grid cells)

Mřížkové neurony se aktivují ve specifických (aktivačních) místech, podobně jako neurony místa. Na rozdíl od nich ale má každý mřížkový neuron aktivačních míst mnoho a jsou uspořádány do pravidelného trojúhelníkového vzoru. Mřížkové neurony se nachází v entorinální kůře.



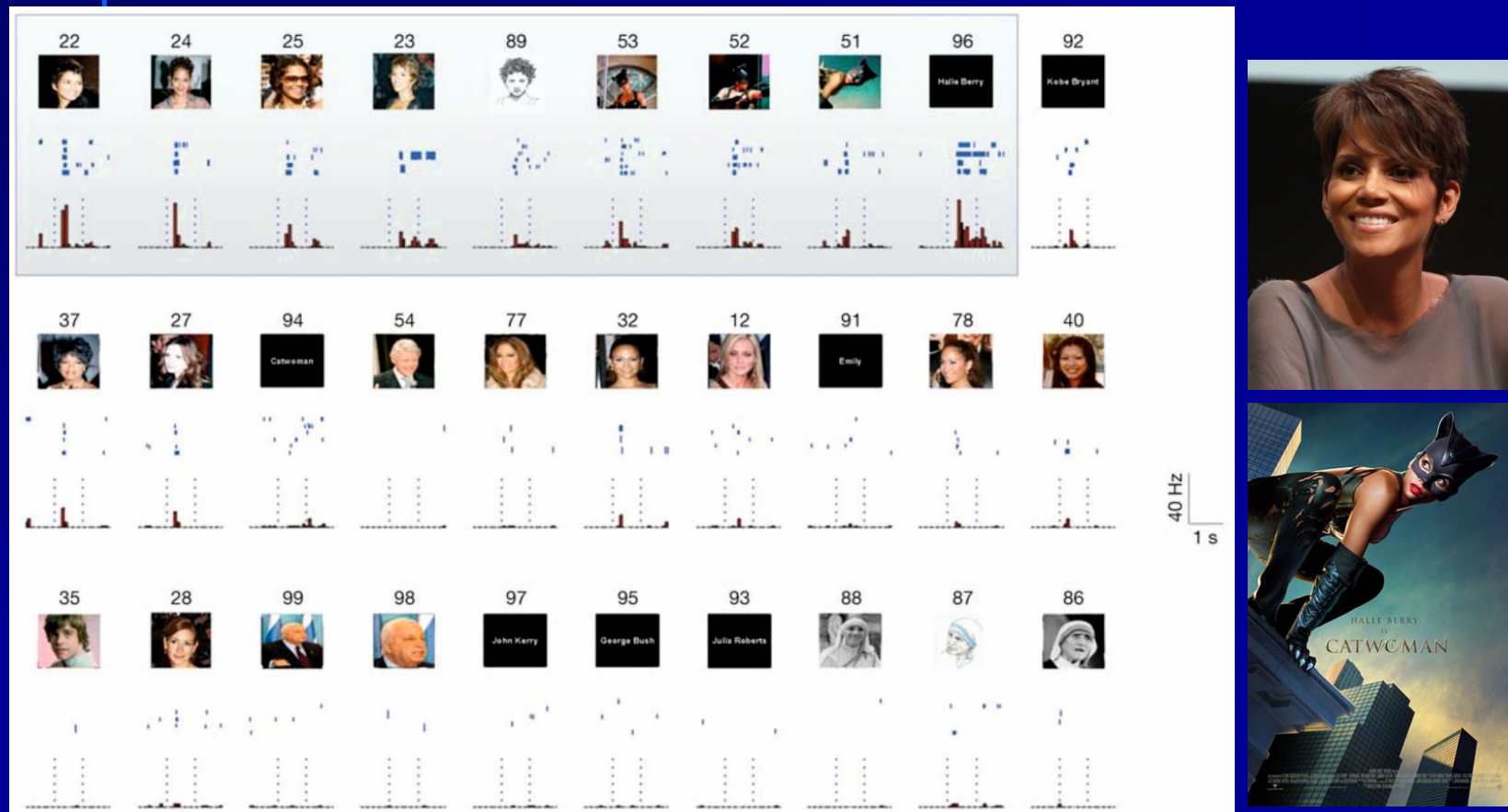
John O'Keefe (objevitel place cells), May-Brit Moser a Edvard Moser (objevitelé grid cells) získali v roce 2014 Nobelovu cenu.



Hafting et al., 2005

# Hipokampus – neuronální odpovědi u lidí

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



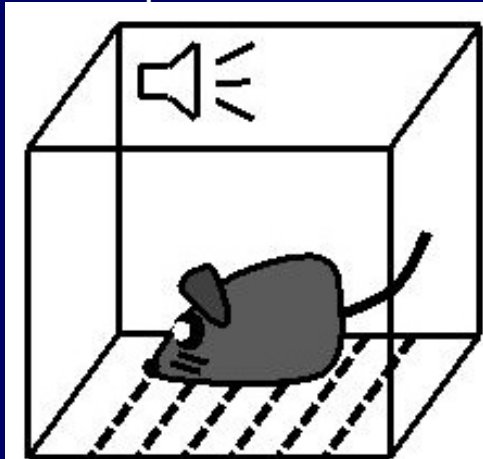
(From Quian Quiroga et al., 2005)

# Amygdala

Amygdala je klíčovou strukturou pro strachovou paměť. Klasickým příkladem tohoto typu učení je strachové podmiňování:

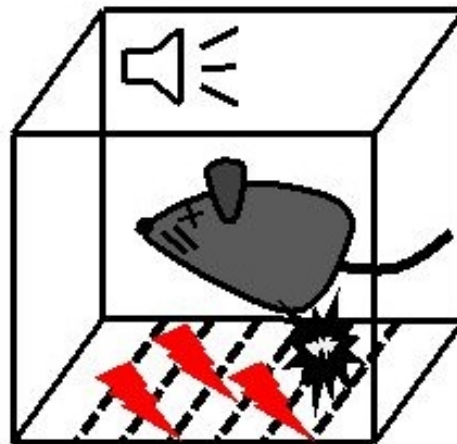
## Strachové podmiňování

pre-trénink



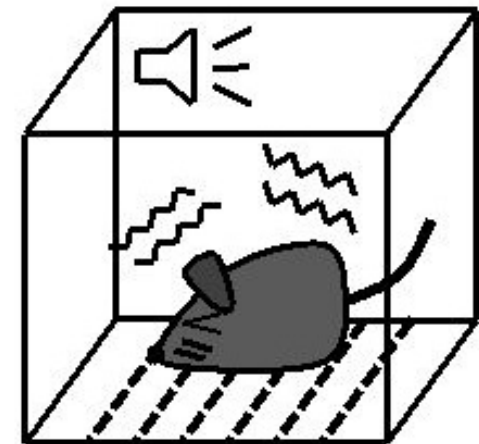
Aplikován je neutrální stimul – tón, na který zvíře nereaguje.

trénink



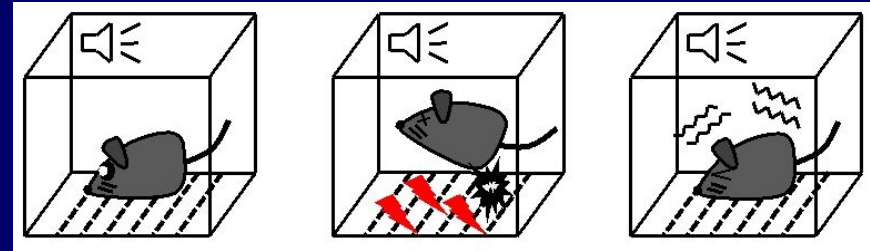
Aplikován je neutrální stimul – tón, který je následován přirozeně negativním stimulem – elektrickým šokem (nepodmíněný stimul).

test

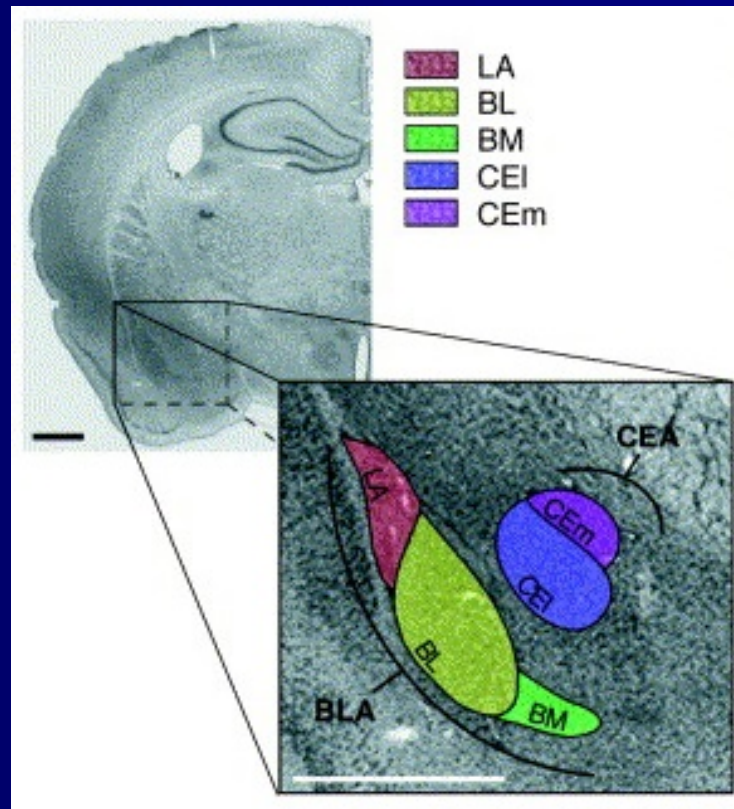


Původně neutrální stimul – tón, se asocioval s nebezpečím navozeným elektrickým šokem a stal se tak podmíněným stimulem. Tón samotný vede ke strachové reakci.

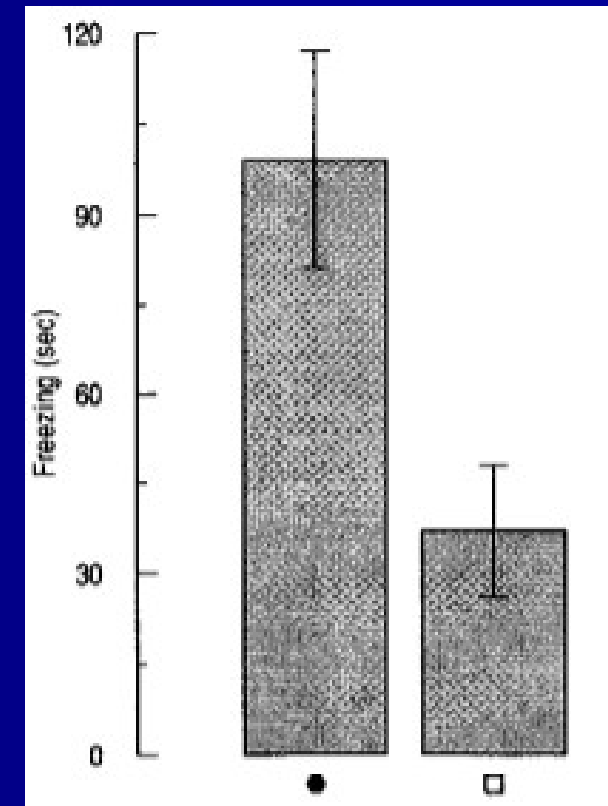
# Amygdala



**Strachové podmiňování – klíčová role laterálního jádra amygdaly. Při jeho nefunkčnosti zvíře nereaguje strachovou odpovědí na podmíněný stimul.**



(LeDoux et al., 1990)



kontrola léze LA



# Amygdala a hipokampus – kontextuální strachové podmiňování

Kontextuální strachové podmiňování – strachová reakce na nebezpečný kontext, to jest nebezpečné prostředí.

## TRAINING



- Animal is placed in novel context
- Hears a tone
- Receives foot shock

## CONTEXTUAL TEST



- Animal is returned to same context
- Test for freezing behavior

## CUED TEST

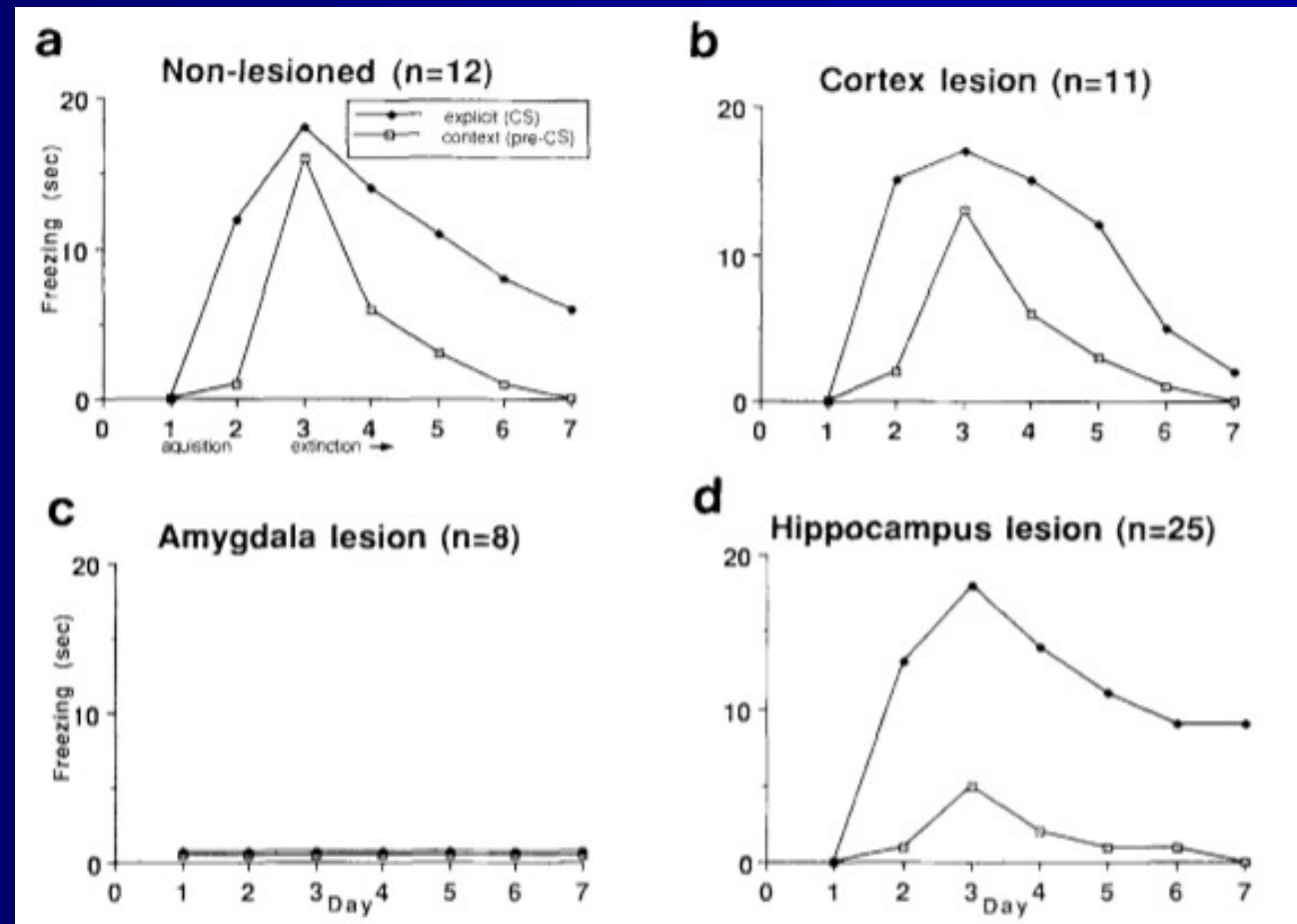


- Animal is placed in modified context
- Hears a tone
- Test for freezing behavior

# Kontextuální strachové podmiňování je závislé na hipokampu

V následujícím pokusu byli potkani během prvních dvou dnů šokováni v určitém prostředí (kontextu) po zaznění tónu (podmíněný stimul). Během dalších dnů (3-7) proběhlo testování strachové reakce na tón (černé značky) a kontext (bílé značky). Pokus probíhal u čtyř skupin potkanů – 1) intaktní, 2) léze mozkové kůry, 3) léze hipokampu, 4) léze amygdaly.

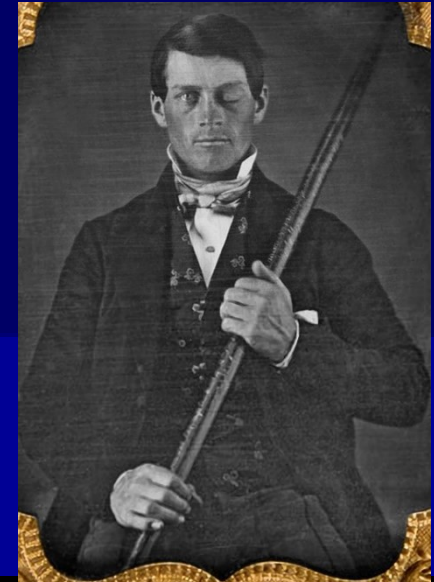
Výsledky ukázaly, že amygdala je potřebná pro oba typy strachového podmiňování a hipokampus je potřebný jenom pro kontextuální podmiňování.



(Phillips, LeDoux,  
1992)

# Prefrontální kůra

- Phineas Gage, poškození prefrontální kůry kovovou tyčí při stavbě železnice (1848).
- Dlouhodobá paměť, řeč a motorické funkce zachovány, ale narušení jeho osobnosti – cholerický, netrpělivý, impulzivní, neschopný plánovat
- U dalších pacientů s poškozením prefrontální kůry patrná tendence k chování bez ohledu na dlouhodobé následky, deficity pozornosti, pracovní paměti, neschopnost plánování, perseverace, ale i koprolalie
- Funkce prefrontální kůry je patrně narušena na úrovni neuropřenašečových systémů i u schizofrenie, bipolární poruchy, ADHD a dalších poruch.

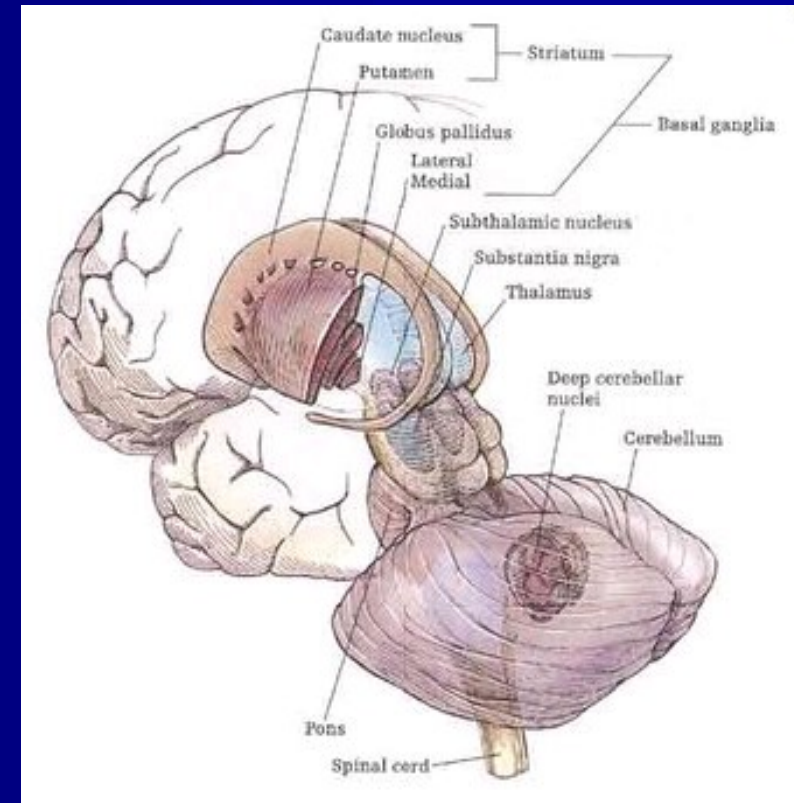


# Bazální ganglia

Striatum dorzální - nc. caudatus + putamen,

Striatum ventrální – nc. accumbens a čichový tuberculus

Bazální ganglia – (striatum, substantia nigra, 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)

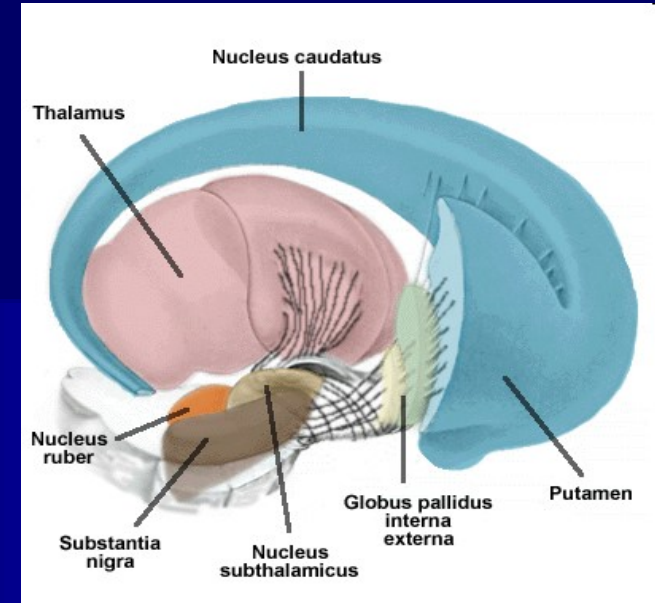
Asociace mezi stimulem a motorickou odpovědí

Bazální ganglia hrají komplexní a integrační roli nejen v motorickém učení, ale v samotném vykonávání motorických 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, gnostické jednotky

## 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