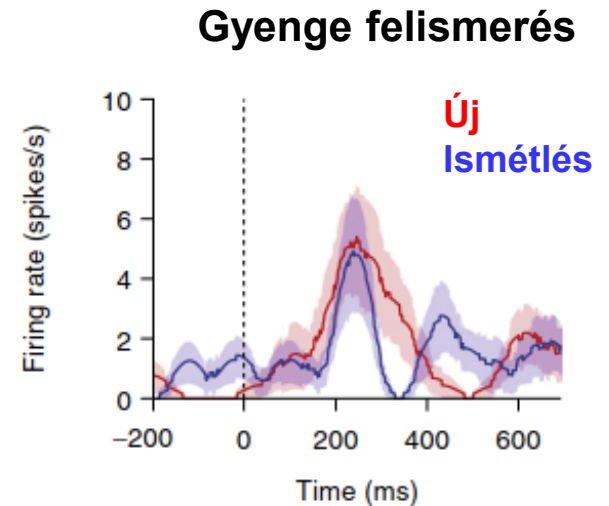
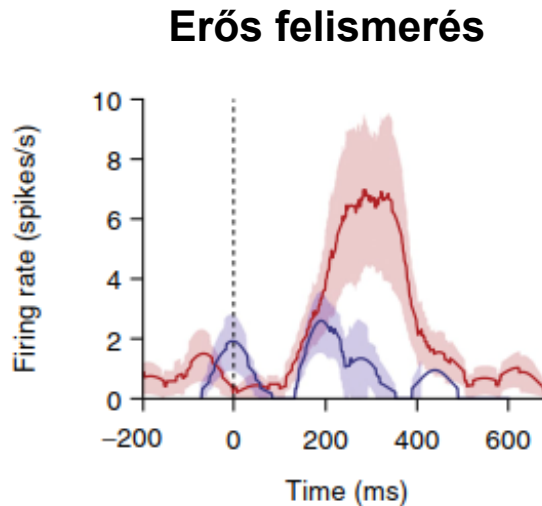
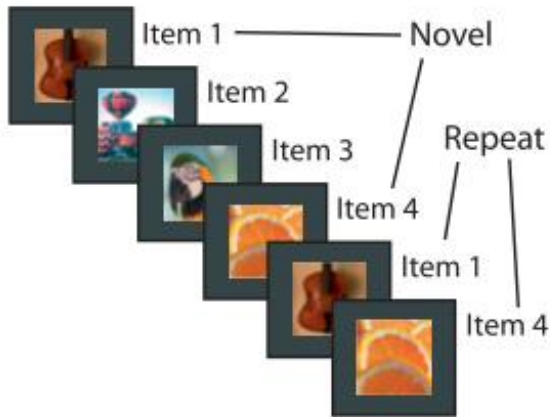
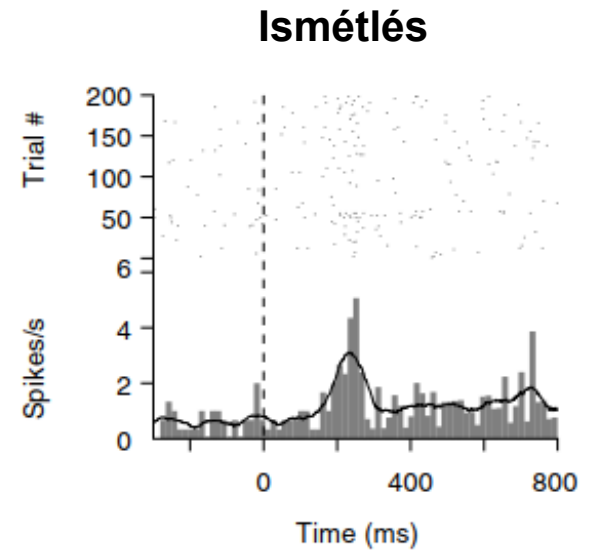
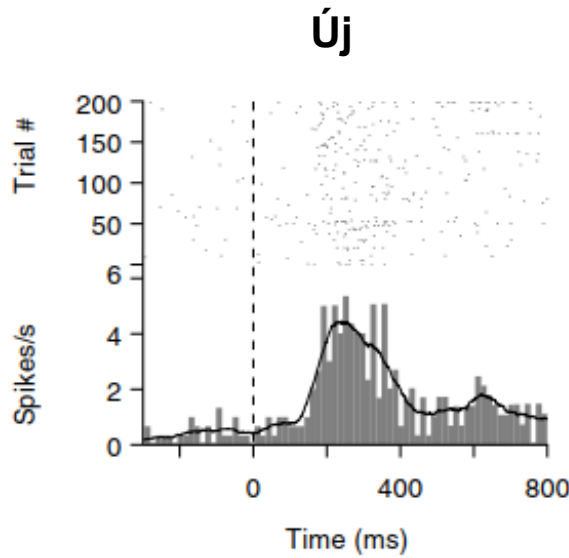
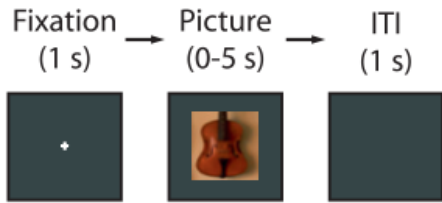


Sejtszintű folyamatok a mediotemporális régióban

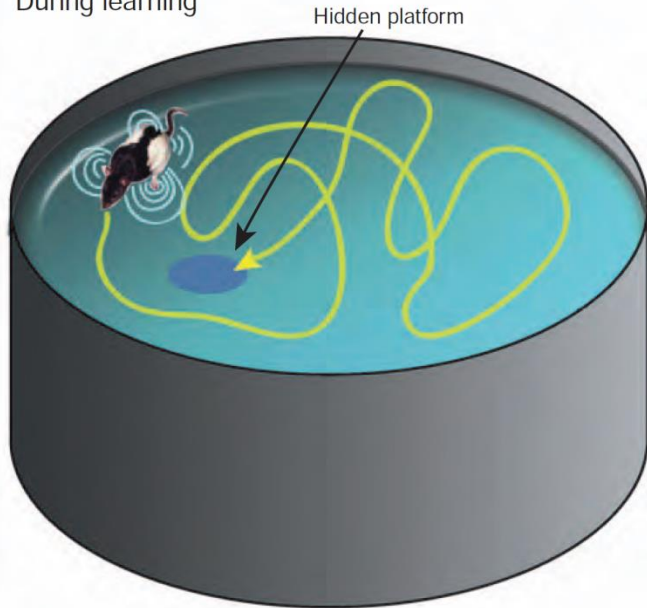
**Kéri Szabolcs
Polner Bertalan**

BME, Budapest, 2018

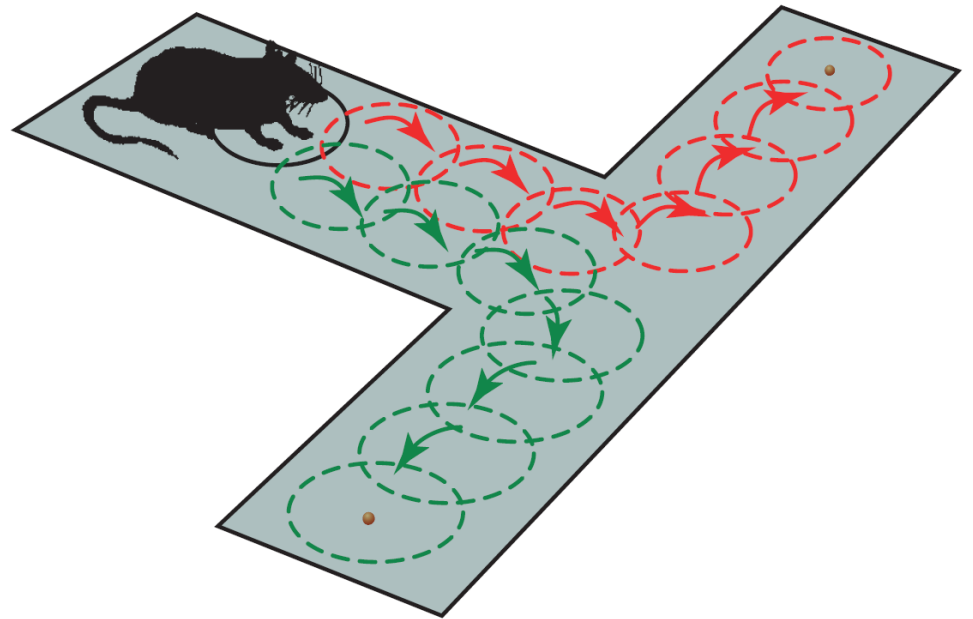
A hippocampus sejtjeinek aktivitása a felismerési emlékezet háttérében?

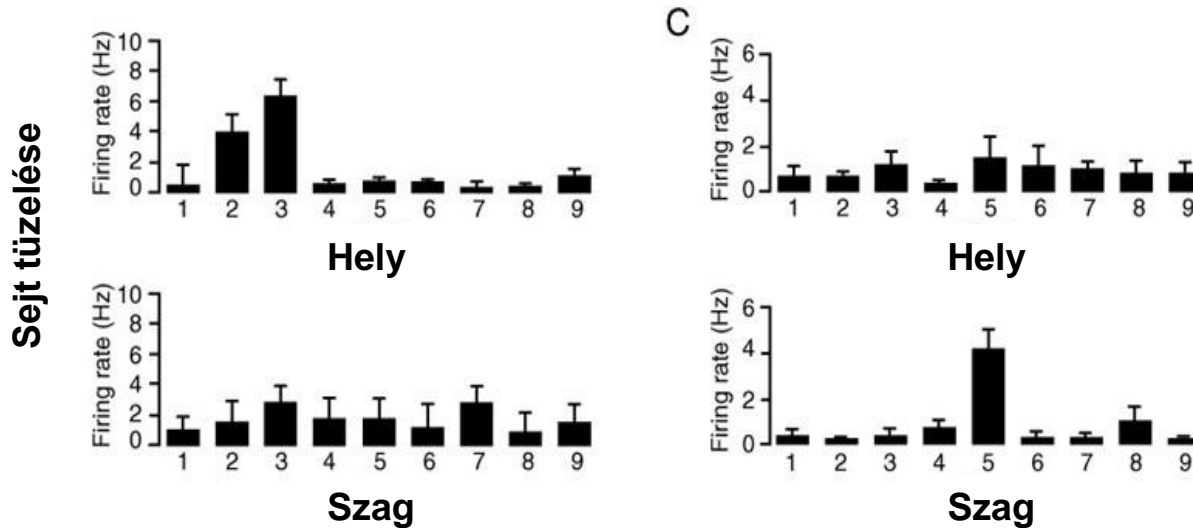
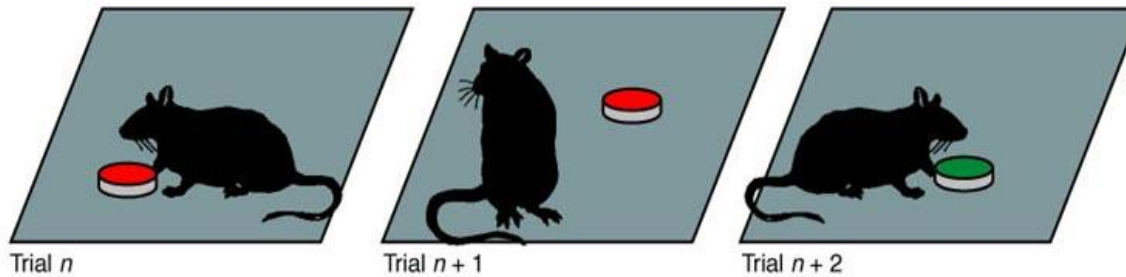


During learning



After learning





„**Hely**” sejtek (**place cells**, hippocampus): a szaganyagot tartalmazó tégely lokalizációját kódolják (aktivitás amikor az állat a tér bizonyos részén van)

„**Rács**” sejtek (**grid cells**, entorhinalis cortex): az állat térbeli helyzetét kódolják, a „hely” sejtekkel ellentétben sok tüzelési mezőjük van (hexagonális rács)

„**Határ**” sejtek (**border cells**, [pre+para]subiculum)

„**Idő**” sejtek (**time cells**): időbeli szekvenciák

„**Felismerő**” sejtek (**recognition cells**): a szaganyag jellegére válaszolnak

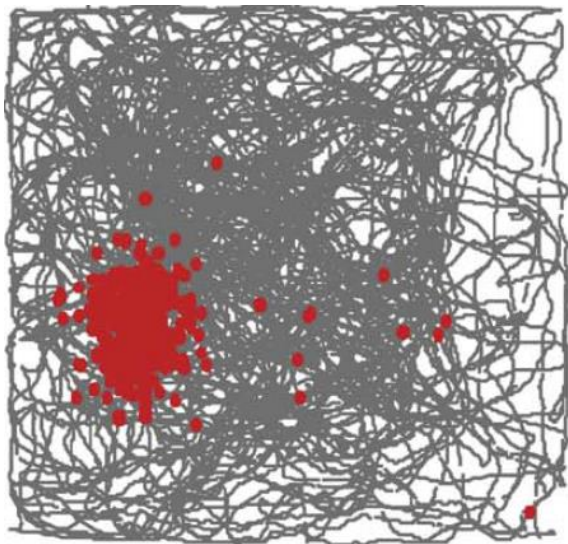
Hippocampal place cells recorded in the Wilson lab at MIT

<https://www.youtube.com/watch?v=lfNVv0A8QvI>

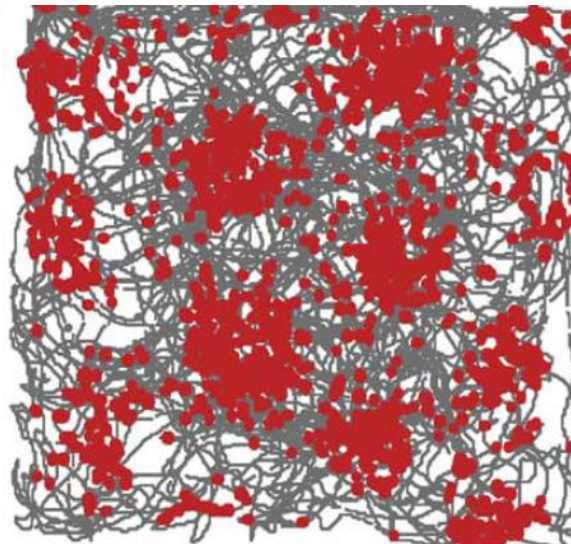
Grid cells (Derdikman)

<https://www.youtube.com/watch?v=i9GiLBXWAHI>

Helysejt



Rácssejt



Szürke vonal: az állat útvonala, piros: a neuronok tüzelése

2014. orvosi Nobel-díj: O'Keefe, MB és EI Moser

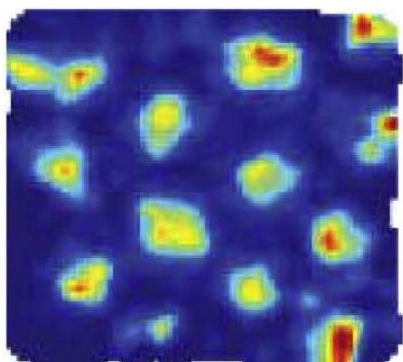


NOBEL LAUREATE LECTURE: GRID CELLS AND
CORTICAL MAPS FOR SPACE

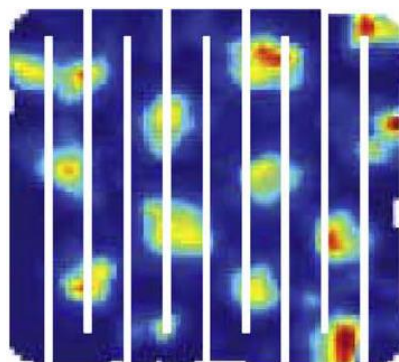
<https://www.youtube.com/watch?v=BEScyWMvSKk>

Edvard and May-Britt Moser: A journey into
entorhinal cortex

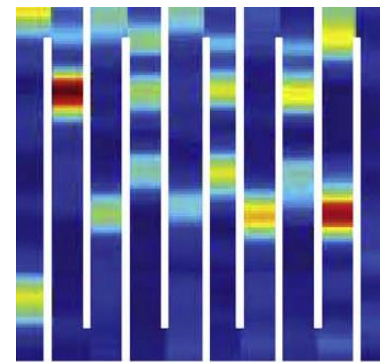
<https://www.youtube.com/watch?v=CguLe5pEpUY>



Rácssejt: szabad környezet

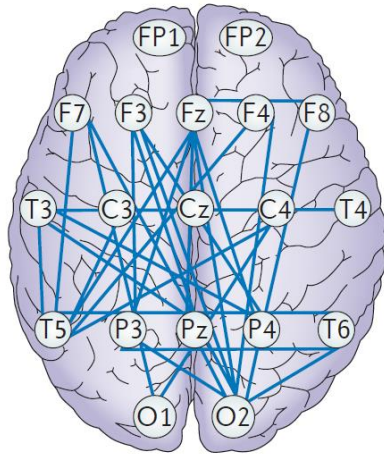


A környezet felosztása
falakkal

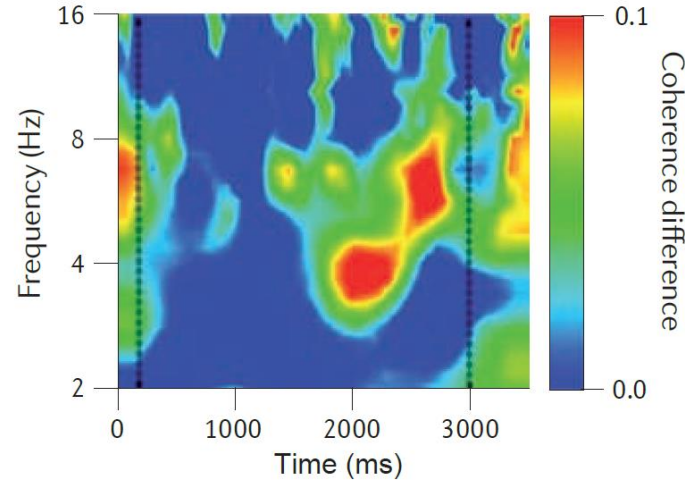


A sejtek aktivitási mintázata
megváltozik

a WM maintenance

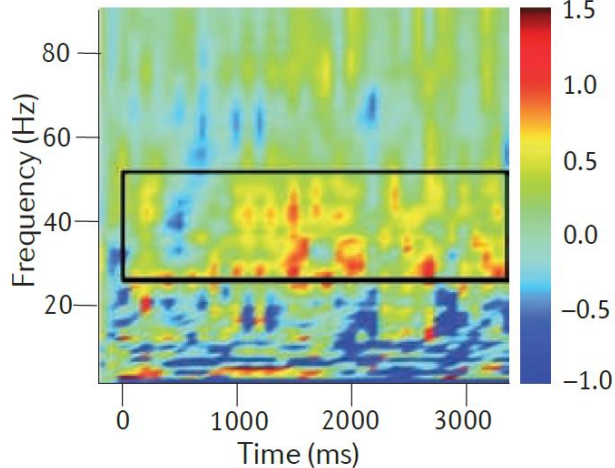


WM load

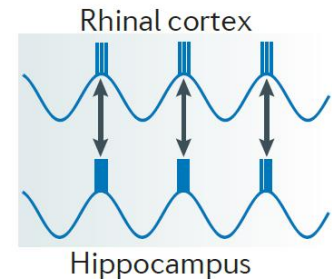
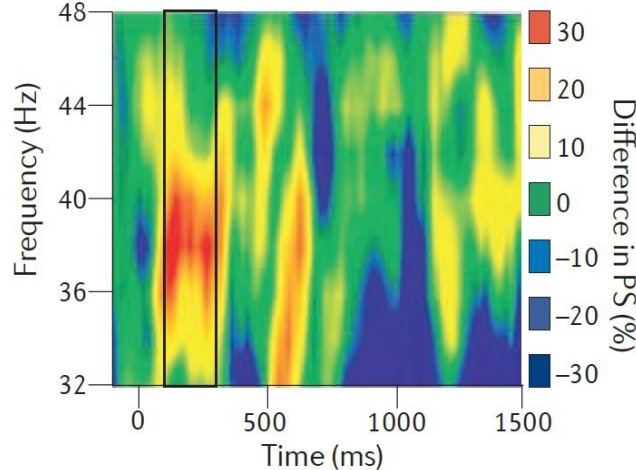


a. Fronto-temporalis theta oszcillációk munkamemória terhelés alatt (EEG)

b WM load

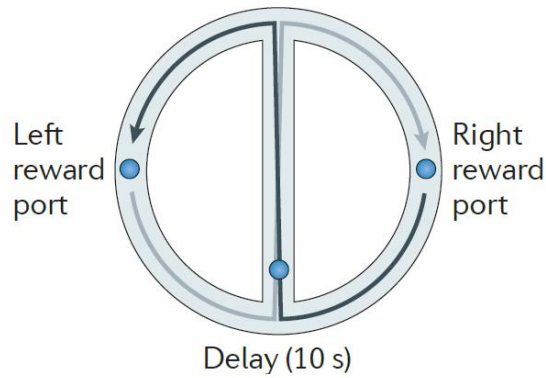


LTM encoding

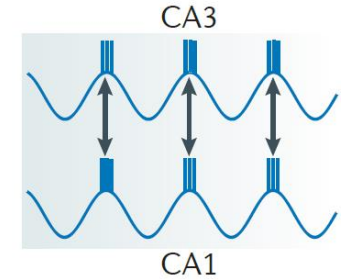
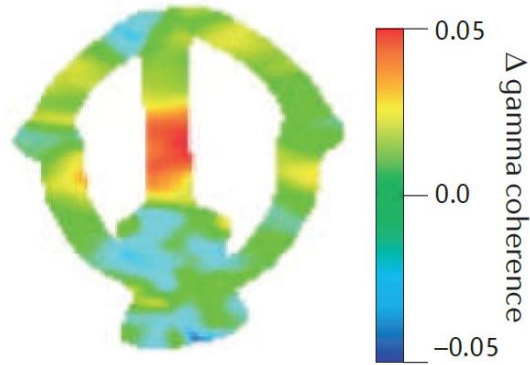


b. Intracranialis regisztrálás: gamma szinkronizáció a rhinalis cortex és a hippocampus között munkamemória terhelés és a hosszútávú memóriába történő átírás alatt

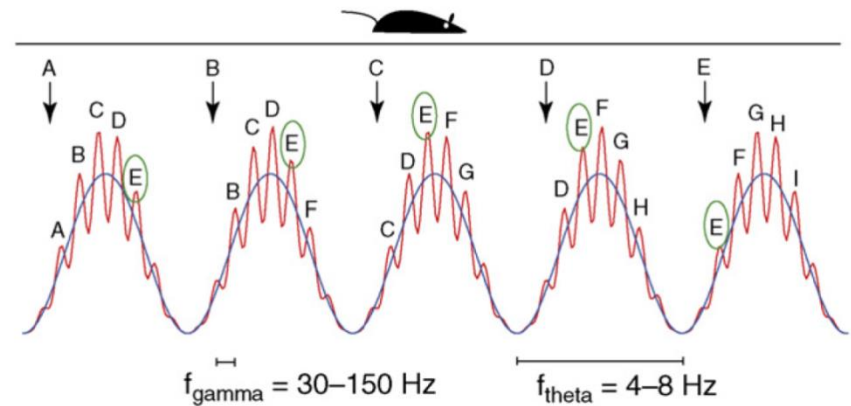
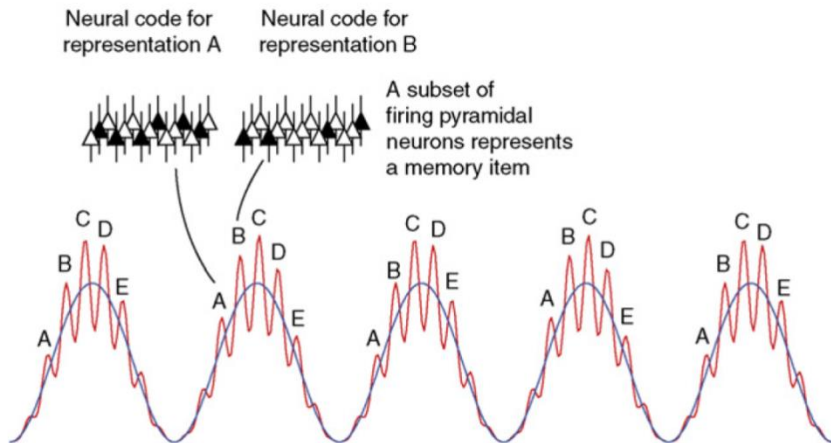
c Rat recordings



Memory retrieval



c. Labirintus-tanulás. Fordulóponton gamma-szinkroizáció CA3-CA1 között.



„Gamma-on-Theta”

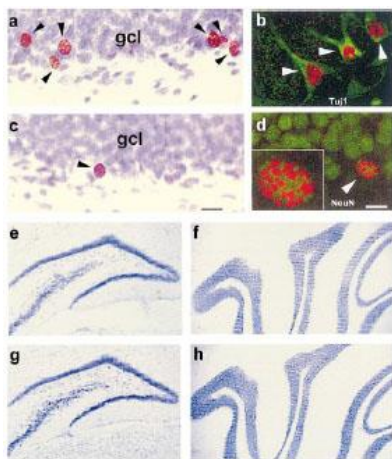
1. **CA3-CA1 Schaffer-féle kollaterálisoknál** hosszútávú potenciáció (glutamát receptorok, long-term potentiation [LTP])

2. **Hebb-féle szinapszisok**: gyakran aktiválódó kapcsolatok megerősödése (receptorszintű és morfológiai változások, pl. dendrittüskék számának növekedése)

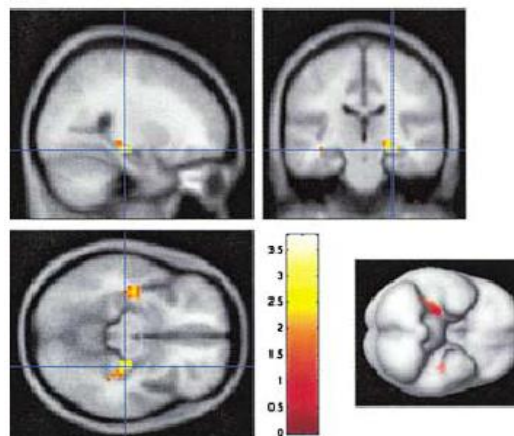
3. Agyi eredetű növekedési faktor (Brain-Derived Neurotrophic Factor [**BDNF**])

4. Gyrus dentatus **granularis sejtjeinek** osztódása

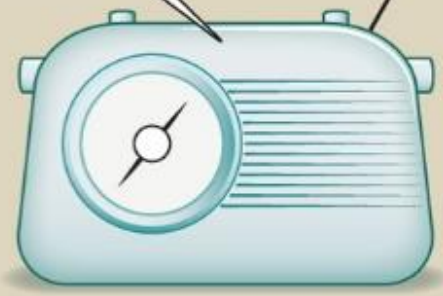
Sejtosztódás (g. dentatus)



BDNF genetikai variánsainak hatása a hippocampus aktivitására



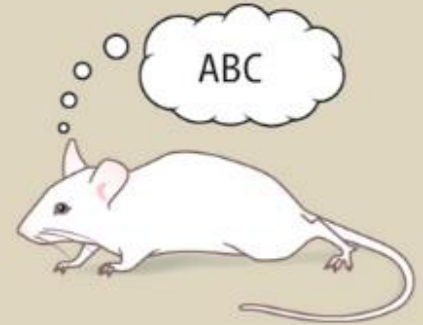
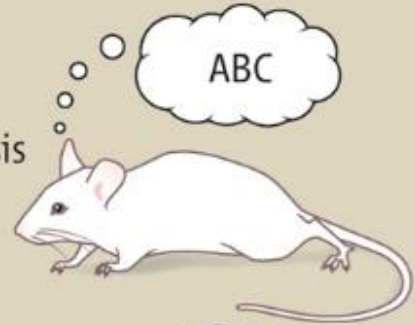
ABCDEFGHIJ
KLMNOPQ



Learning

Retention

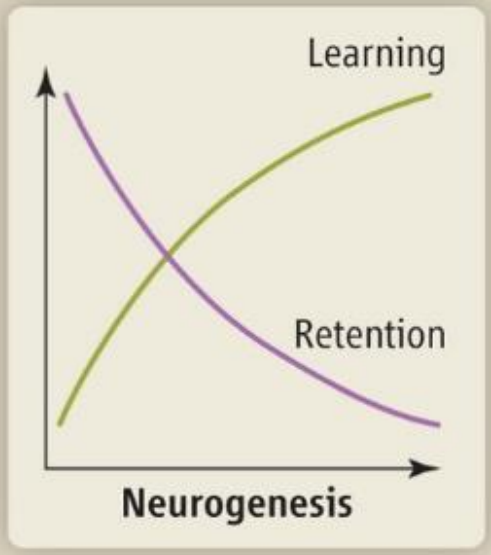
Too little neurogenesis



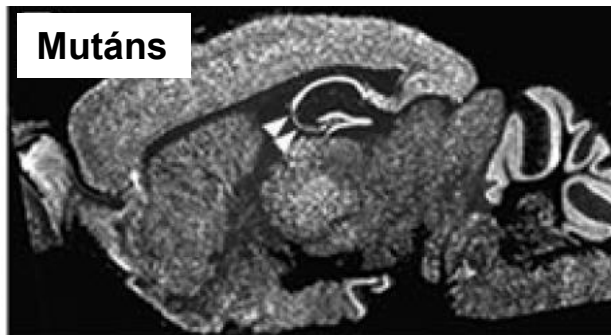
Too much neurogenesis



"Trade-off" neurogenesis

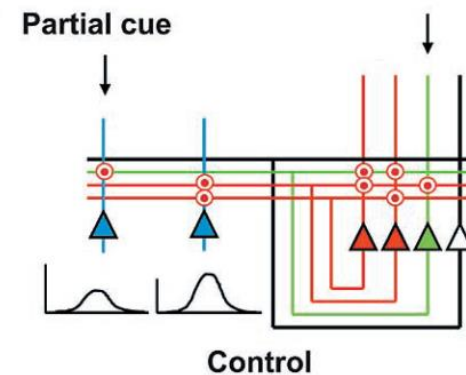
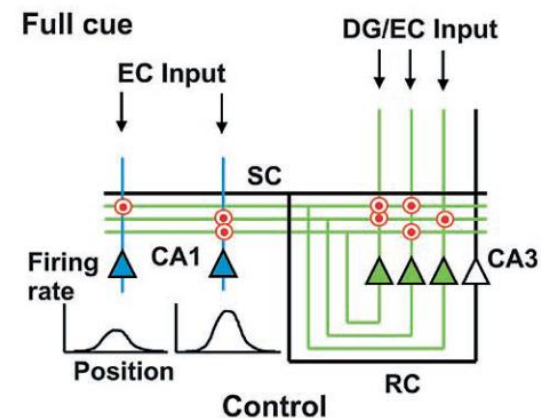
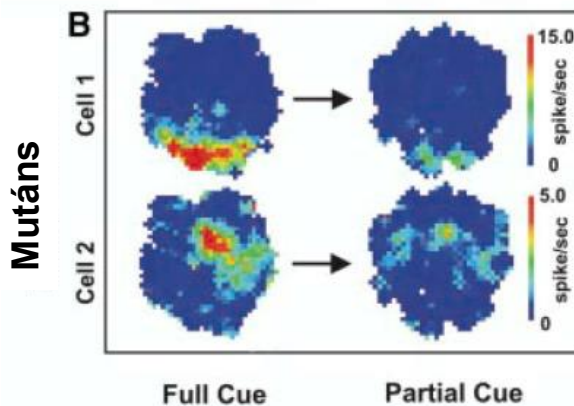
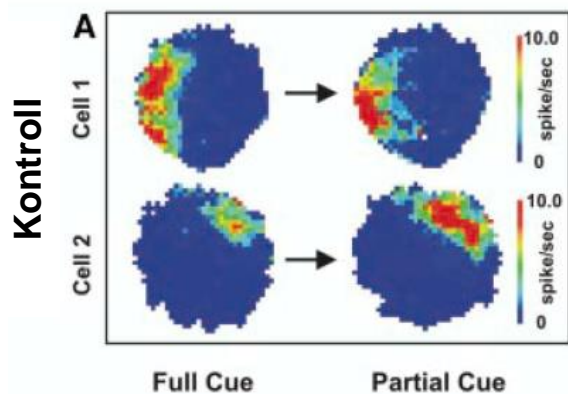
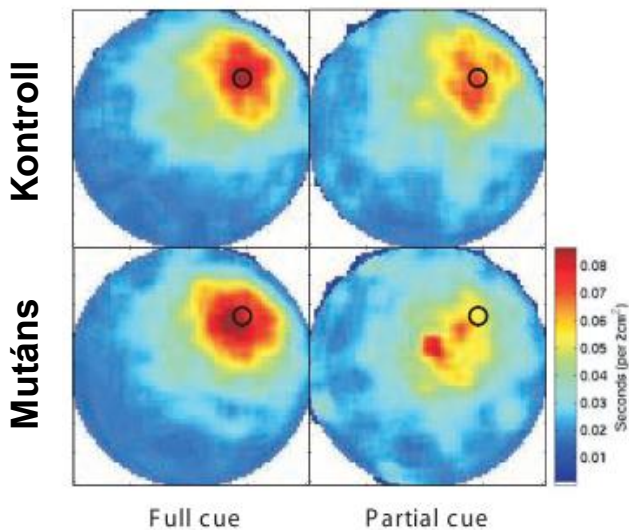


A CA3 sejtek szerepe a mintázatkiegészítésben

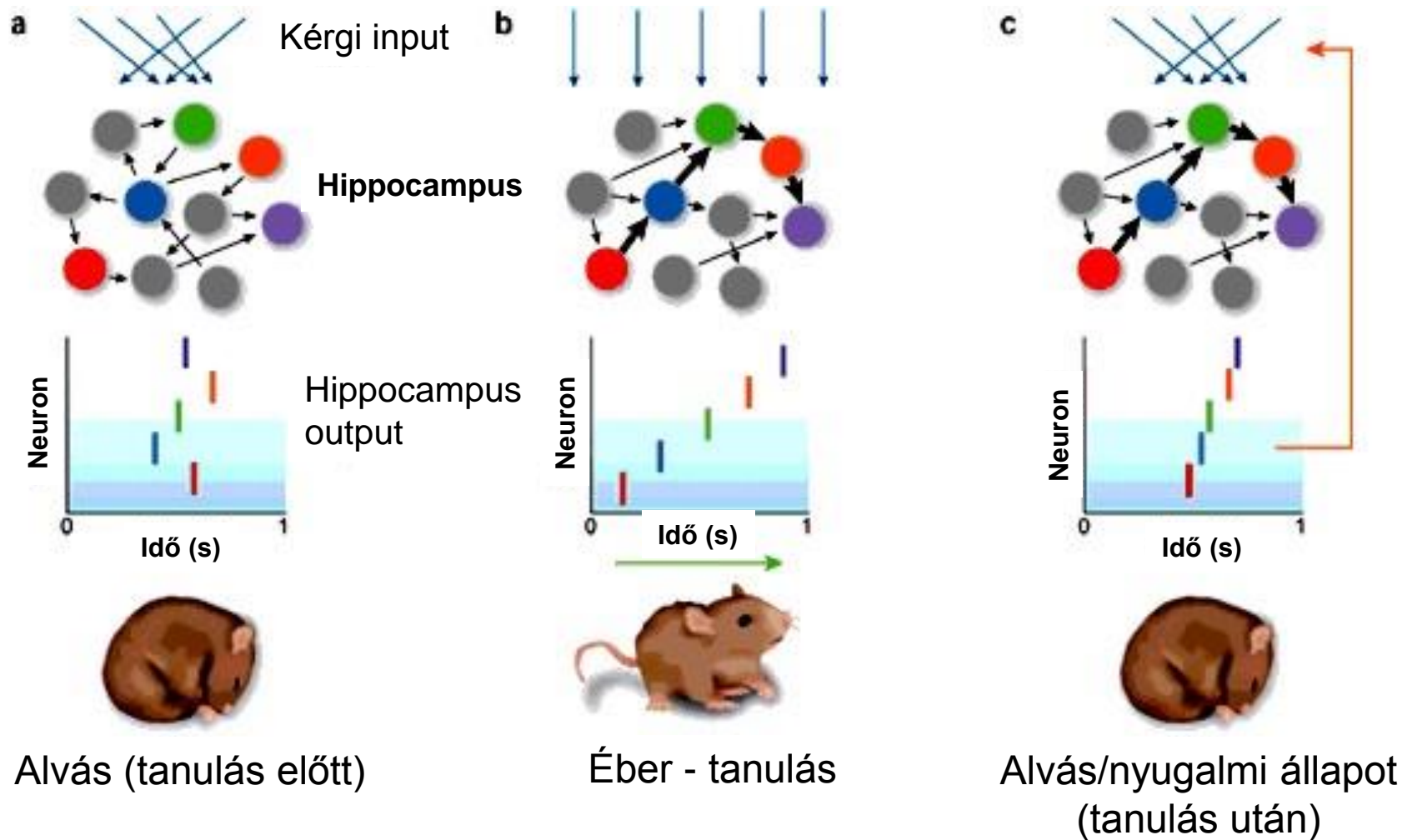


NMDA receptorgén törlése a CA3-ban

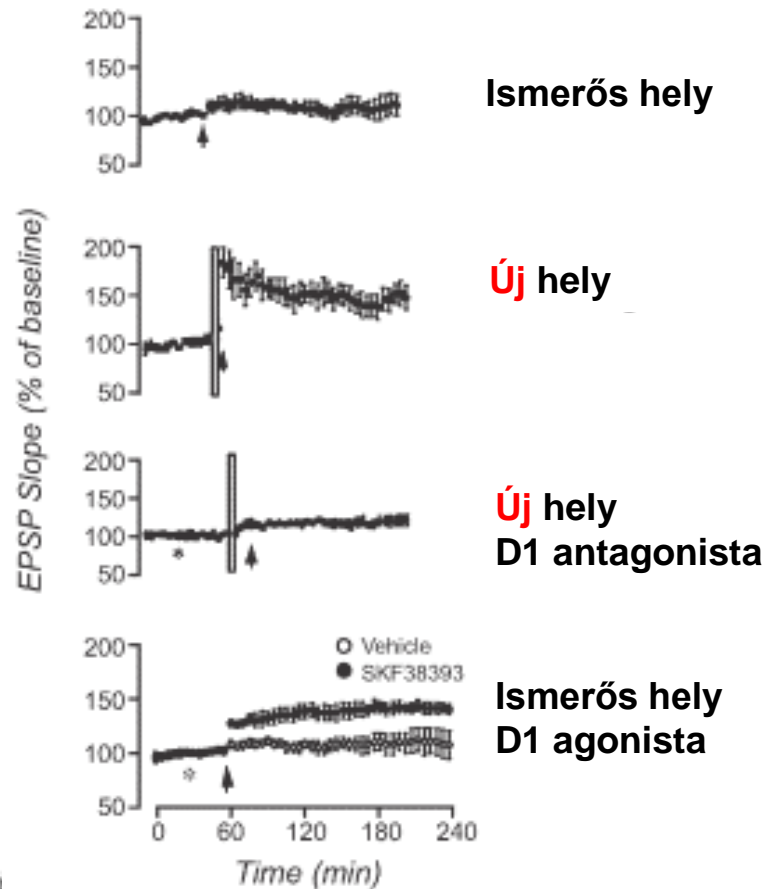
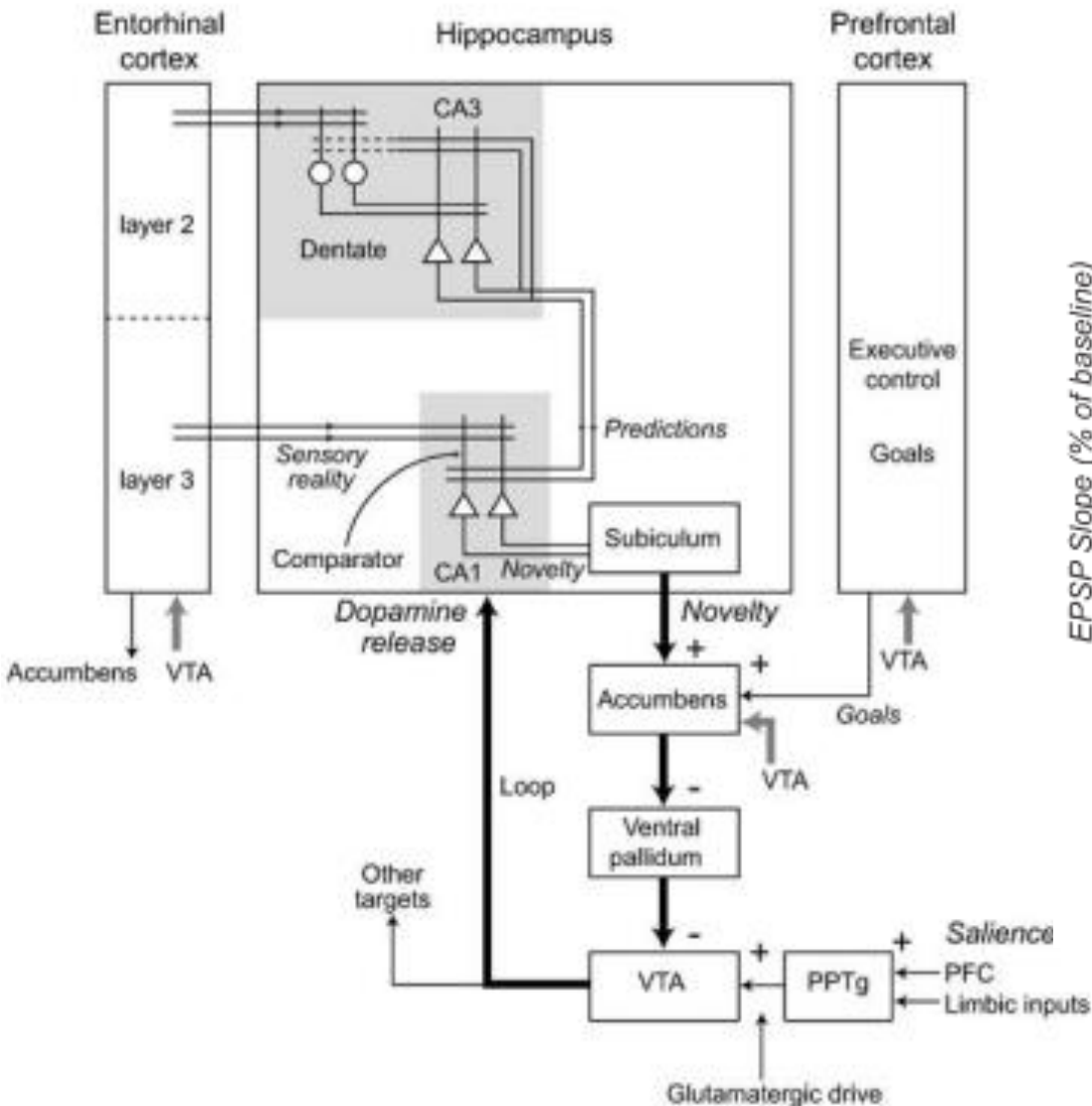
CA3 LTP szinte teljesen megszűnik



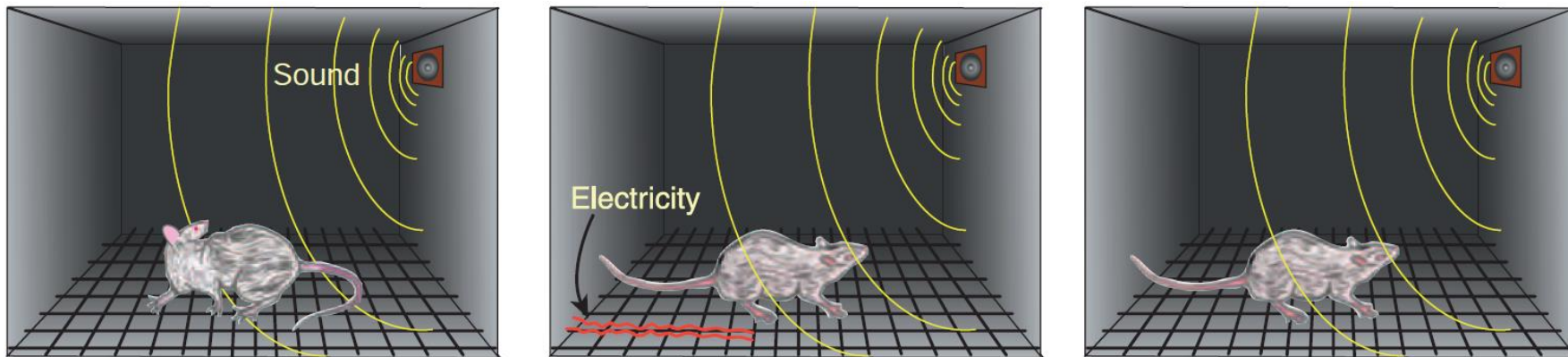
Hippocampus – neocortex „replay” alvás alatt: konszolidáció



Az újdonság a dopamin által fokozza a hosszútávú potenciációt (LTP) a hippocampus CA1 alrégiójában

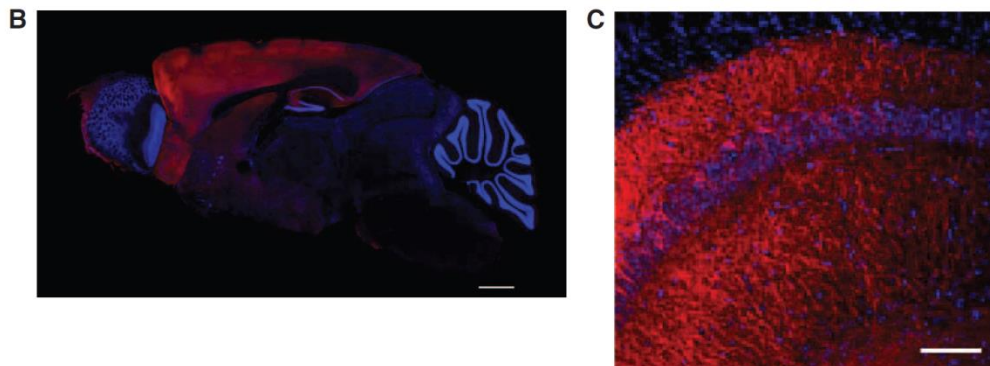


Hogyan ültessünk be nem valóságos emlékeket?



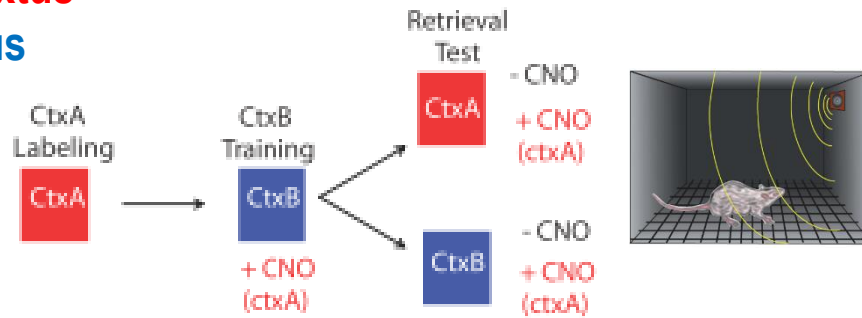
Kontextus „A”: semleges – hippocampus neuronpopulációja kódolja a téri lokalizációt

Kontextus „B”: fájdalmas inger + mesterségesen aktiváljuk a semleges „A” kontextus neuronjait (genetikai manipuláció után) = hibridreprezentáció alakul ki

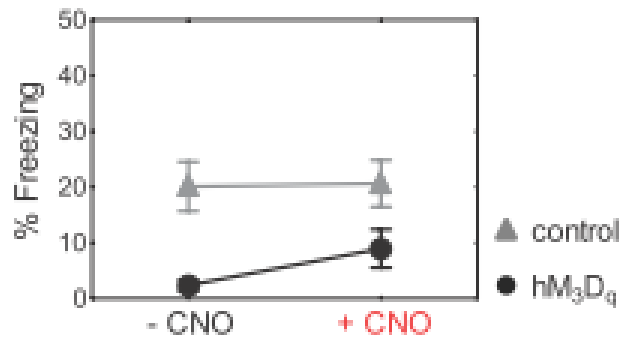


Semleges kontextus

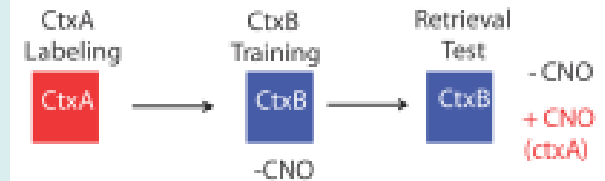
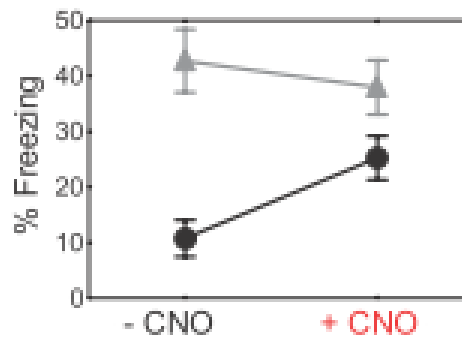
Félelmi kontextus



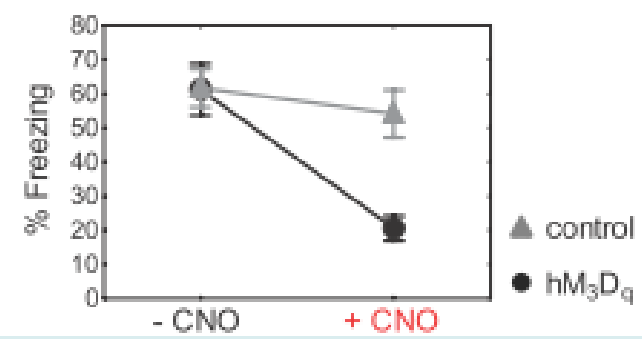
Teszt 24 órával később



Teszt 24 órával később



Teszt 24 órával később



„A” + „B” kontextus

hibridreprezentációjához kapcsolódik a félelmi válasz

+ CNO: genetikailag módosított egérben „A” kontextus neuronjainak mesterséges aktiválása

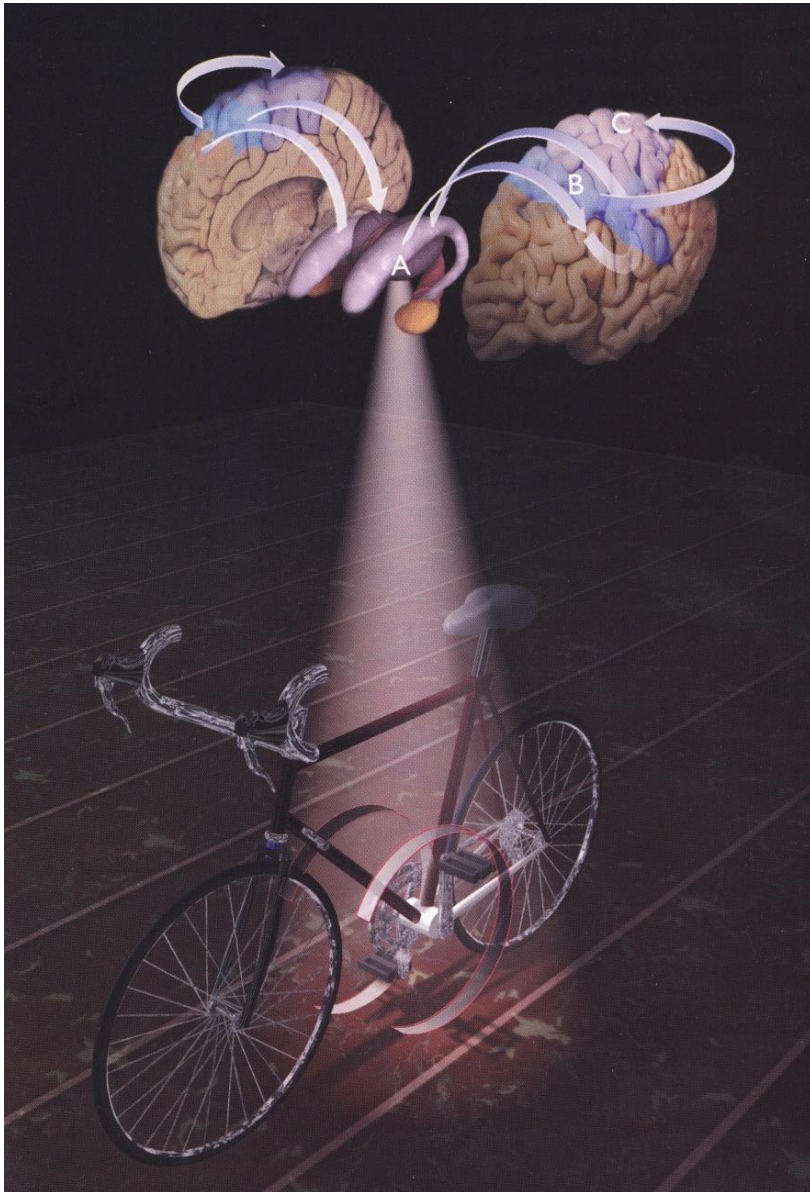
hM₃D_q: genetikailag módosított egér

Csak a félelmi kontextushoz kapcsoljuk a félelmi választ: a hibridreprezentáció aktiválása eltünteti a félelmi reakciót!

Részösszefoglalás II/5.

- **Hippocampus:** komplex sejtszintű téri-időbeli kód („hely”/„rács” és „idő” sejtek)
- **Információáramlás:** időbeli összerendeződés az entorhinalis – CA3 – CA1 úton
- Lassú (**theta**) és gyors (**gamma**) oszcillációk – szenzoros kódolás, bevésés, „replay” konszolidáció
- G. dentatus **neurogenesis** (BDNF) – mintázat-különválasztás
- Mesterséges emléknymok kialakítása

III. Procedurális/készség tanulás

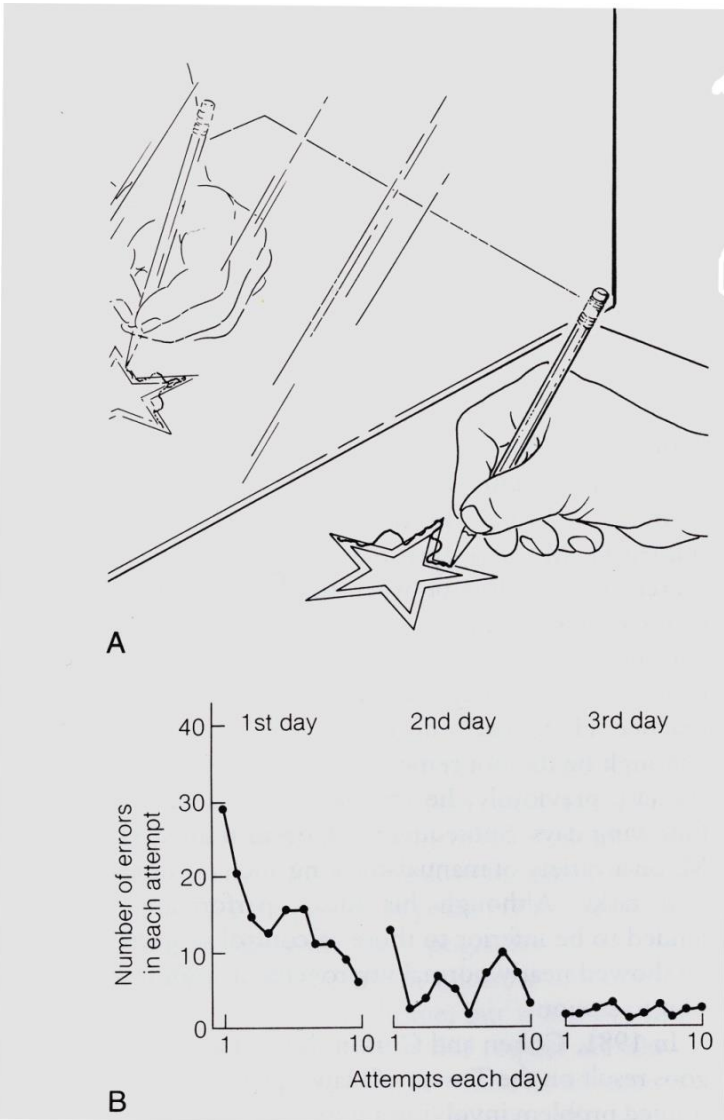


Procedurális tanulás:

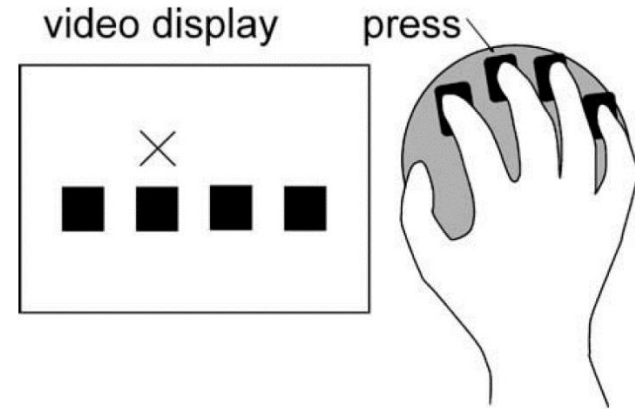
Motoros, perceptuális és kognitív készségek:

- lassú, fokozatos gyakorlás
- tudatosság nem szükséges
- ingerek asszociációja jutalommal vagy büntetéssel (feedback)
- basalis ganglionok, cerebellum, szenzoros és motoros cortex

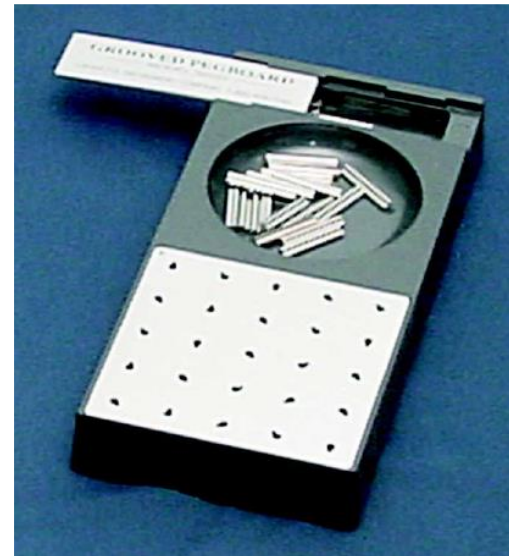
(A) Tükörrajzolósi teszt



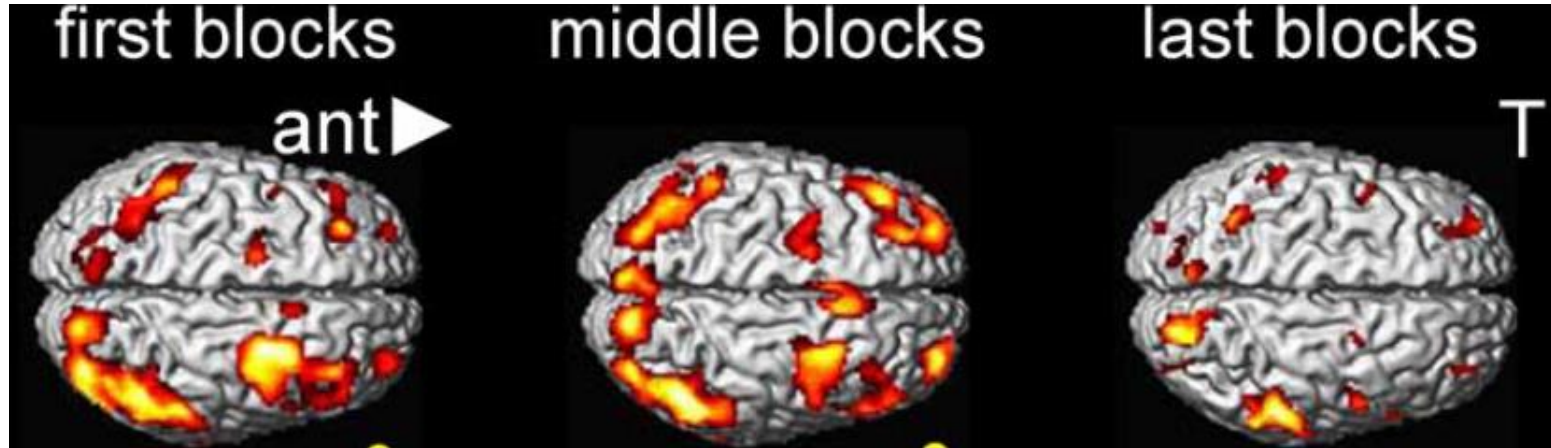
(B) Sorozatos reakcióidő feladat



(C) Lyukas tábla („pegboard”)



„Automatizálódási” folyamat motoros tanulás alatt (sorozatos reakcióidő)

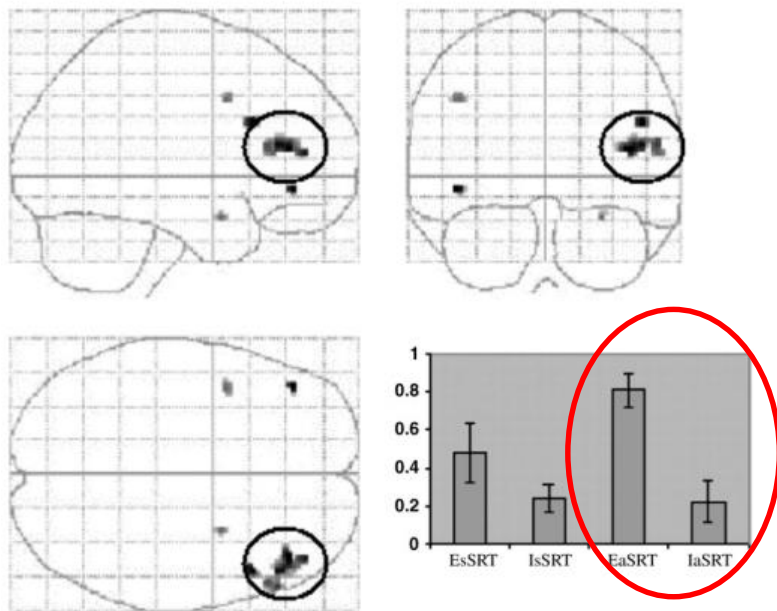


- Kezdeti executiv terhelés
- Az „automatizáció” nem függ a feladat explicit vs. implicit jellegétől
- A hippocampus implicit kondícióban is aktiválódhat (perceptuális komponens)

Top-down figyelem és készségtanulás interakciója

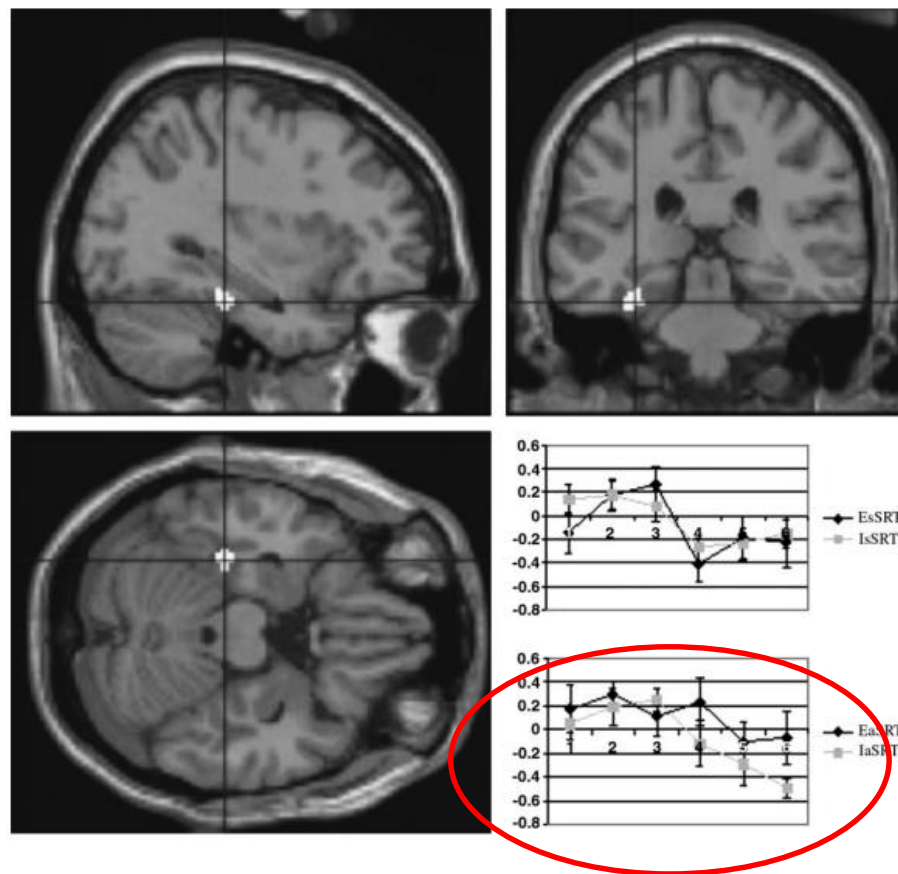
Explicit instrukció hatására:

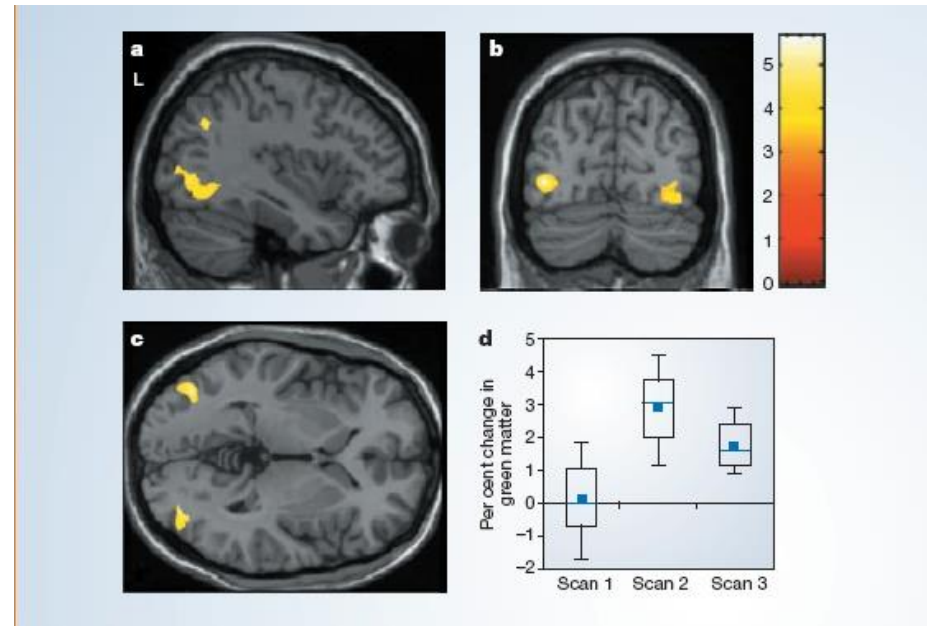
- készségtanulás romlik, de tudatosan a szabály
- magasabb aktivitás a jobb prefrontalis kéregben
- bal MTL kevésbé deaktíválódik tanulás alatt



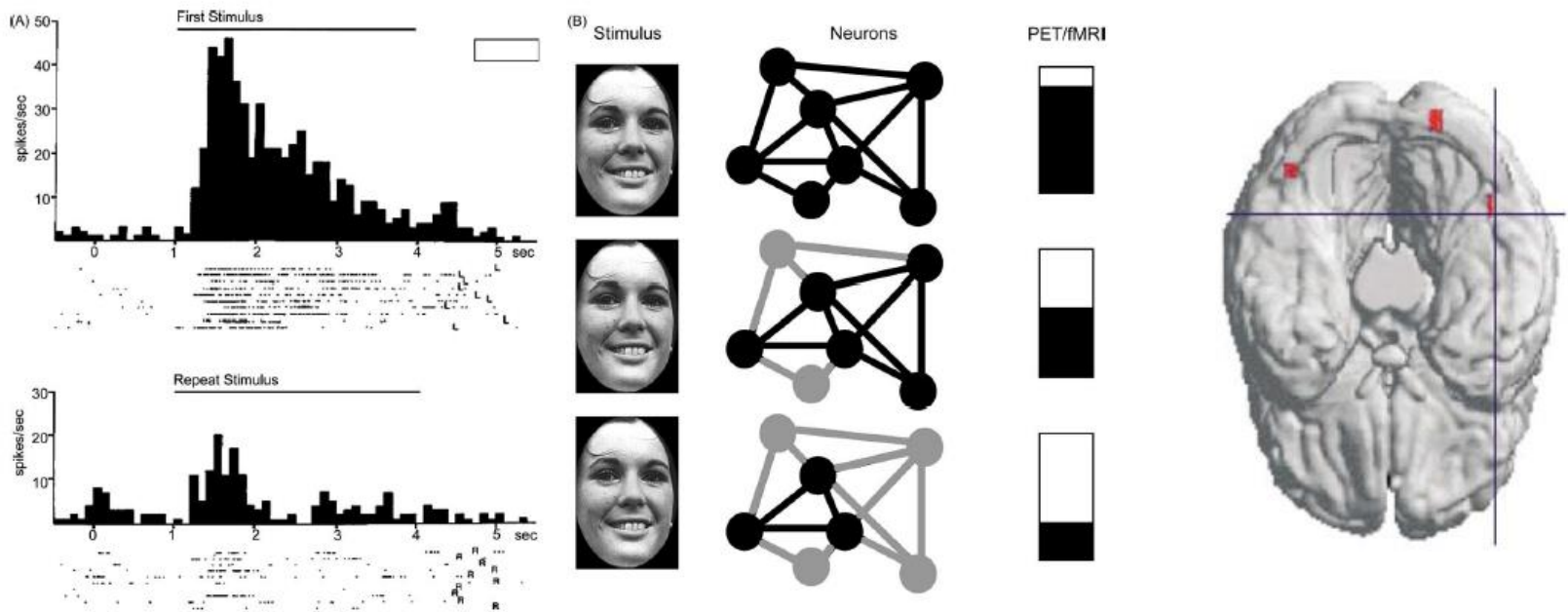
Implicit: reagálj gyorsan és pontosan! (IaSRT)

Explicit: keresd a szabályosságot! (EaSRT)





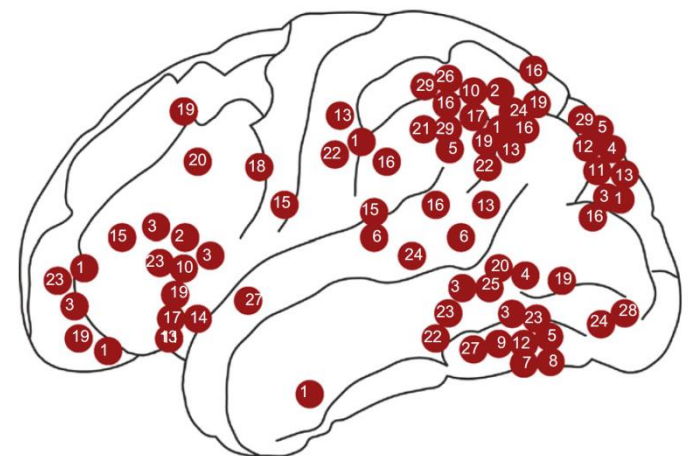
Szenzoros-motoros tanulás: a mozgásérzékelésben és a vizuo-motoros koordinációban résztvevő cortex volumenének növekedése



Priming (előfeszítés): fokozatosan csökkenő aktivitás az inger ismétlődése során
ismétlés – felesleges neuronok elcsendesedése, „kiszzelektálódása”
(„repetition suppression” fMRI kísérletekben gyakori!)



Ismétléses facilitáció – fokozódó aktivitás
(prediktív kódolás, figyelem, explicit „kontamináció”,
új hálózat létrejötte)

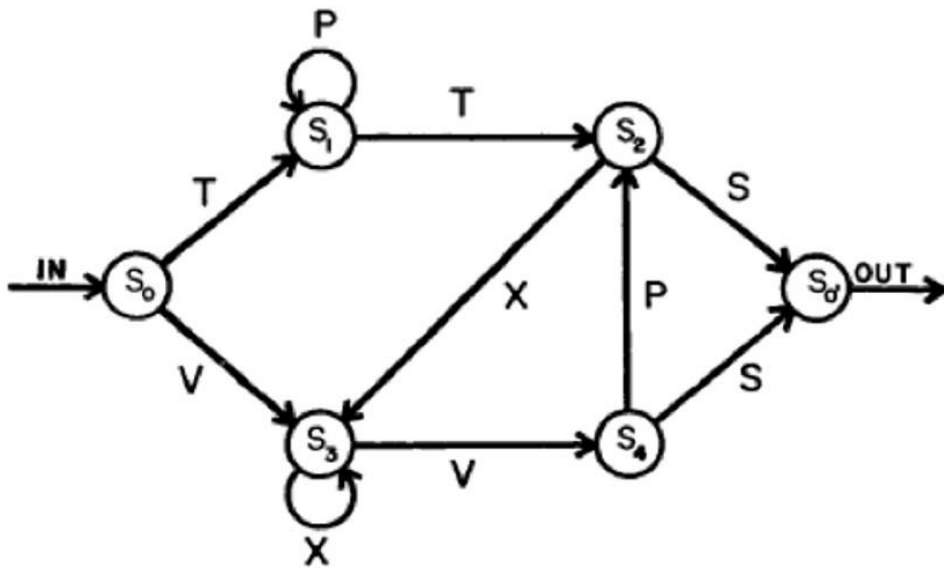


Részösszefoglalás III/1.

- Szenzoros-motoros tanulás: **pre/supplementer motoros areák** – vizuospatialis területek – basalis ganglionok
- Executiv komponens, implicit, explicit, „automatizáció”
- Hosszútávú strukturális plaszticitás
- Perceptuális ismétléses **priming**: modalitás-specifikus areák
- Ismétléses szupresszió vs. facilitáció

KÉRDÉS: Lehetséges-e magasabb szintű kognitív funkciókat „procedurális” módon elsajátítani?

Kognitív készségek tanulása 1: mesterséges nyelvtan („artificial grammar learning”)

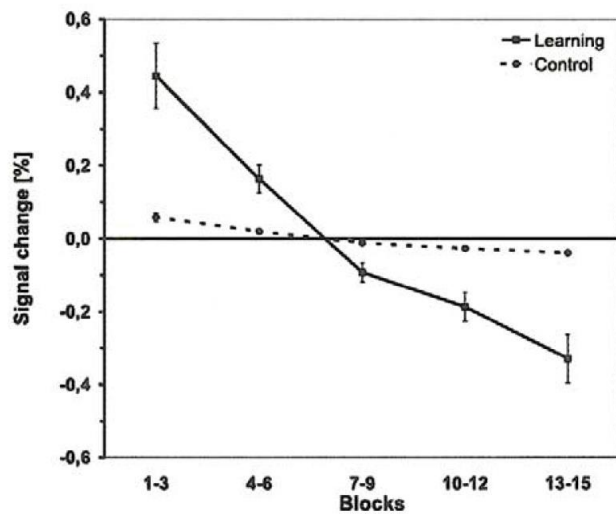
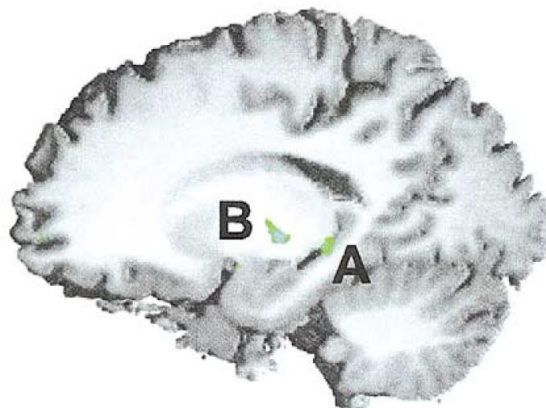


AMNESIA: az absztrakt szabály **implicit** „kivonása” a példákból megtörténik?

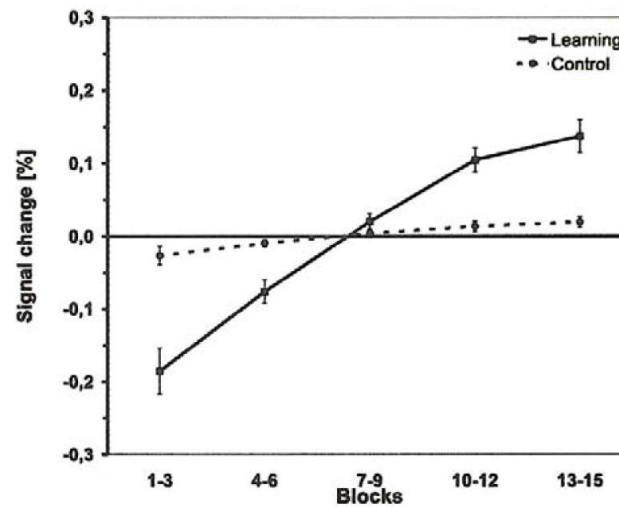
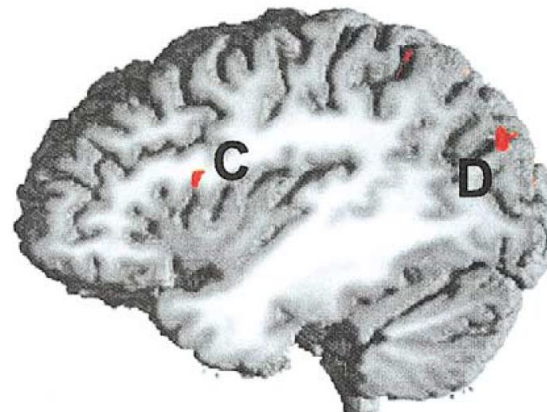
Hippocampustól független?
Basalis ganglion sem kell?

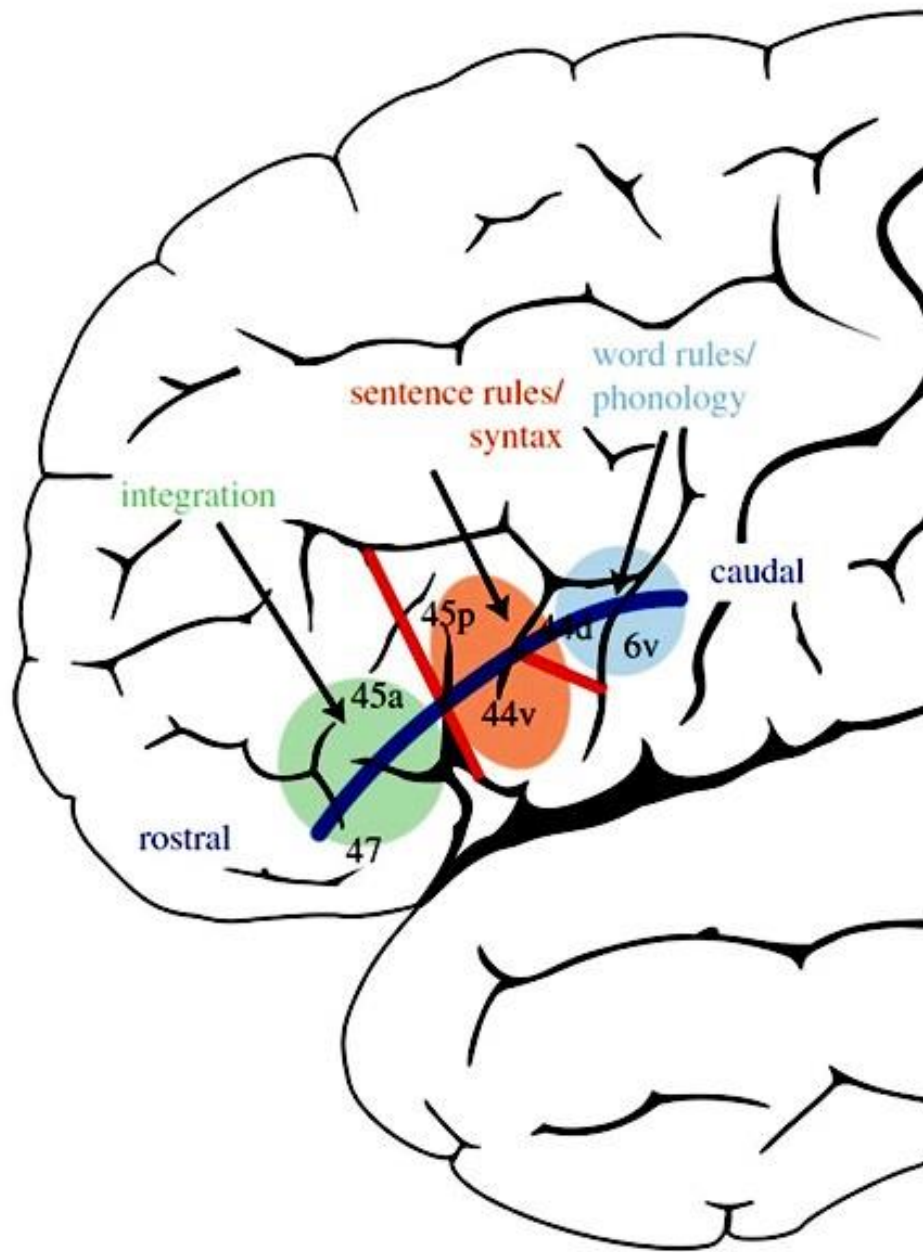
Tágabb jelentőség és alkalmazás: **Formal Language Theory (FLT)**

Aktivitáscsökkenés a hippocampusban (A)



Aktivitásnövekedés az inf. frontális (C) és a med. occipitalis (D) régióban





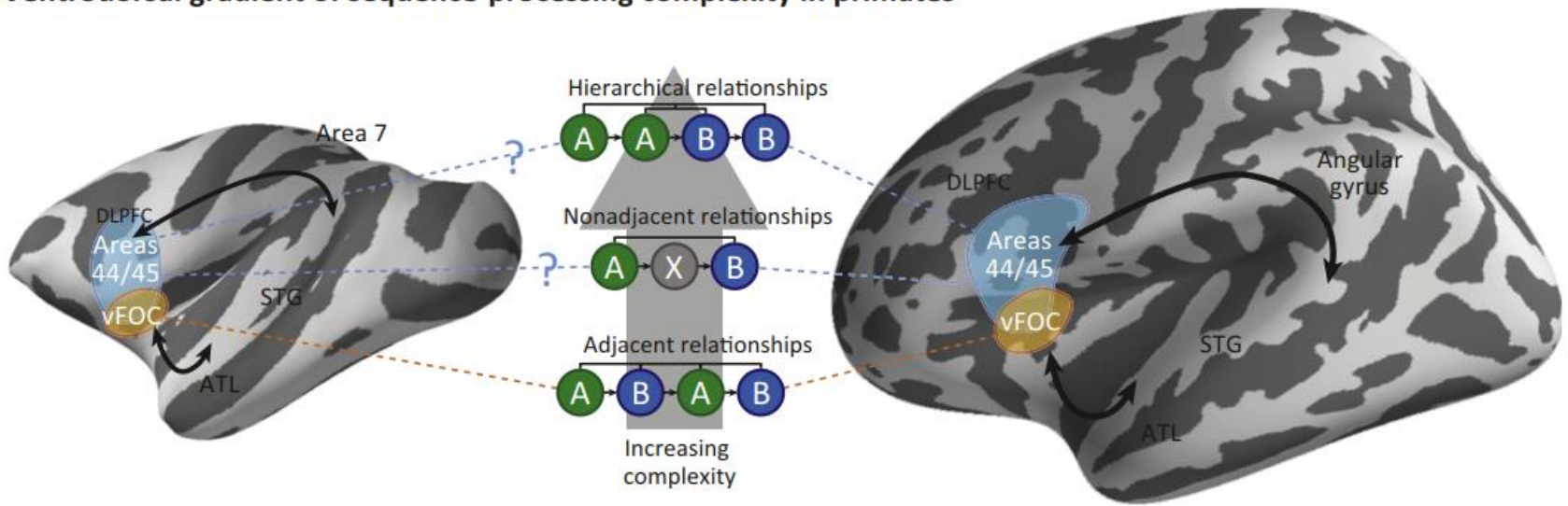
Bal inferior frontalis gyrus (Broca-area környéke):

Absztrakt szabályok implicit kivonása? – nemcsak betűk, hanem vizuális formák esetében is (nem nyelvi szimbólumok)

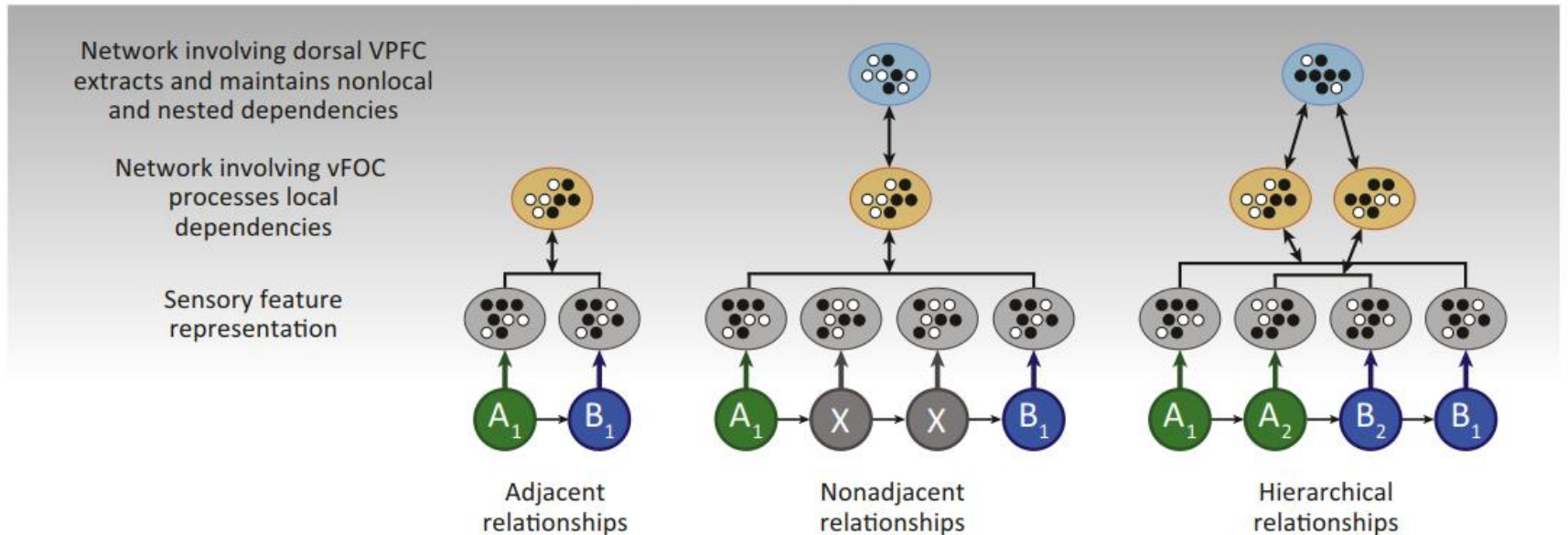
Strukturált szekvenciák feldolgozása

Rostro-caudalis absztrakciós grádiens hipotézis

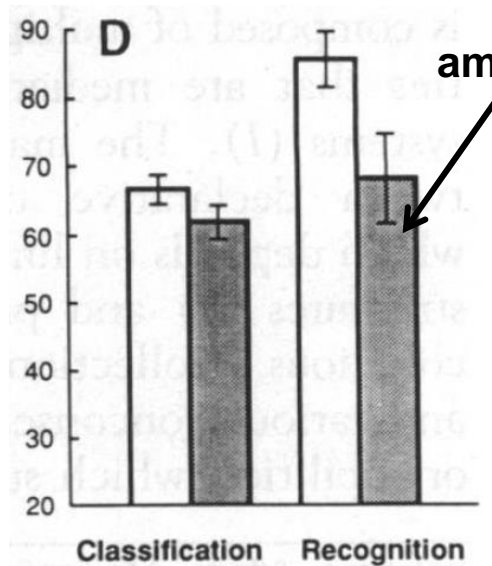
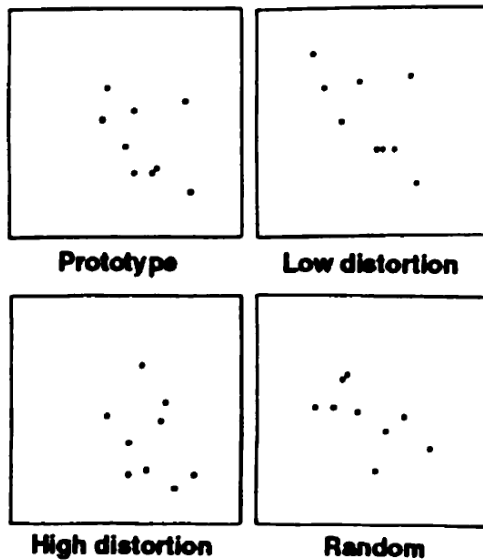
(A) Ventrodorsal gradient of sequence-processing complexity in primates



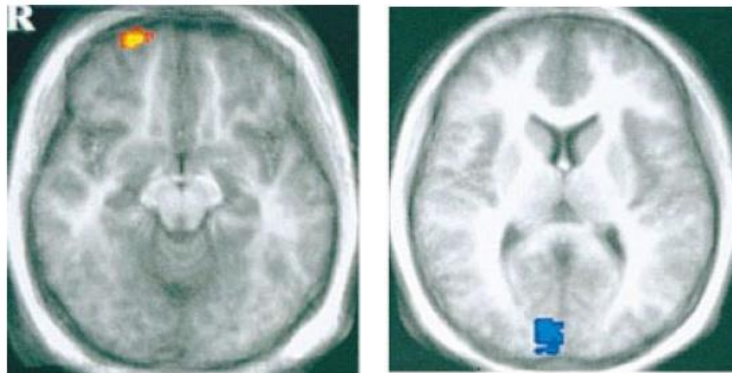
(B) Combinatorial codes in frontal networks support sequence-processing



Kognitív készségek tanulása 2: kategóriatanulás prototípus „kivonásával”



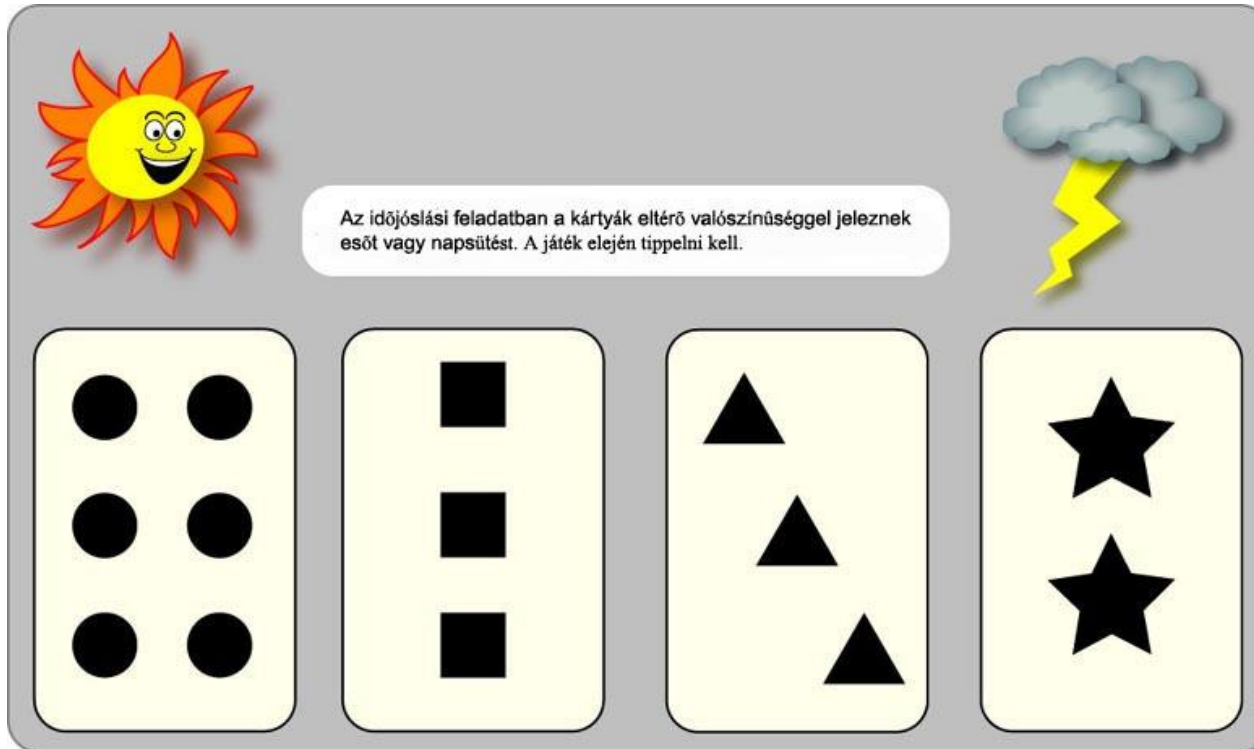
Két rendszer:
Explicit – felismerés
Implicit – prototípus-alapú
kategória tanulás



Kategóriába tartozó vs. nem tartozó
itemek:

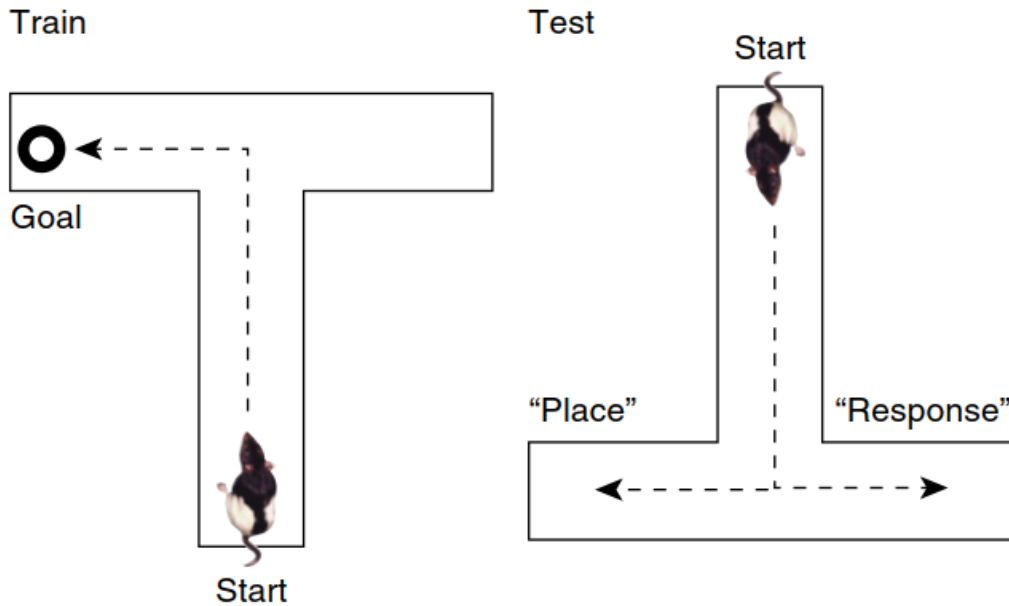
- **PFC** + (wm?)
- **vizuális cortex** - (priming?)

Kognitív készségek tanulása 3: valószínűségi kategóriatanulás visszacsatolás alapján („probabilistic classification learning”)



Kognitív készségek tanulása feedback alapján vs. asszociációk explicit elsajátítása: az adott kártyák esőt vagy napsütést jelentenek-e nagyobb valószínűséggel?

A striatalis (procedurális) és a hippocampalis (explicit) memóriarendszerek

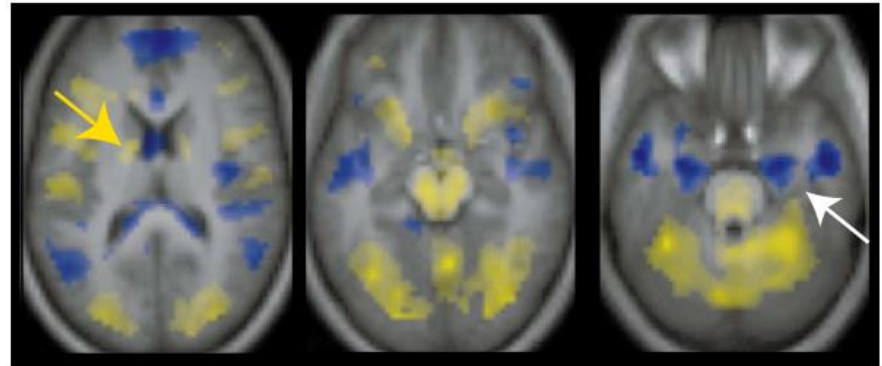
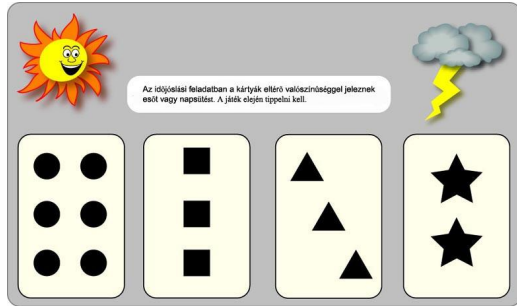


Tesztben mutatott

viselkedést meghatározza:

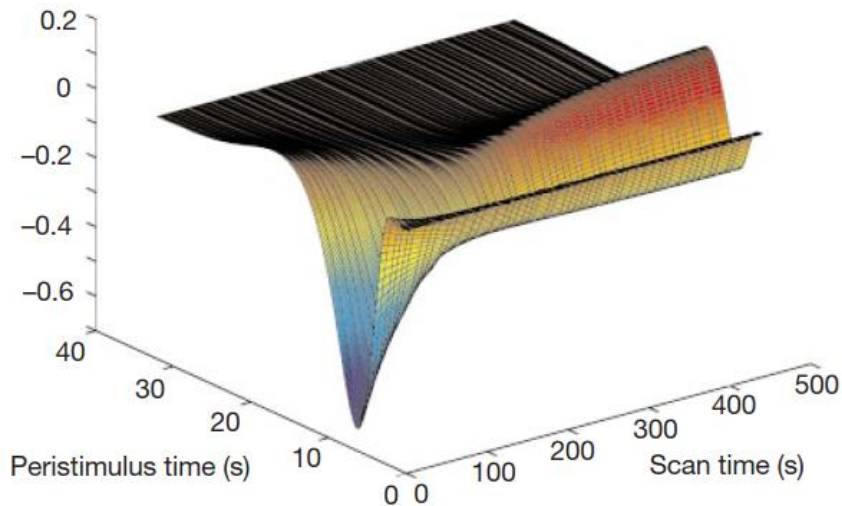
- Gyakorlás mennyisége
- Striatum és MTL
lézió / farmakológiai
bloká

A striatalis (procedurális) és a hippocampalis (explicit) memóriarendszerek



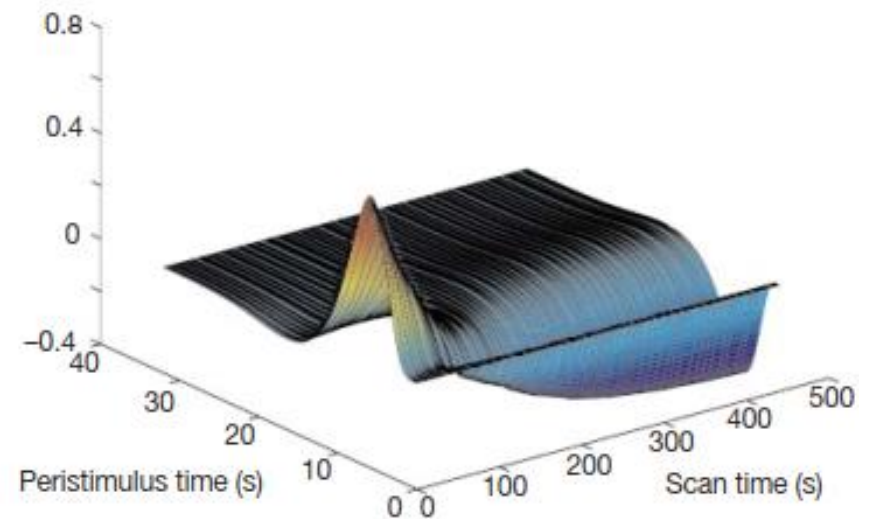
Striatum:

Feedback tanulás, késői szakasz

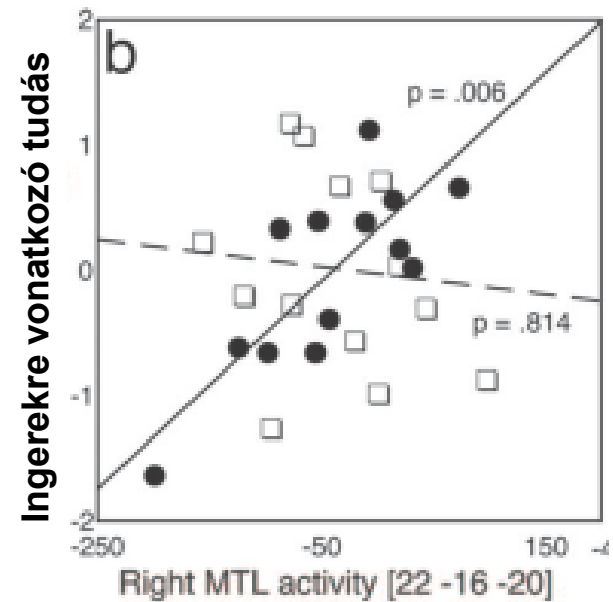
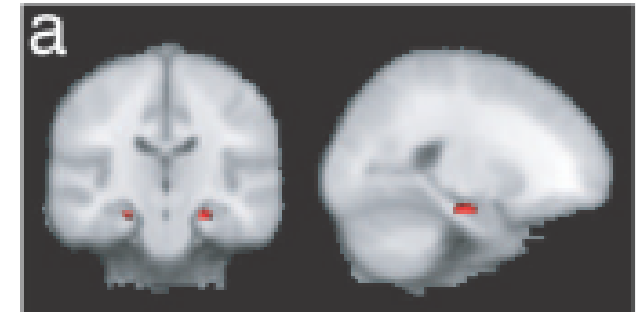
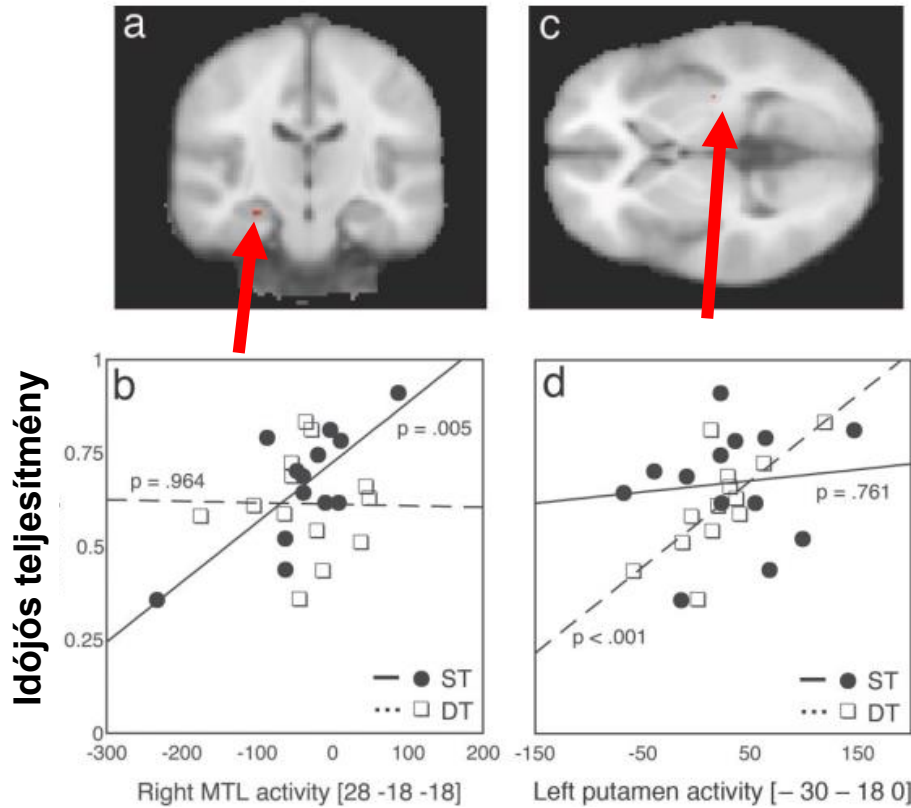


Mediotemporalis régió:

Explicit asszociációk, korai szakasz



Memóriarendszerek kölcsönhatása és a figyelem elterelése

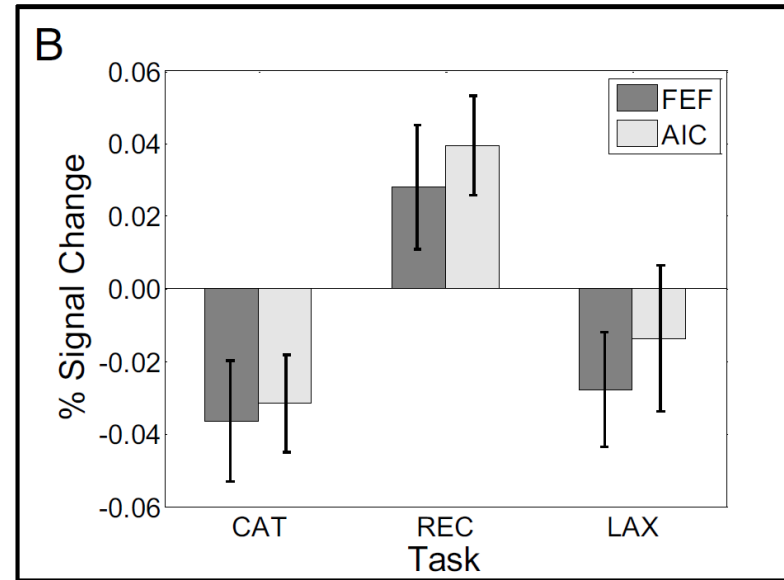
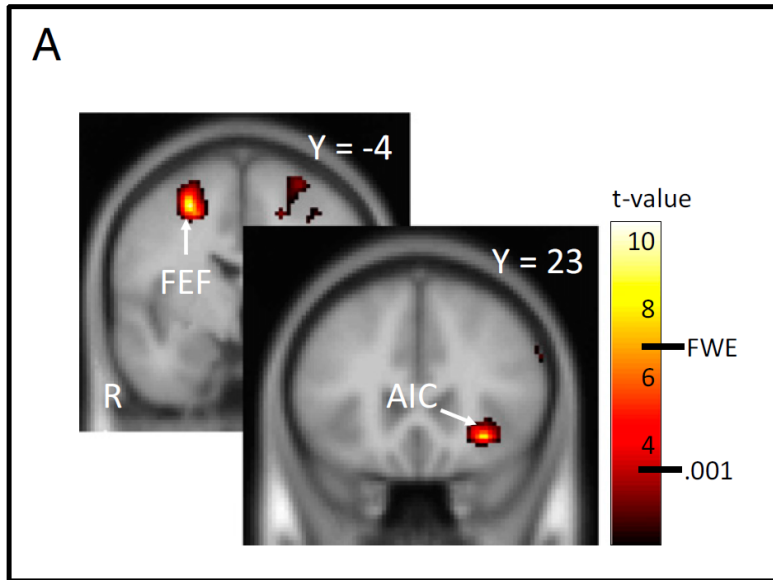


Figyelmi elterelődés esetén a striatum aktivitása függ össze a teljesítménnyel

Klasszifikáció intakt, deklaratív tudás hanyatlal

● csak időjós feladat
□ időjós + hangszámlálás

Egy vagy több memóriarendszer?



CAT/LAX vs. REC

FEF – frontális szemmozgató area

AIC – anterior insula

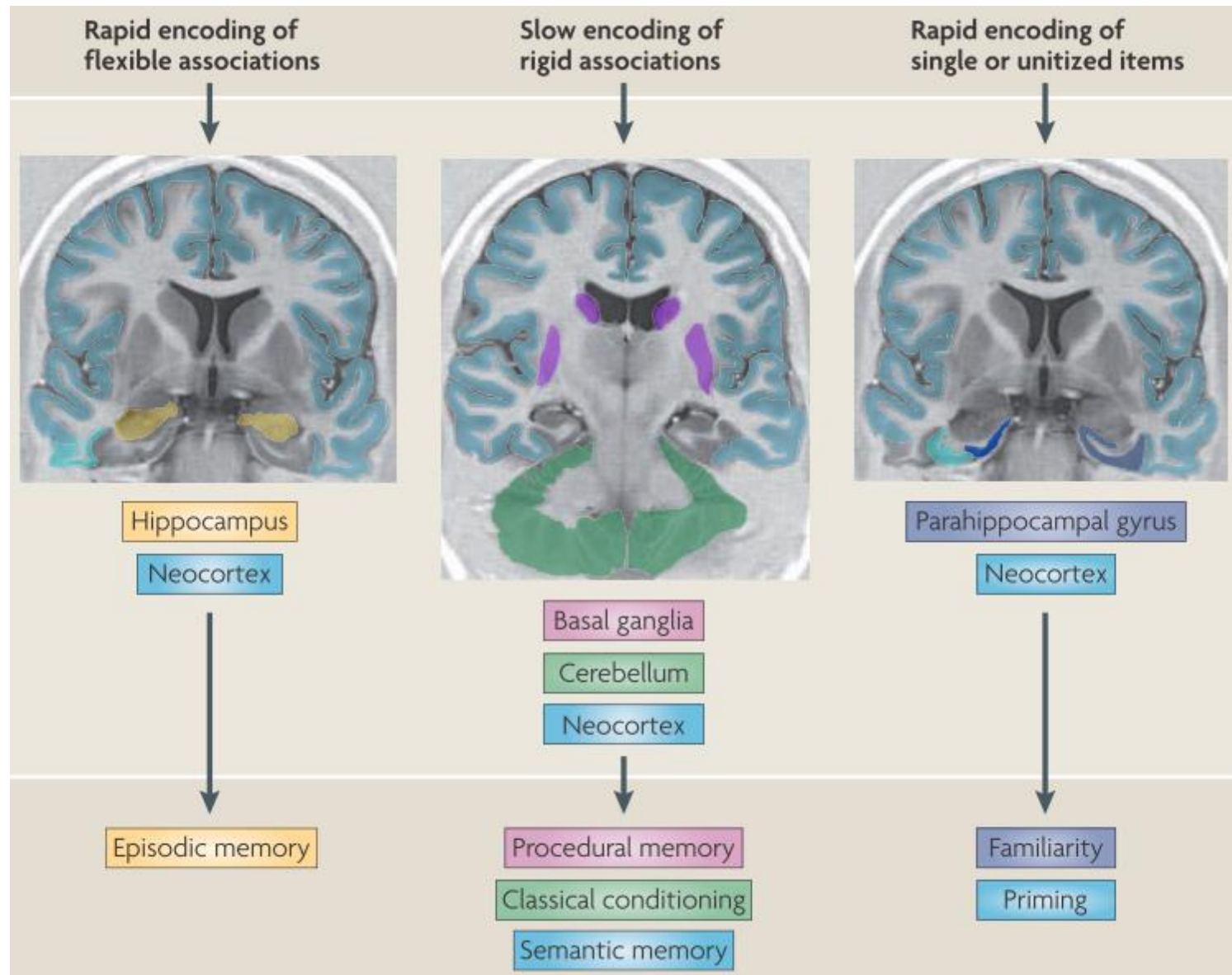
CAT - kategorizáció

LAX – „laza” felismerés („lényeg, hogy ismerj fel minden bemutatott mintát!”)

REC - felismerés

- 1. A kognitív készség tanulási feladatok többféleképpen elsajátíthatók.**
- 2. Az agyi aktivációt a feladat jellege határozza meg.**
- 3. Egy agyterület kiesése esetén a funkciók áthelyeződhetnek más területre.**

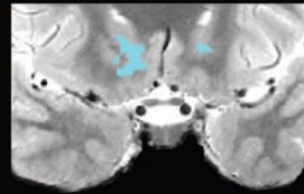
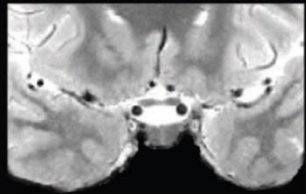
Memóriarendszerek folyamatalapú felosztása



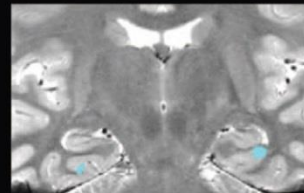
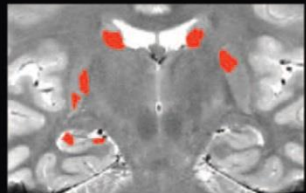
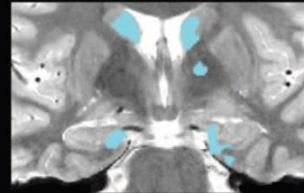
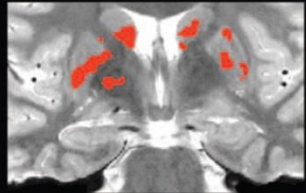
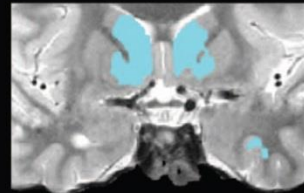
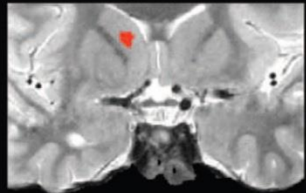
Recognition
Strength

Entropy

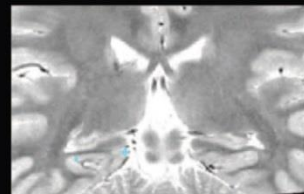
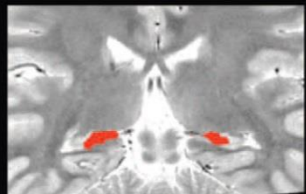
Anterior



R



Posterior



A. Category Structure

Hole 1



Hole 2



Felismerési erő („recognition strength”):

emléknyom előhívása, egy új inger mennyire illeszkedik a kategória reprezentációjához

Entrópia: egy esemény véletlenszerű jellege, bizonytalansága (a probabilsztikus kategóriatanulás késői fázisában kisebb)

Részösszefoglalás III/2.

- **Kognitív készségek tanulása:** mesterséges nyelvtan, prototípus-kategorizáció („9 pötty”), probabilisztikus kategorizáció („időjós”)
- Neuropszichológia disszociációk amnesiában: implicit **kategorizáció**, explicit **felismerés**
- Kritika: interaktív vagy **egyetlen memóriarendszer**
- A feladat paramétereit és a pszichológia alfunkciók függvényében változó agyi aktivitás