

Bevezetés a magasabb idegrendszeri funkciók szerveződésébe

**Kéri Szabolcs
Polner Bertalan**

BME, 2019

Platón és a lélek:

LOGOS

THYMOS

EROS



Cupido és Psyche, i.e. II. sz.

KOGNITÍV IDEGTUDOMÁNY – MAGASABB SZINTŰ MŰKÖDÉSEK

- neuronális események
- mentális jelenségek
- megfigyelhető viselkedés

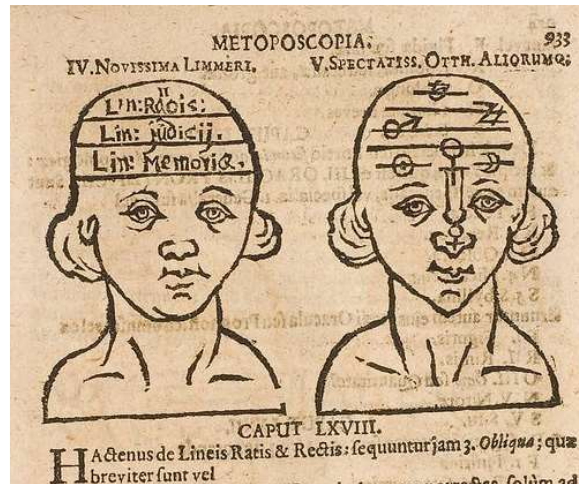
Mentális jelenségek:

1. **Kognitív**
2. **Konatív**
3. **Affektív**
4. **Szociális**

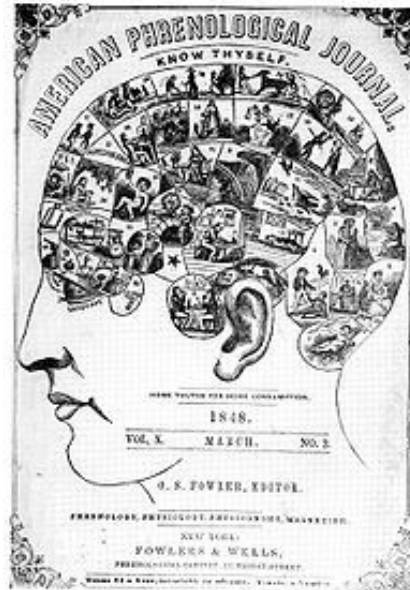
„Social – cognitive - affective neuroscience”

Tudományos diszciplínák integrációja: kísérletes pszichológia, neurológia-pszichiátria, idegélettan-anatómia, számítási modellek, funkcionális agyi képalkotás, genetika, szociológia stb.

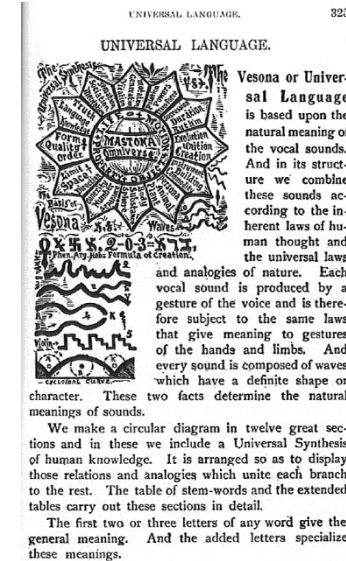
LOKALIZÁCIÓ ÉS MODULOK: AGYI TÉRKÉPEK



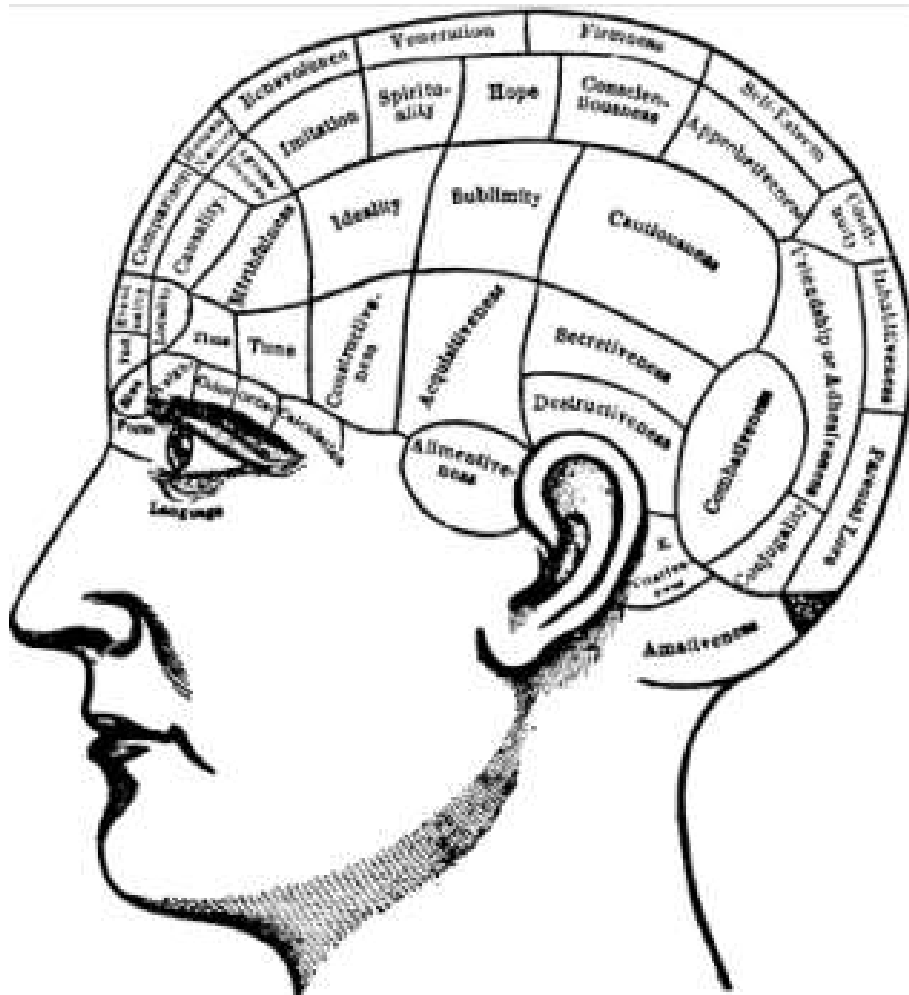
Metoposzkópia:
Gerolamo Cardano (1658)



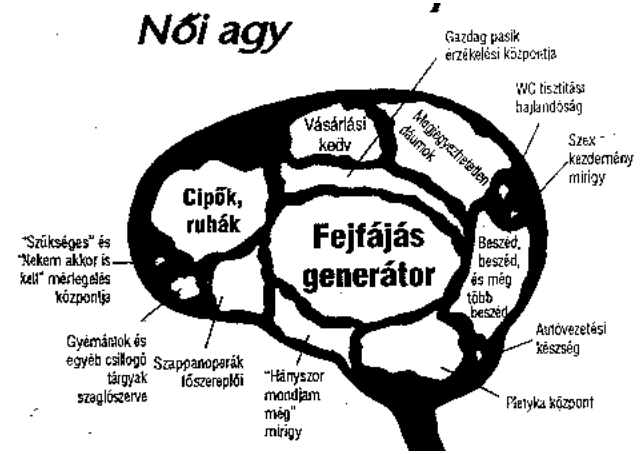
Frenológia:
Gall és Spurzheim (1796)



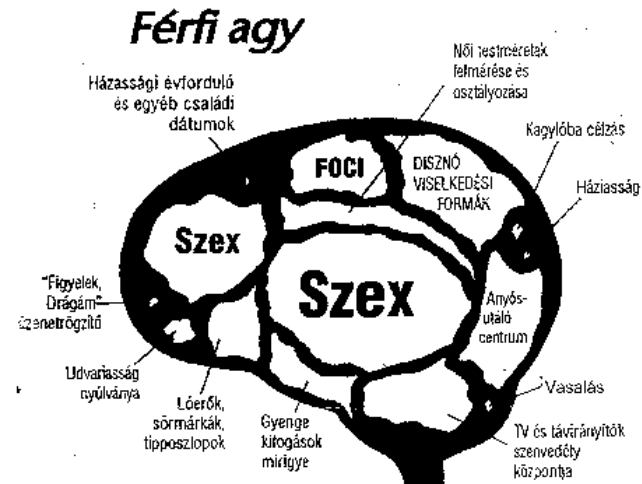
Alesha Sivartha:
The Book of Life (1912)



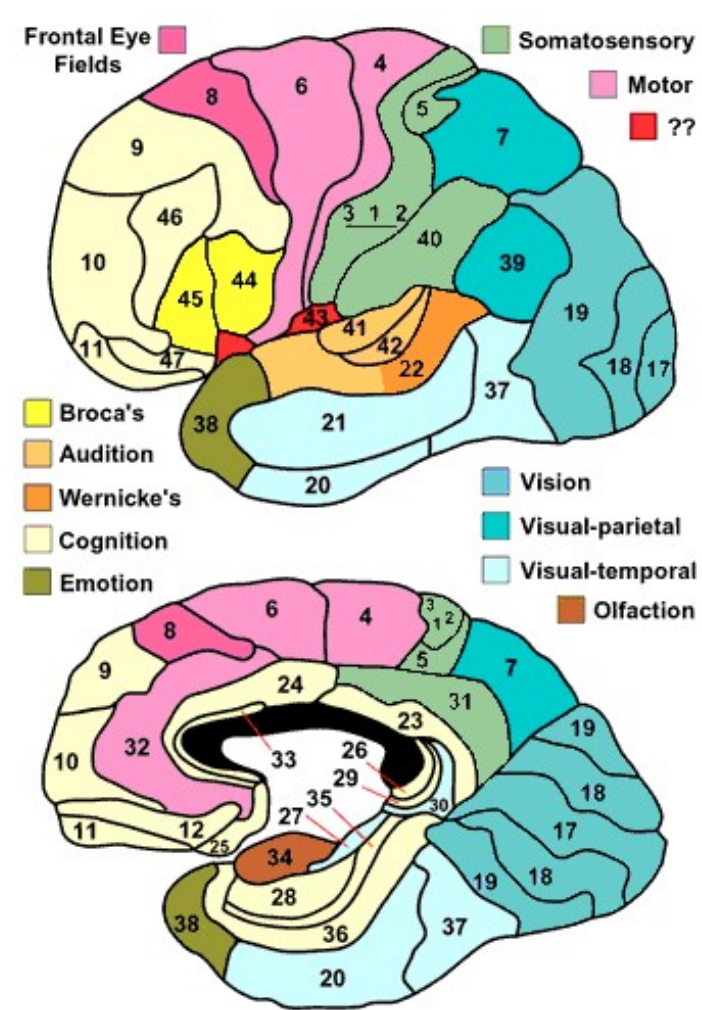
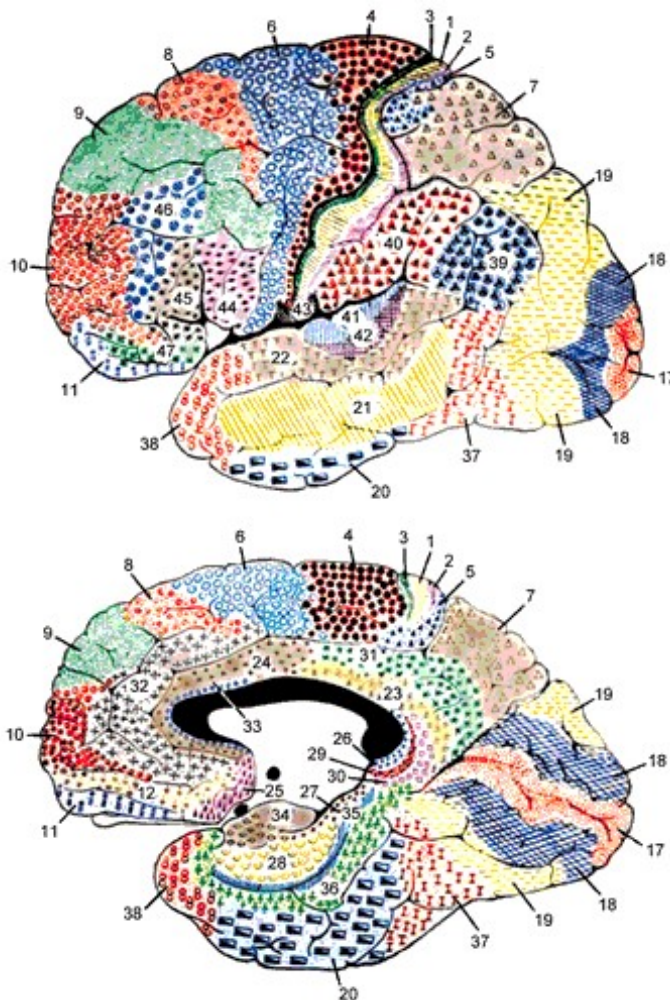
Női agy



Férfi agy

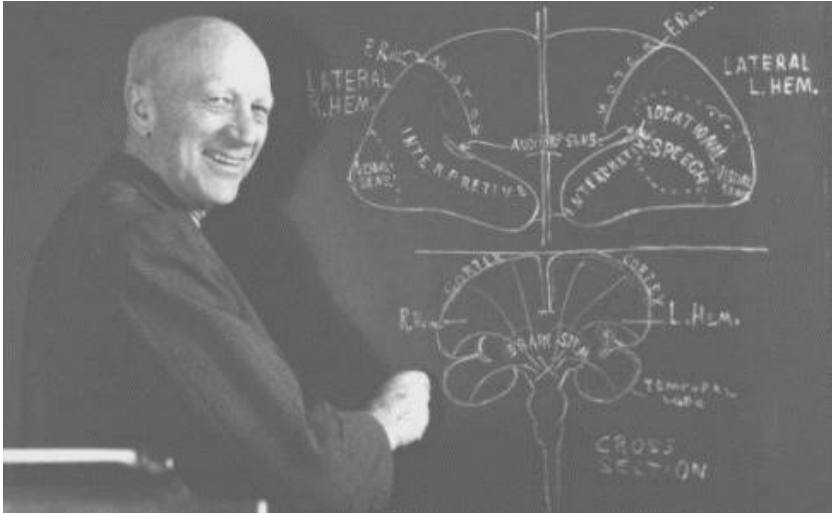


[Brain Imaging as Modern Phrenology](#)

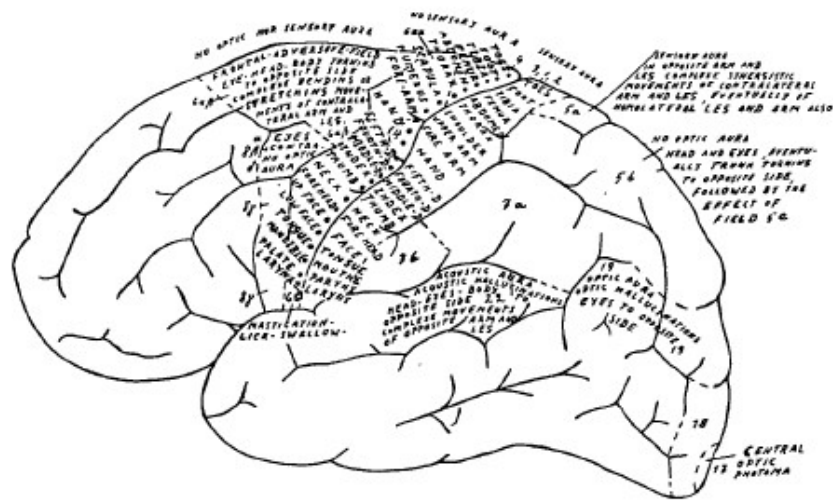


Korbinian Brodmann (1909)

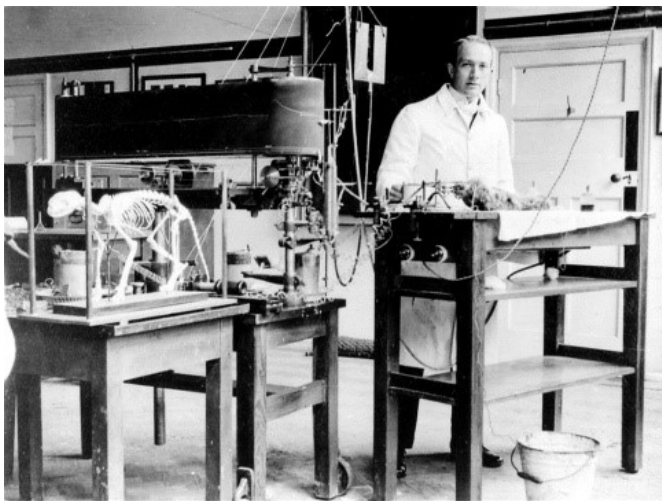
A human cortex funkcionális feltérképezése idegsebészeti műtét alatti ingerléssel



Wilder Penfield



Foerster & Penfield, 1930

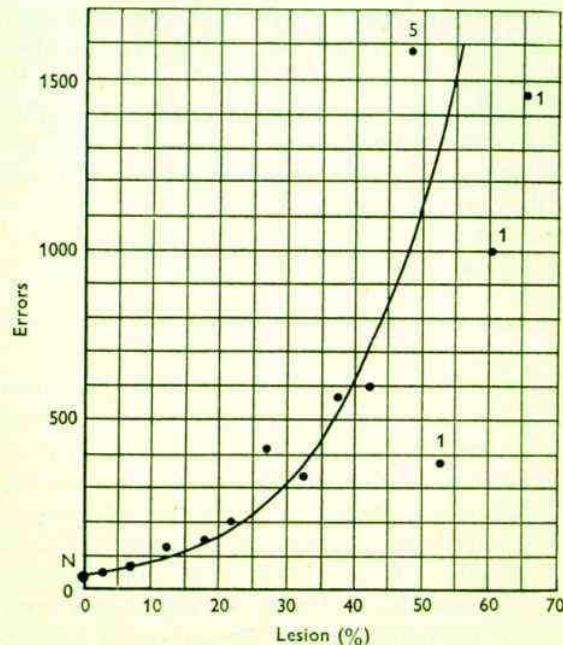


Penfield Sherrington laborjában

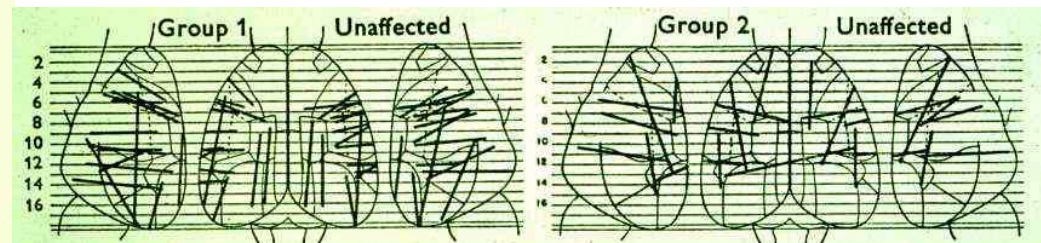
https://neurophilosophy.wordpress.com/2008/08/27/wilder_penfield_neural_cartographer/

Karl Lashley (1933,1944):

A memórianyomok nem lokalizálhatóak, hanem a kéregben elosztottan, hálózatszerűen képeződnek le



Text-fig. 8. The relation of errors in maze learning to extent of cerebral damage in the rat. The extent of brain injury is expressed as the percentage of the surface area of the isocortex destroyed. Data from 60 normal and 127 brain-operated animals are averaged by class intervals of 5% destruction. The curve is the best fitting one of logarithmic form. For lesions above 45% the number of cases (indicated by numerals on the graph) is too small for reliability. (After Lashley & Wiley, 1933.)



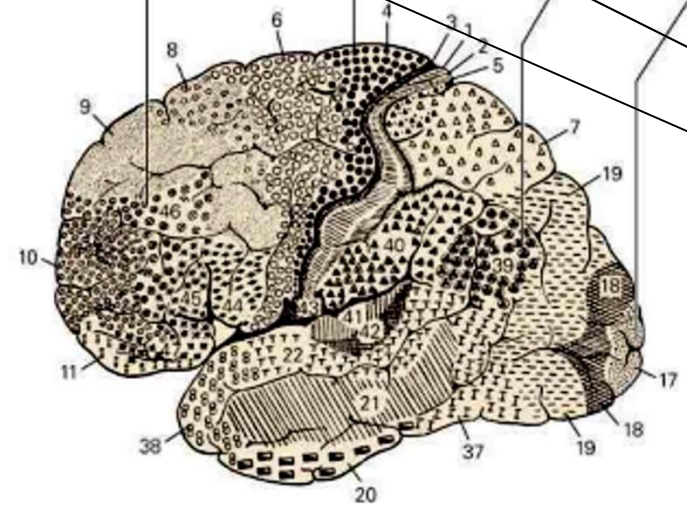
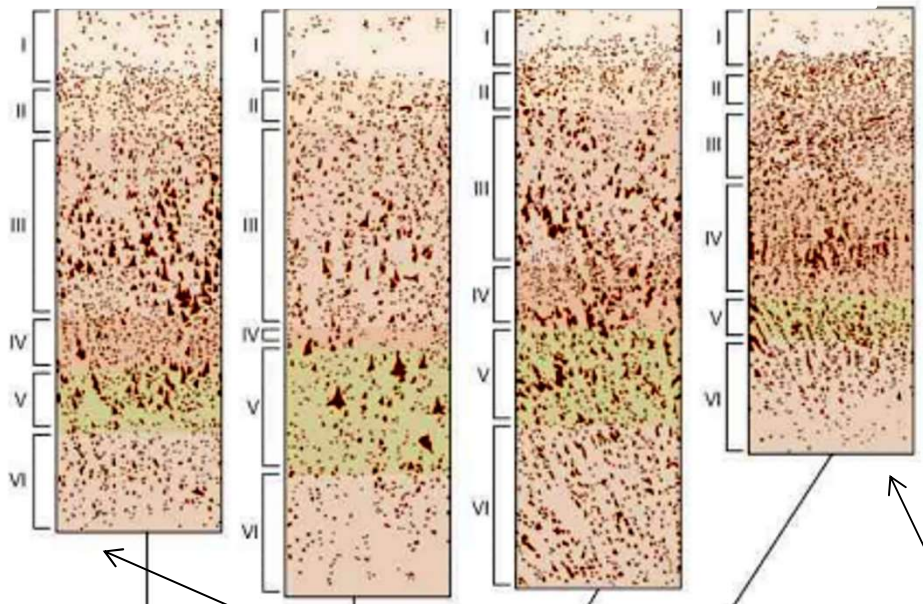
Text-fig. 5. Composite of incisions through the cortex of the rat which did not disturb maze learning (Group 1) or retention (Group 2). One pair of lines, roughly symmetrical in the two hemispheres, represents the lesion in each animal studied (after Lashley, 1944).

Részösszefoglalás 1.

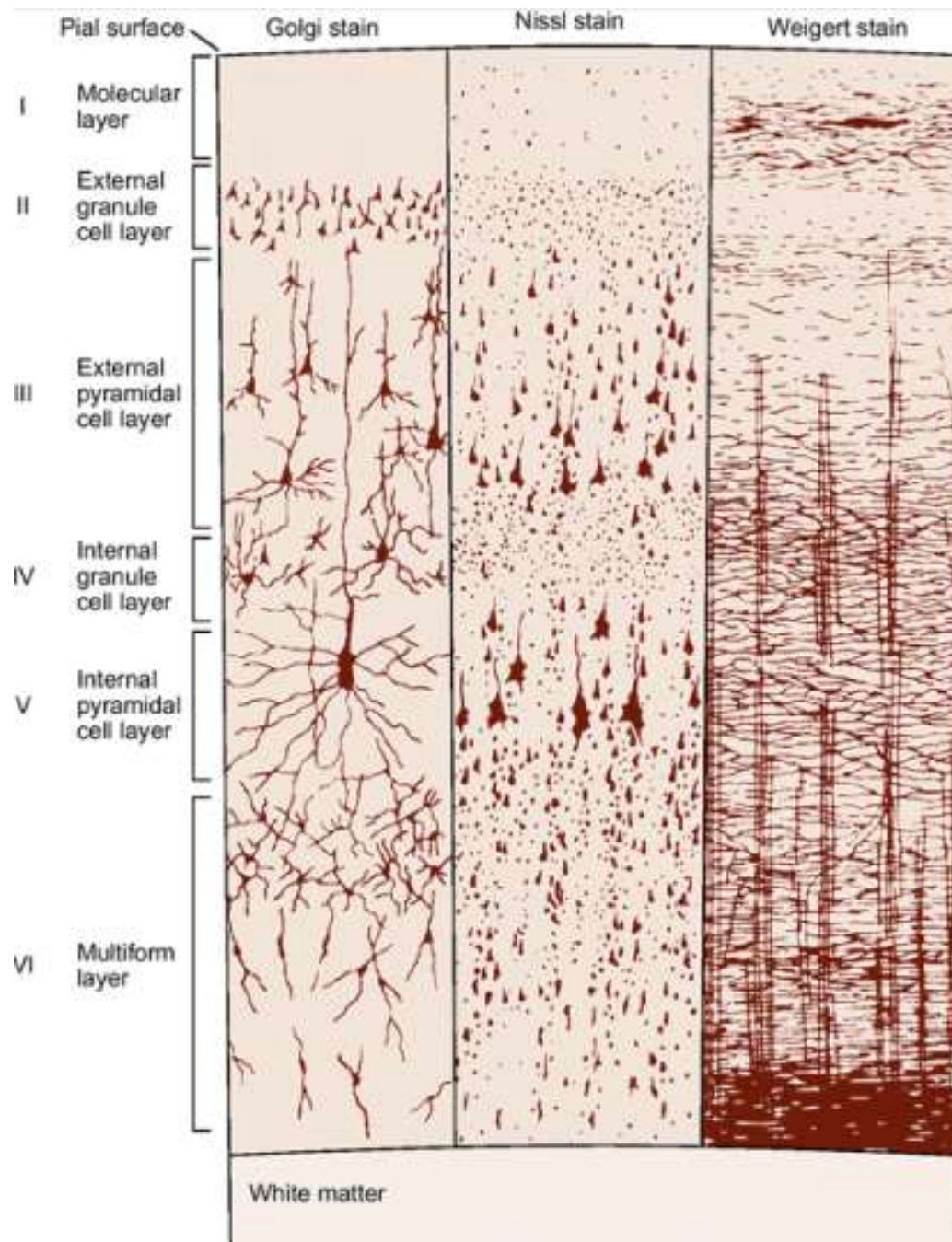
- A lélek „háromosztatúságától” a Brodmann-térképig
- Lokalizáció (modulok) vs. diffúz, elosztott reprezentáció

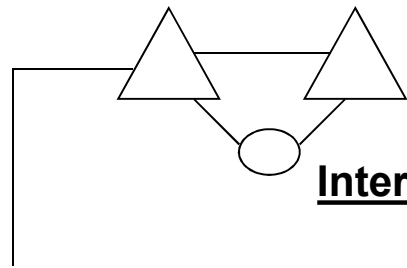
KÉRDÉS:

- Hogyan jutunk el az agy finomszerkezetétől (sejtek, columnák) a funkcionális térképekig?
- Hogyan áll össze egészé a térképek/modulok működése (időbeli integráció)?



Neocortex
Granularis
Agranularis
Isocortex
Archicortex

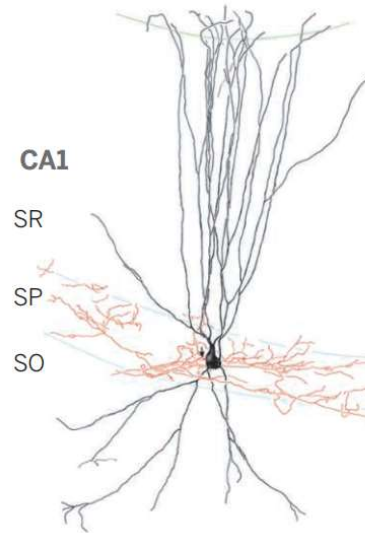
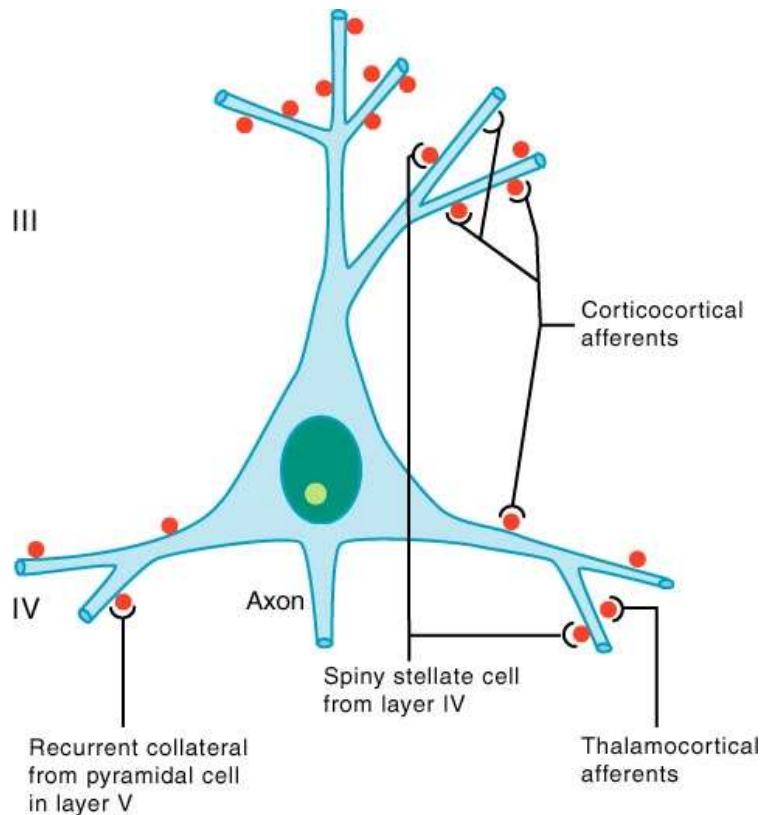




Piramissejt: **glutamát** (serkentő)

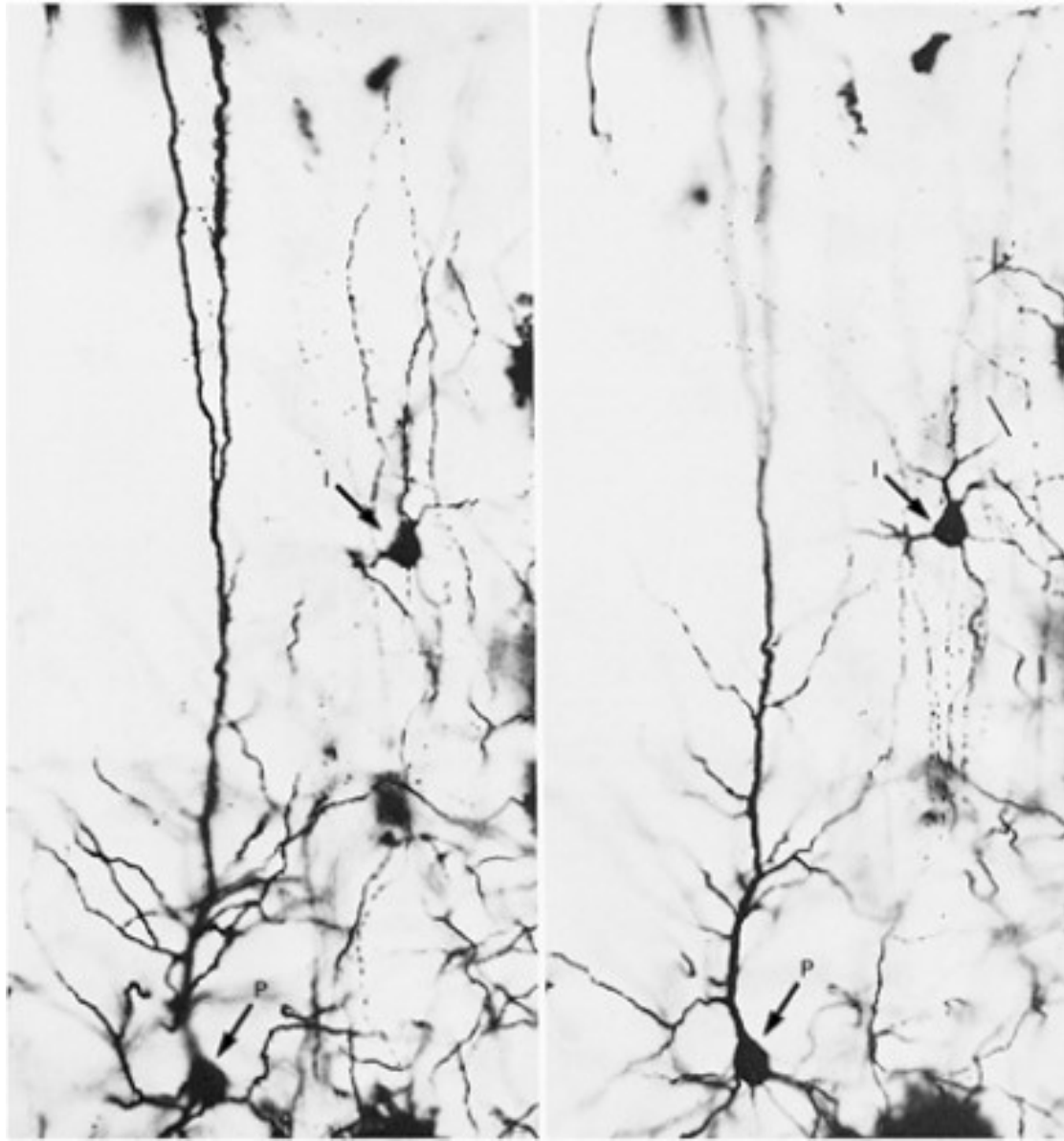
Interneuron: **gamma-aminovajsav (GABA)** (gátló)

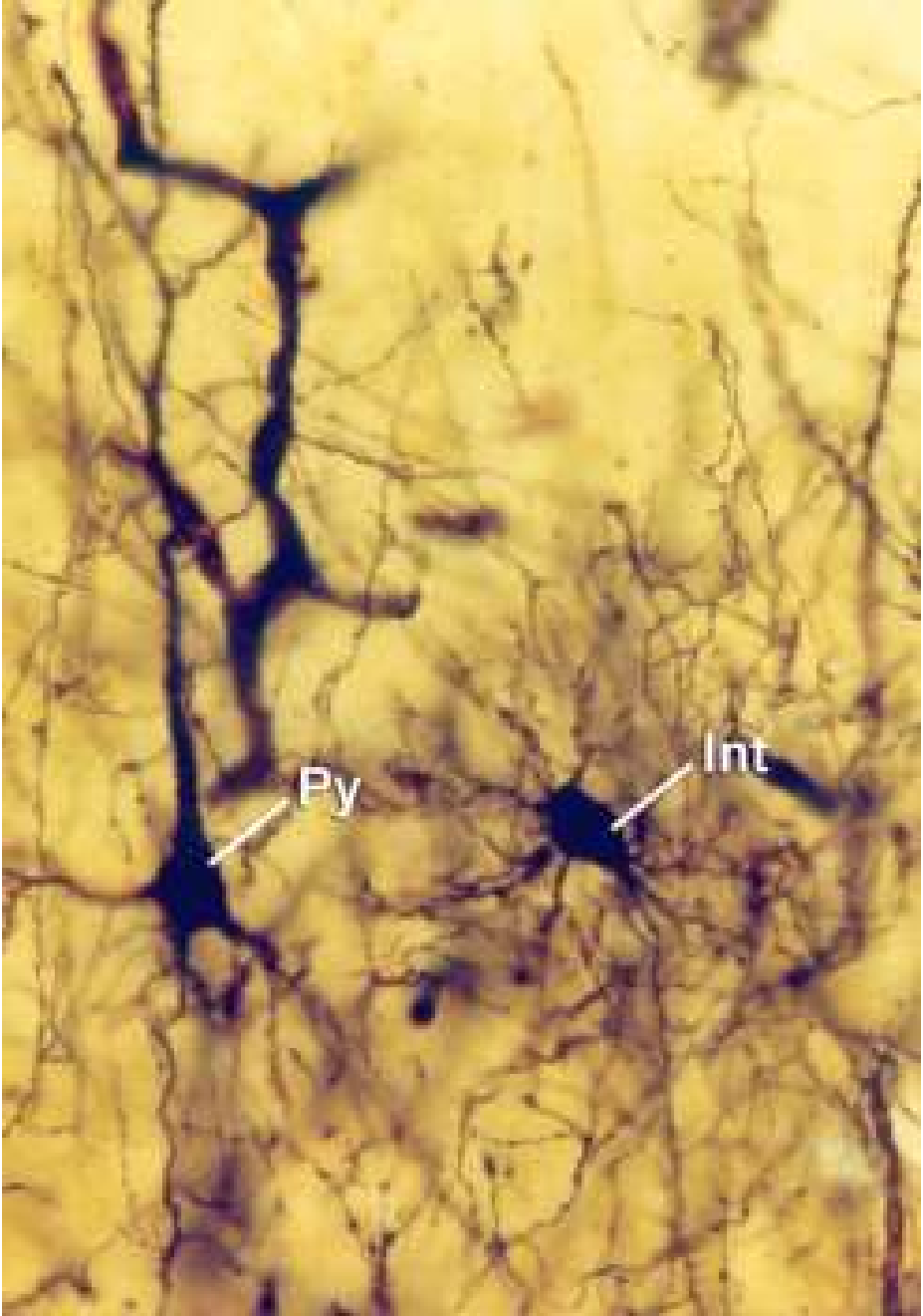
Moduláló pályák az agytörzsből - **dopamin, szerotonin, noradrenalin** - és a basalis előagyból - **acetilkolin**



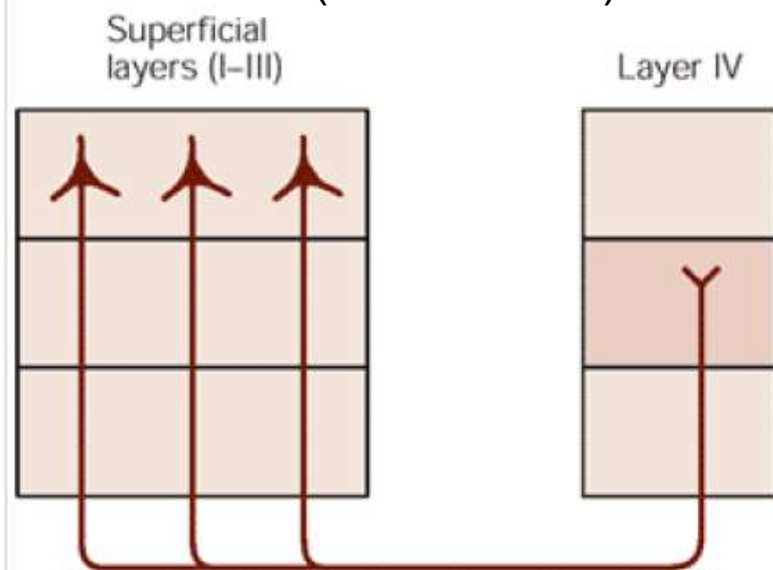
Kandeláber-sejt:
piramissejt összehangolása
GAD67 (glutamát
dekarboxiláz),
tGABA szintézis

**Parvalbumin-pozitív
„fast-spiking” GABA-erg
sejtek:**
nagy frekvenciájú
gamma-oszcillációk

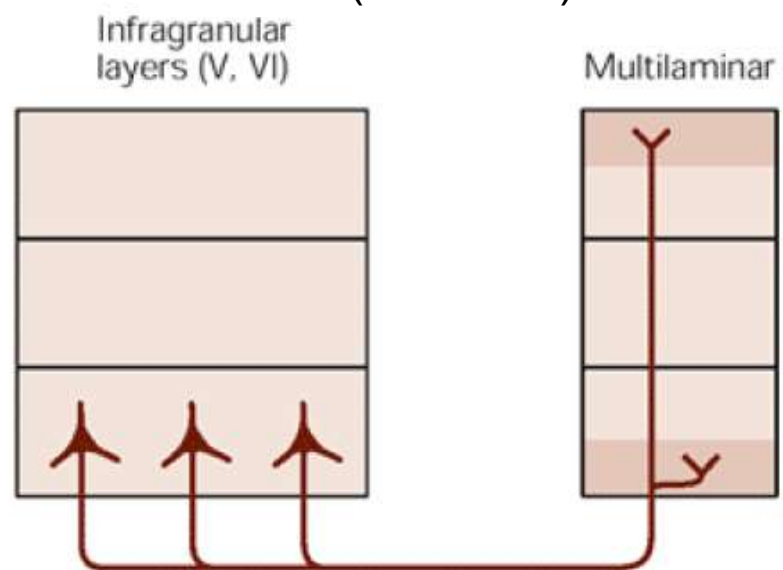




Felszálló
(feedforward)

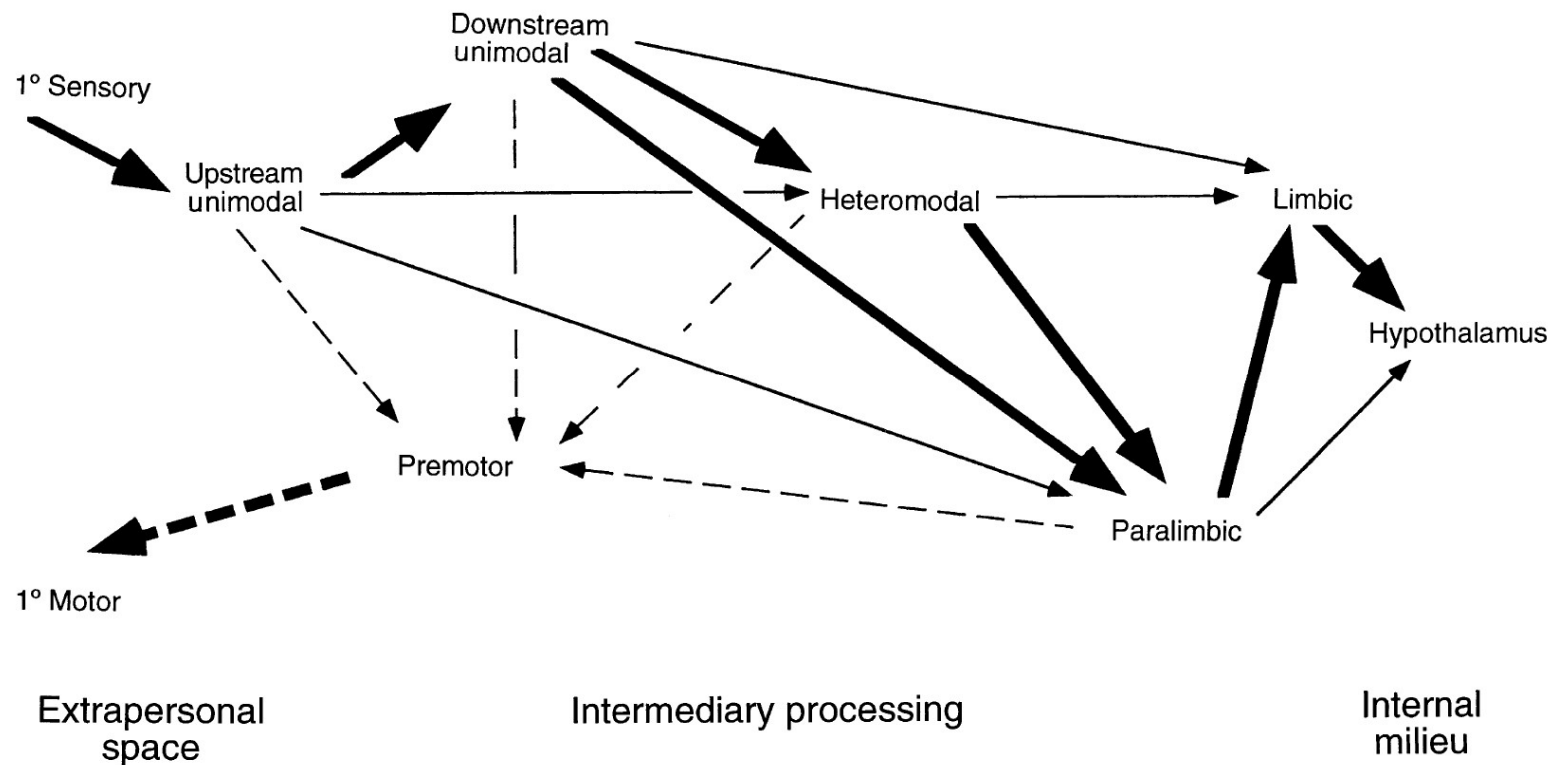


Leszálló
(feedback)

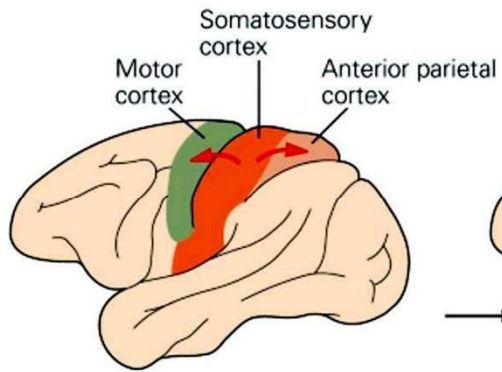


AZ AGYKÉREG KLASSZIKUS FUNKCIONÁLIS SZERVEZŐDÉSE

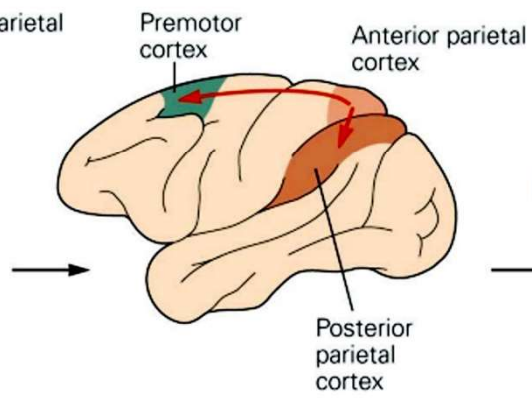
1. Primer szenzoros és motoros kéreg
2. Unimodális asszociációs kéreg
3. Heteromodális asszociációs kéreg
4. Paralimbikus régiók
5. Limbikus régiók



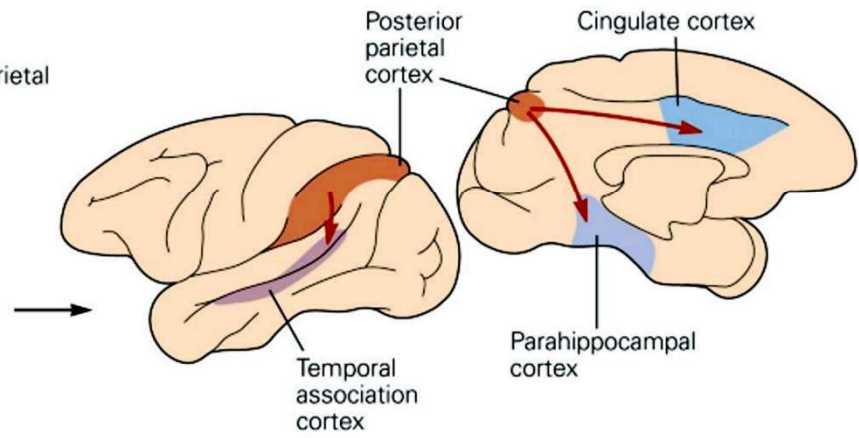
Primary somatic sensory cortex

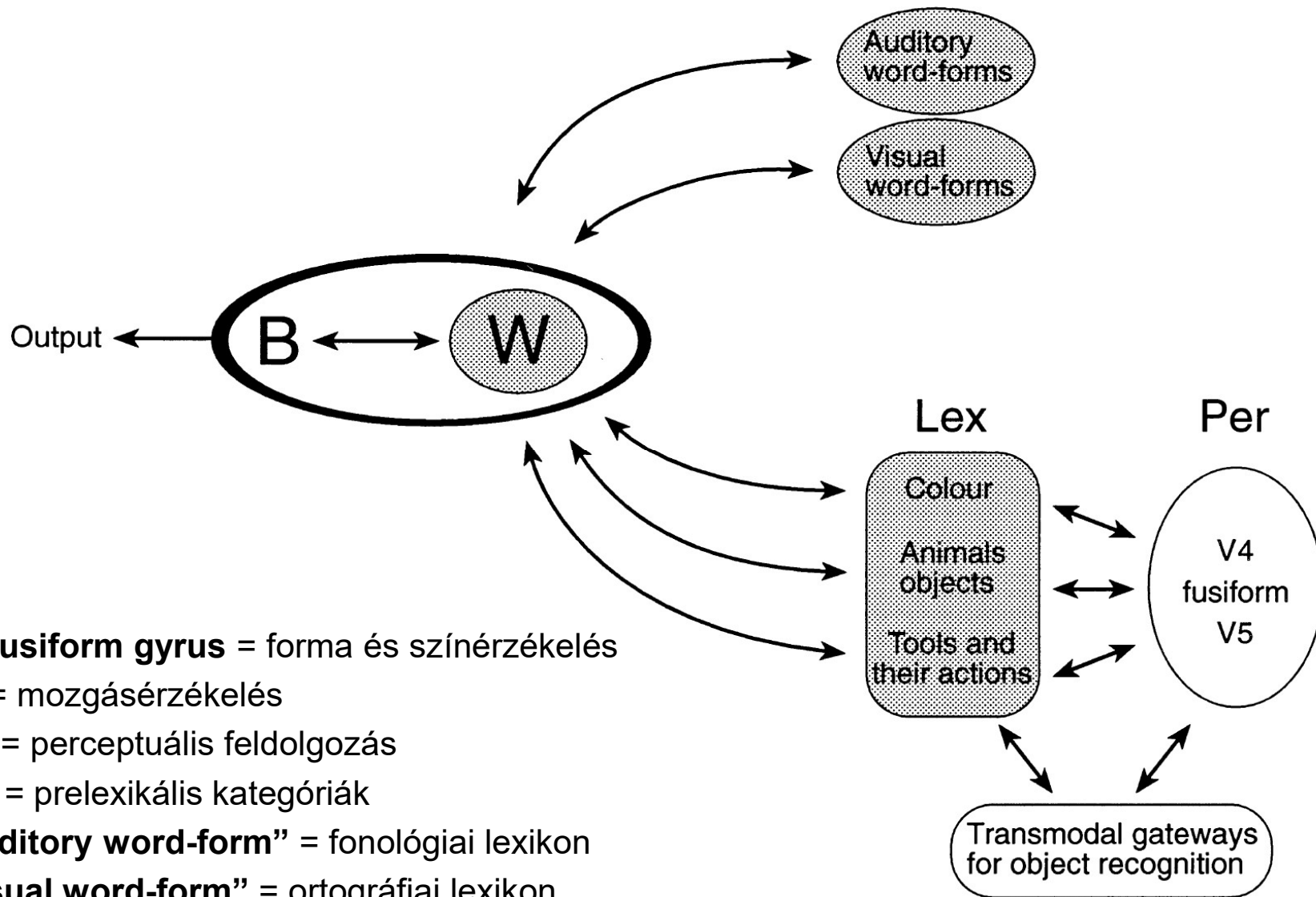


Unimodal association cortex



Multimodal association cortex





V4/fusiform gyrus = forma és színérzékelés

V5 = mozgásérzékelés

Per = perceptuális feldolgozás

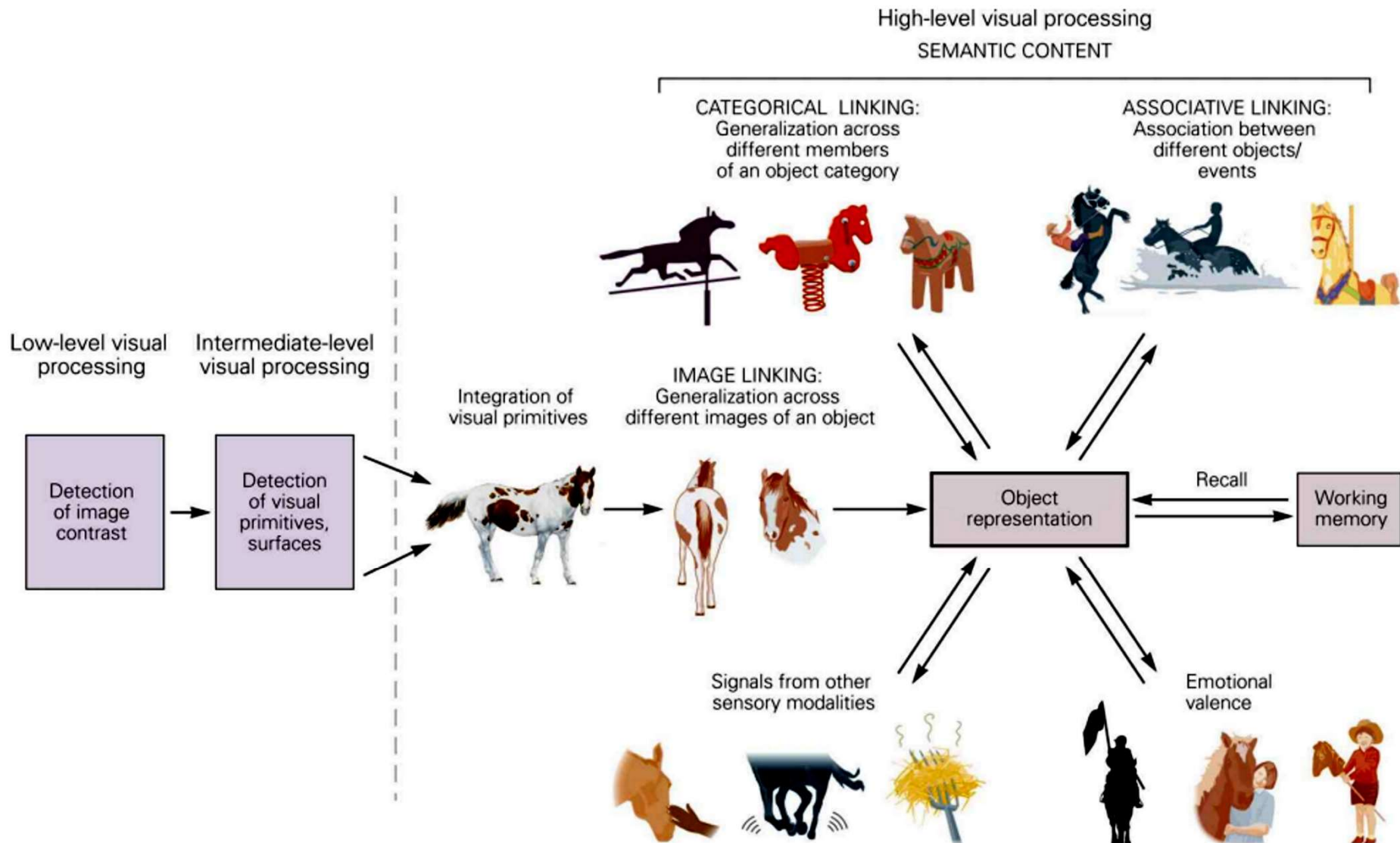
Lex = prelexikális kategóriák

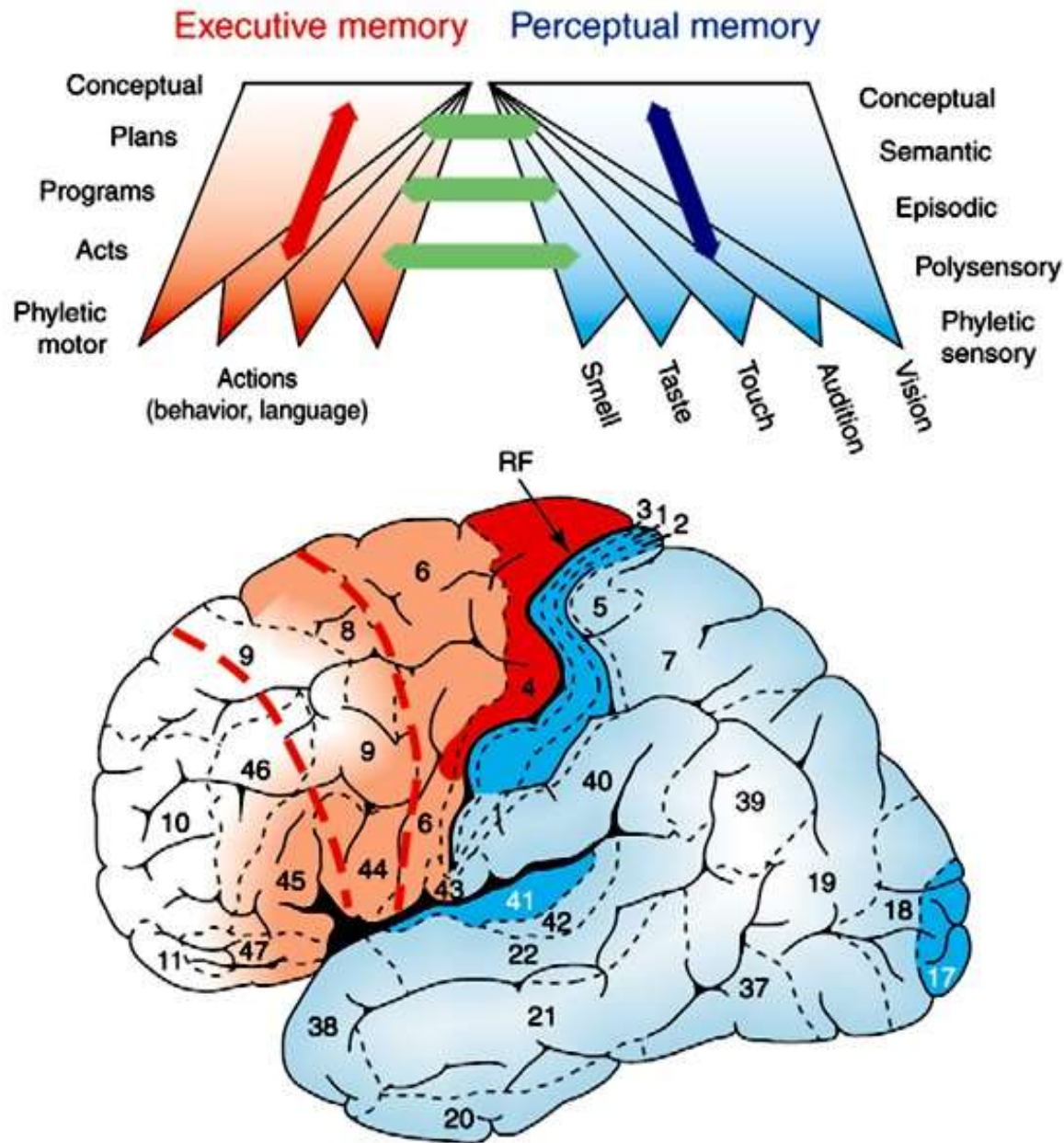
„**Auditory word-form**” = fonológiai lexikon

„**Visual word-form**” = ortográfiai lexikon

W = Wernicke-mező (beszédértés)

B = Broca-mező (beszédmozgatás)





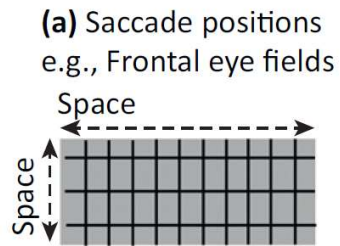
„KOGNIT” (2012)
memórianyom,
időben integrált
kérgi hálózat
formájában

Mi integrál?

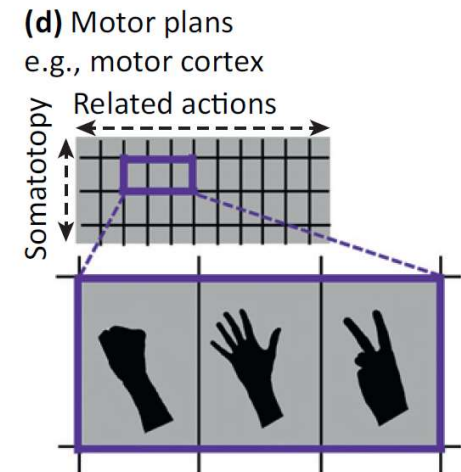
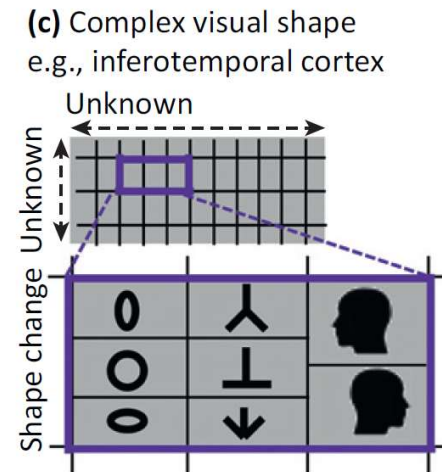
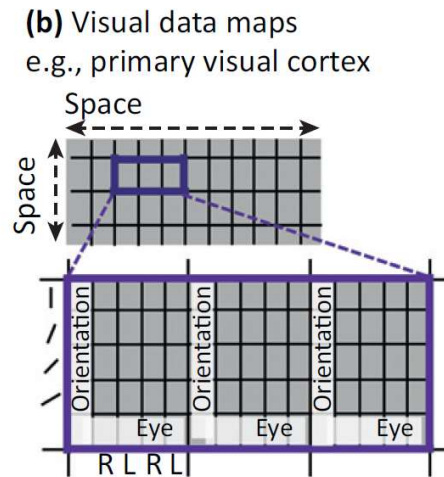


Ritmusok –
agyi „nyelvtan”
(Buzsáki)

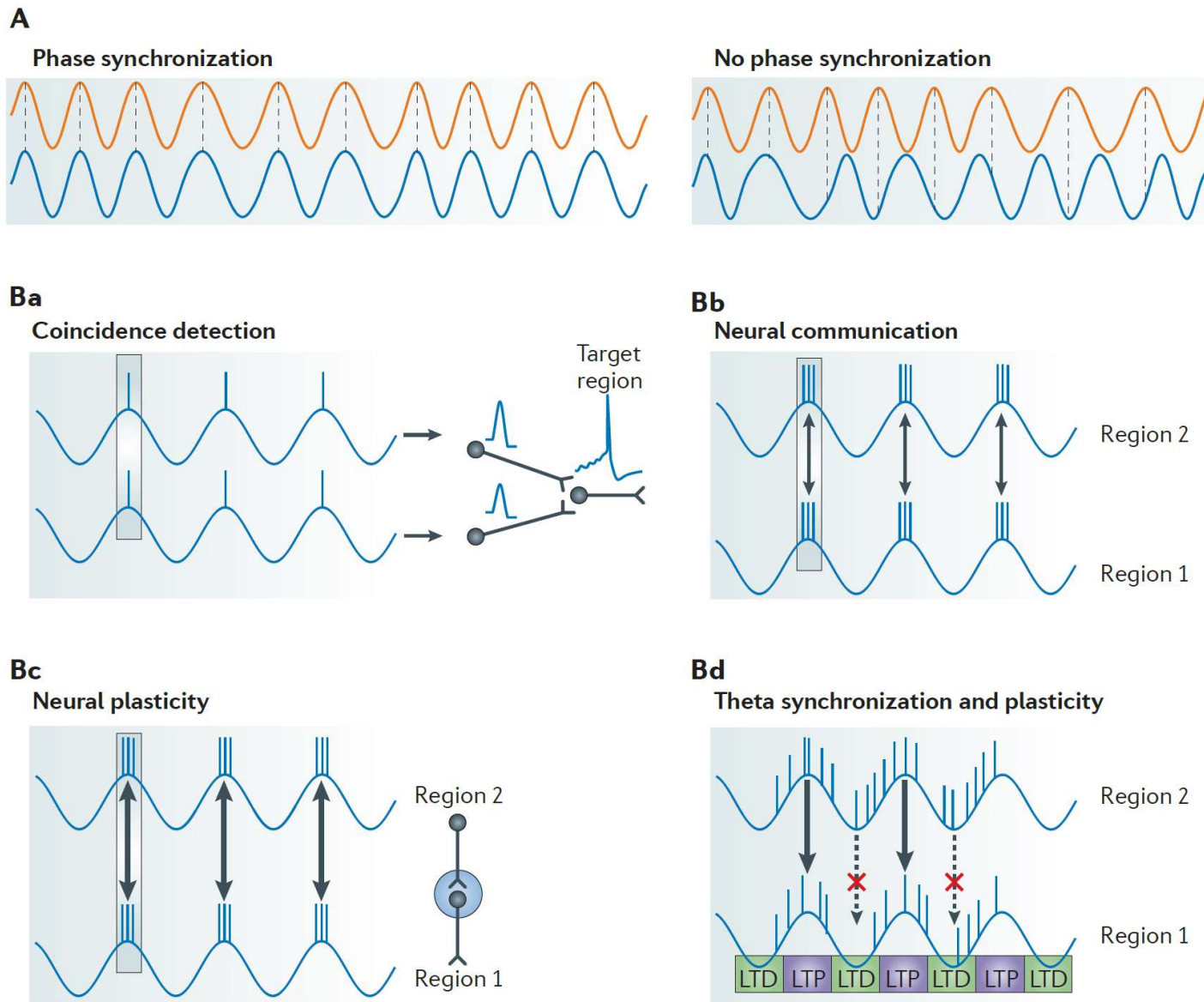
Funkcionális kérgi térképek: saccad pozíciók/figyelmi váltások, perceptuális vonások, összetett formák, motoros programok



*Some maps are 2D (a)
others (b,c,d) have
embedded dimensions*



Az agy „nyelvtana”: oszcillációk, szinkronizáció, időbeli kódolás

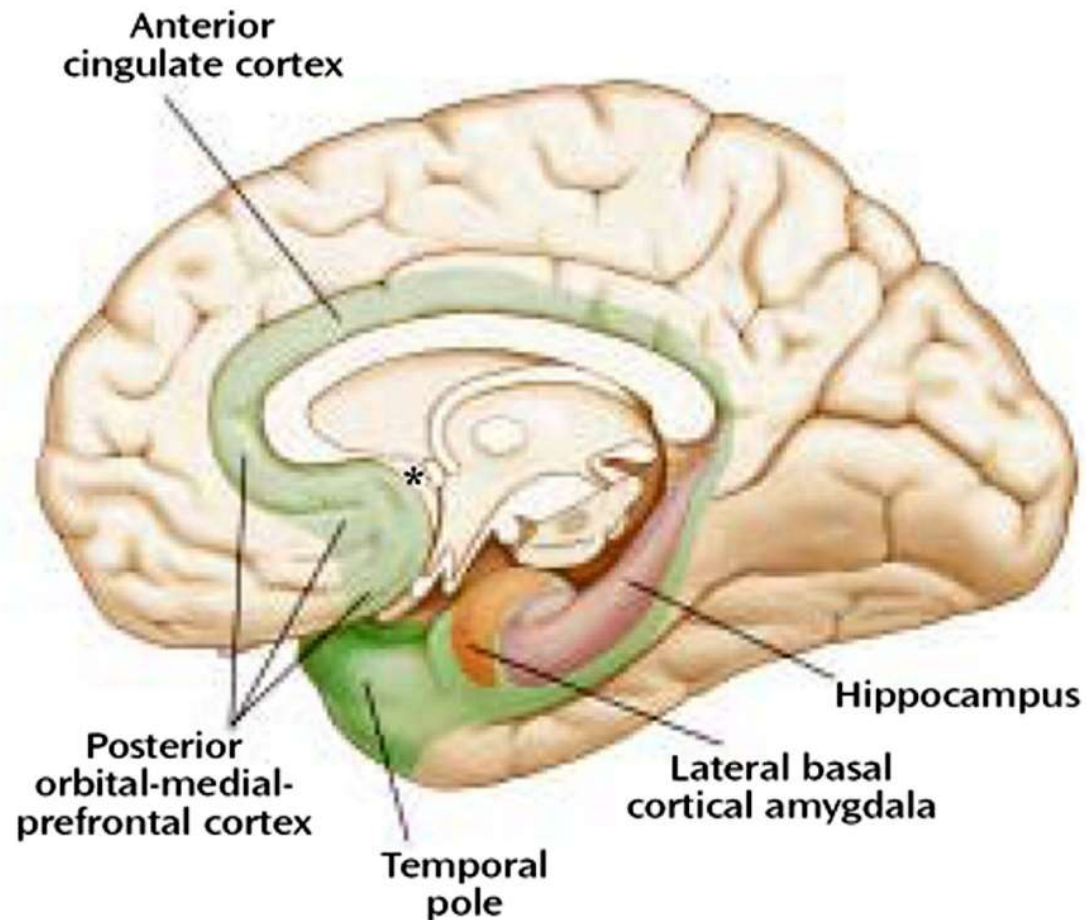


Részösszefoglalás 2.

1. Piramissejtek (glutamát), interneuronok (GABA), subcorticalis moduláló transzmitter-pályák (noradrenalin, acetilkolin, szerotonin) - columnák
2. Parallel-hierarchikus szerveződés, modulok (perceptuális, lexikai, szemantikai-epizodikus, konceptuális, tervek, programok, motoros működések)
3. Időbeli integráció: különböző frekvenciákon fázisszinkronizáció (pl. theta-gamma kapcsolás)

KÉRDÉS: A neocortex kapcsolata a limbikus rendszerrel és a basalis ganglionokkal?

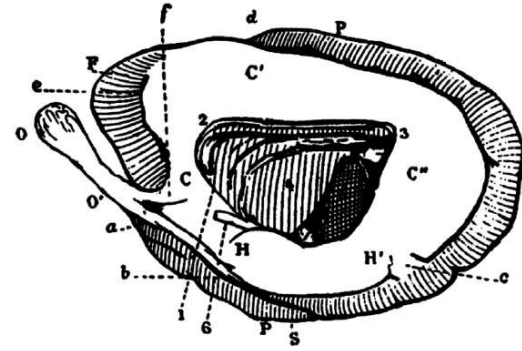
A NEOCORTEX KAPCSOLATA LIMBIKUS RENDSZERREL



„Le grand lobe limbique” (Broca, 1878):
cingulum – parahippocampalis régió (**Papez-gyűrű**)



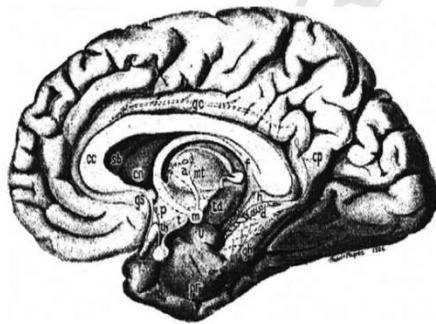
Thomas Willis
(1621-1675)



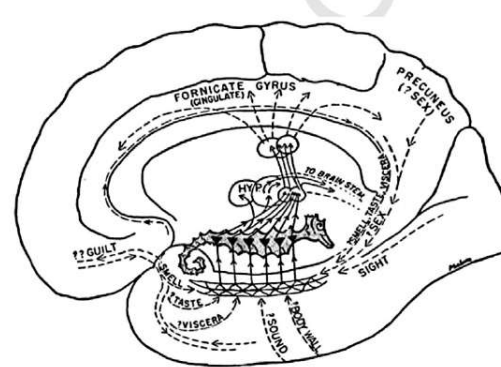
Fi



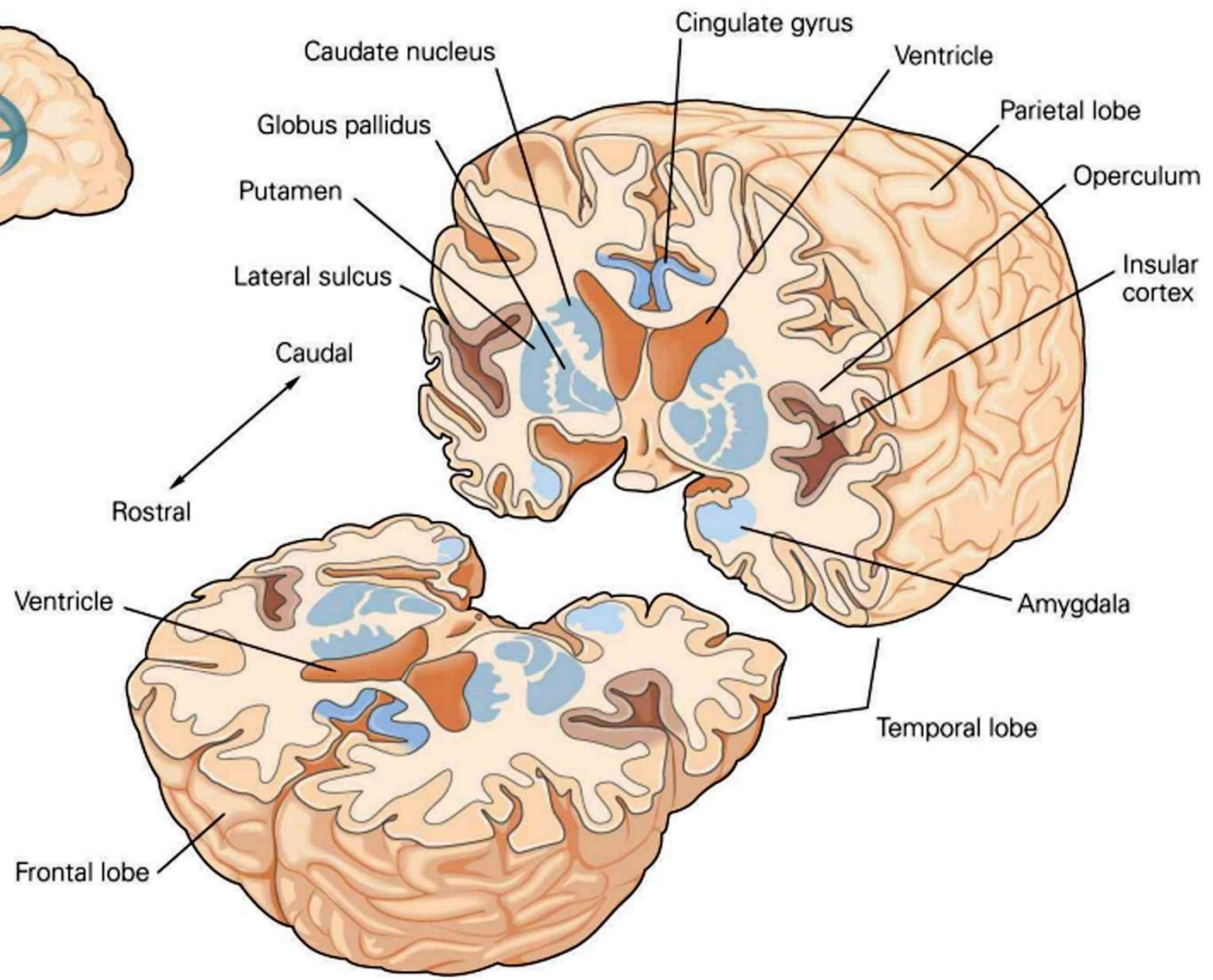
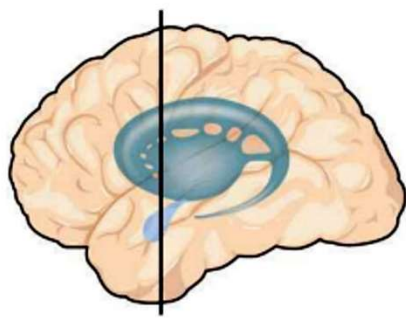
Paul Broca
(1824-1880)



James Papez
(1883-1958)



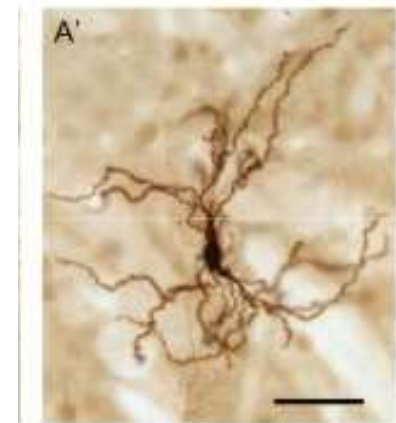
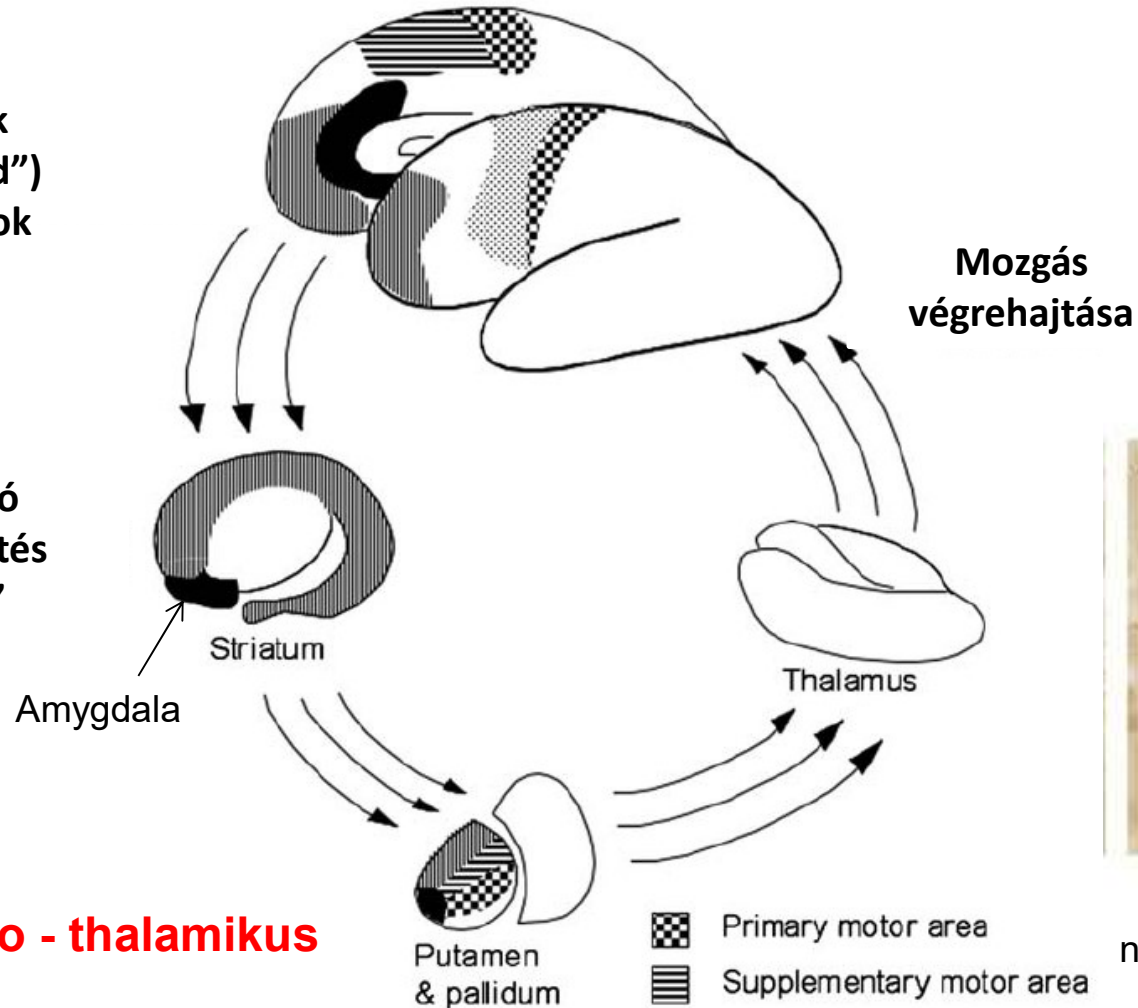
Paul MacLean
(1913-2007)



A NEOCORTEX KAPCSOLATA A BASALIS GANGLIONOKKAL

Tervek, szabályok
Érték („value-based”)
Motoros programok

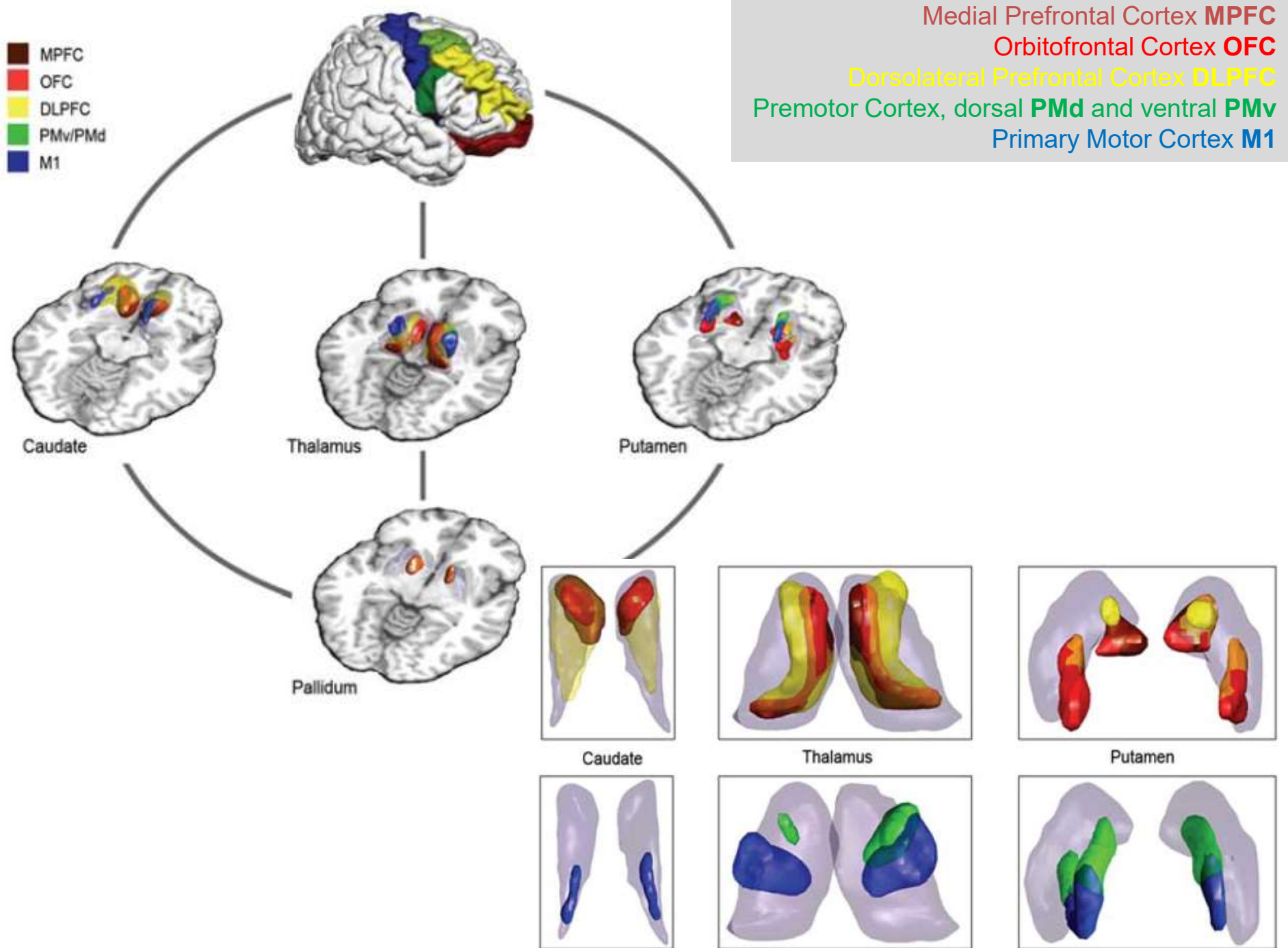
Szelekció
Megerősítés
„Habit”

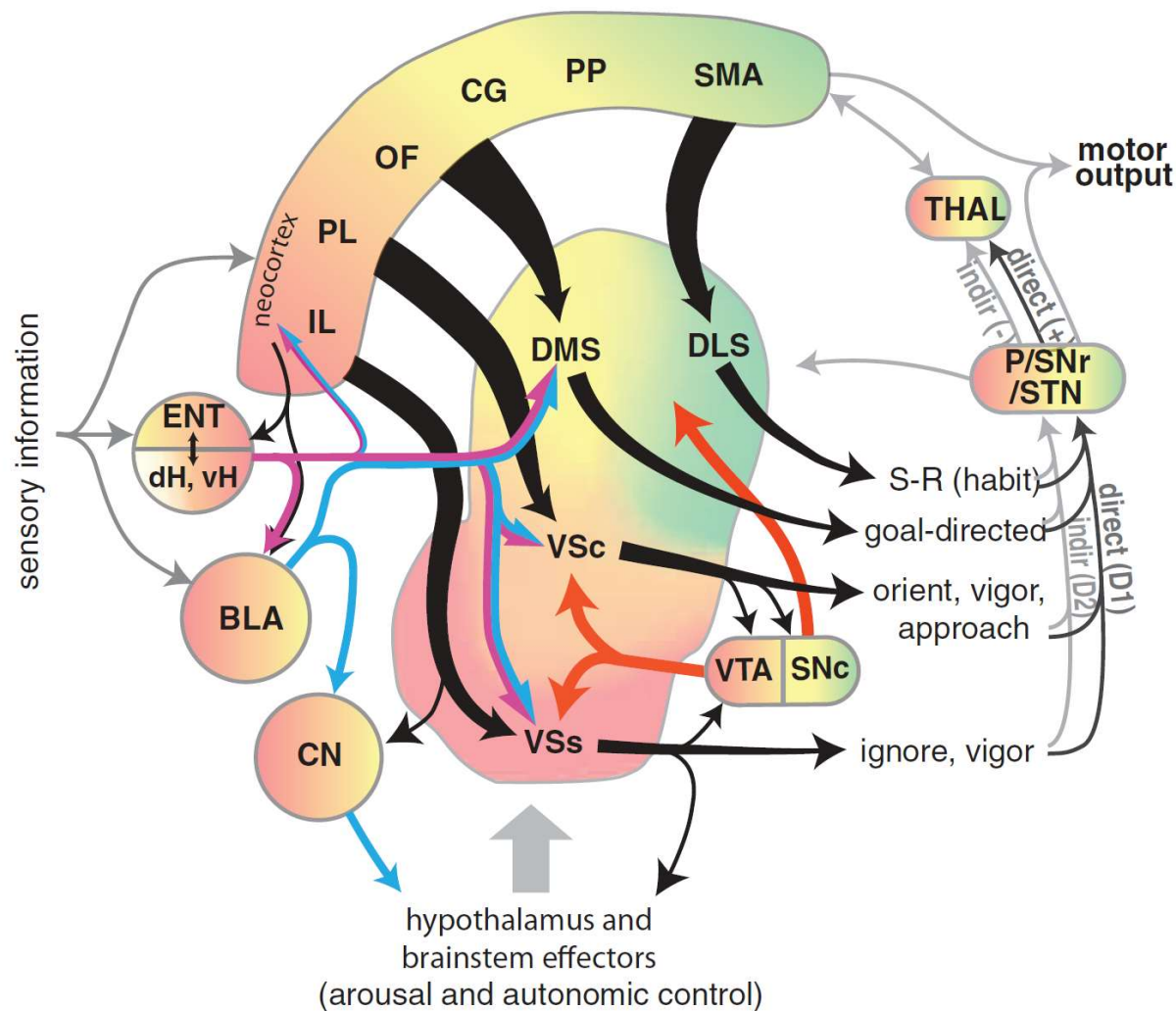


Közepes tüskés neuron a striatumban

Fronto – striato - thalamikus körök:

- Dorsolateralis (praefrontalis)
- Limbikus
- Motoros





- SMA** – szenzorimotoros
- PP** – parietalis asszociációs
- CG** – cingulum/prefrontalis
- OF/PL/IL** – orbitofrontalis régió
- ENT/H** – hippocampus
- BLA/CN** – amygdala
- DMS/DLS** – dorsalis striatum
- VS** – ventralis striatum
- VTA/SNc** – agytörzs, dopamin és egyéb monoaminok
- THAL** – thalamus
- S** – stimulus
- C** – kontextus
- O** – kimenetel
- R** - válasz

associations	[S, C] - Oa	[S, C] - [R, O]	S-R
association description	Pavlovian	model-based	model-free
effector coordinate system	autonomic	allocentric	egocentric
effector domain	somatic	cognitive/skeletal	skeletal
relative association speed	rapid	fast	gradual
response domain	emotive/motivation	goals	habits
response type	orient, approach, vigor	action by inference	typical response

Részösszefoglalás 3.

1. A neocortex kapcsolata a limbikus rendszerrel: emlékezet (pl. hippocampus) és affektivitás (pl. amygdala)
2. Kapcsolat a basalis ganglionokkal: mintázatszelekció és megerősítés; kognitív, affektív és motoros funkciók szintézise
3. Integrált hálózat (basalis ganglion - limbikus kapcsolat; S-R-O-C különböző arányú felhasználása)

KÉRDÉS: A sejtek szintjén miként valósulnak meg ezek a funkciók?

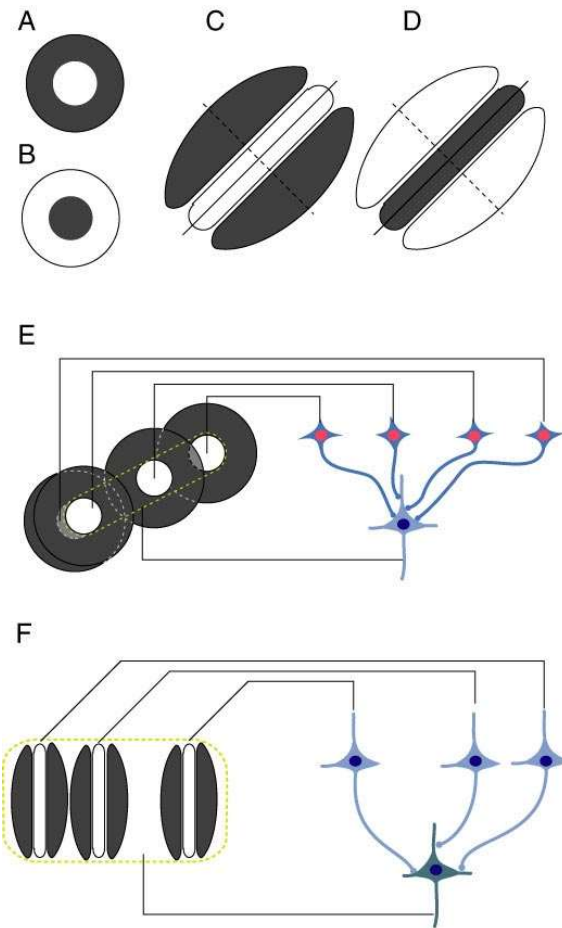
A KOGNITÍV FOLYAMATOK ALAPVETŐ NEURONÁLIS MECHANIZMUSAI

S (STIMULUS) – BELSŐ REPRESENTÁCIÓ – R (RESPONSE) – O (OUTCOME)

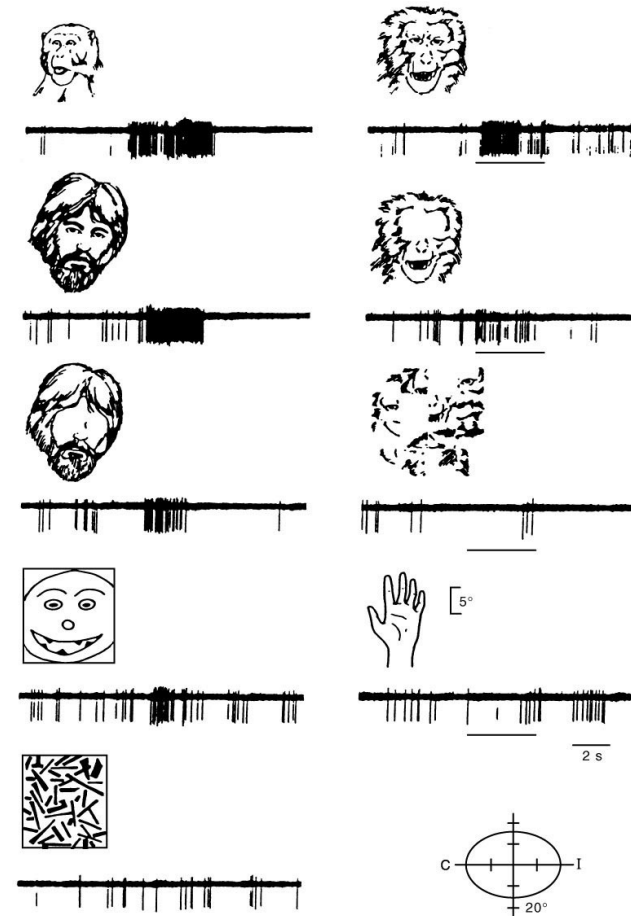
Ingerek érzékelése → belső leképezés (representáció) → asszociációk az ingerek között → alkalmazkodás az ingerekhez

1. **Stimulus-szelektivitás** (Hubel-Wiesel): érzékelés
2. **Asszociatív kapcsolatok** kialakulása (Hebb): alapvető tanulás
3. **Neuronális csoport szelekció**: adaptív viselkedés
4. **Jutalompredikciós hiba („reward prediction error”)**: jutalom, érték, kimenetel
5. **Fenntartott aktivitás**: aktív belső representáció, munkamemória
6. **Tükörneuronok**: társas utánpótlás, empátia, nyelv

1. Stimulus-szelektivitás



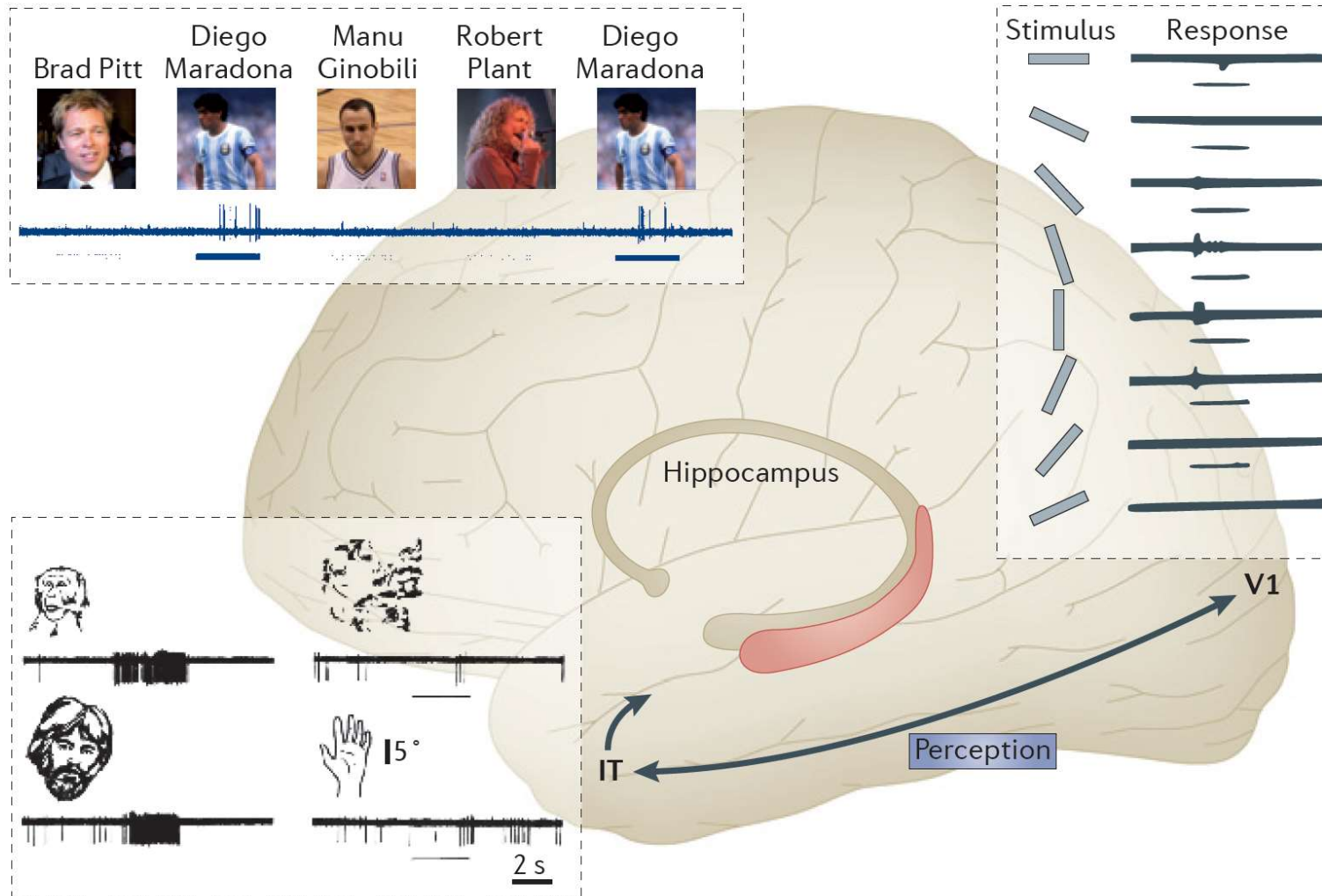
Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.



Copyright © 2002, Elsevier Science (USA). All rights reserved.

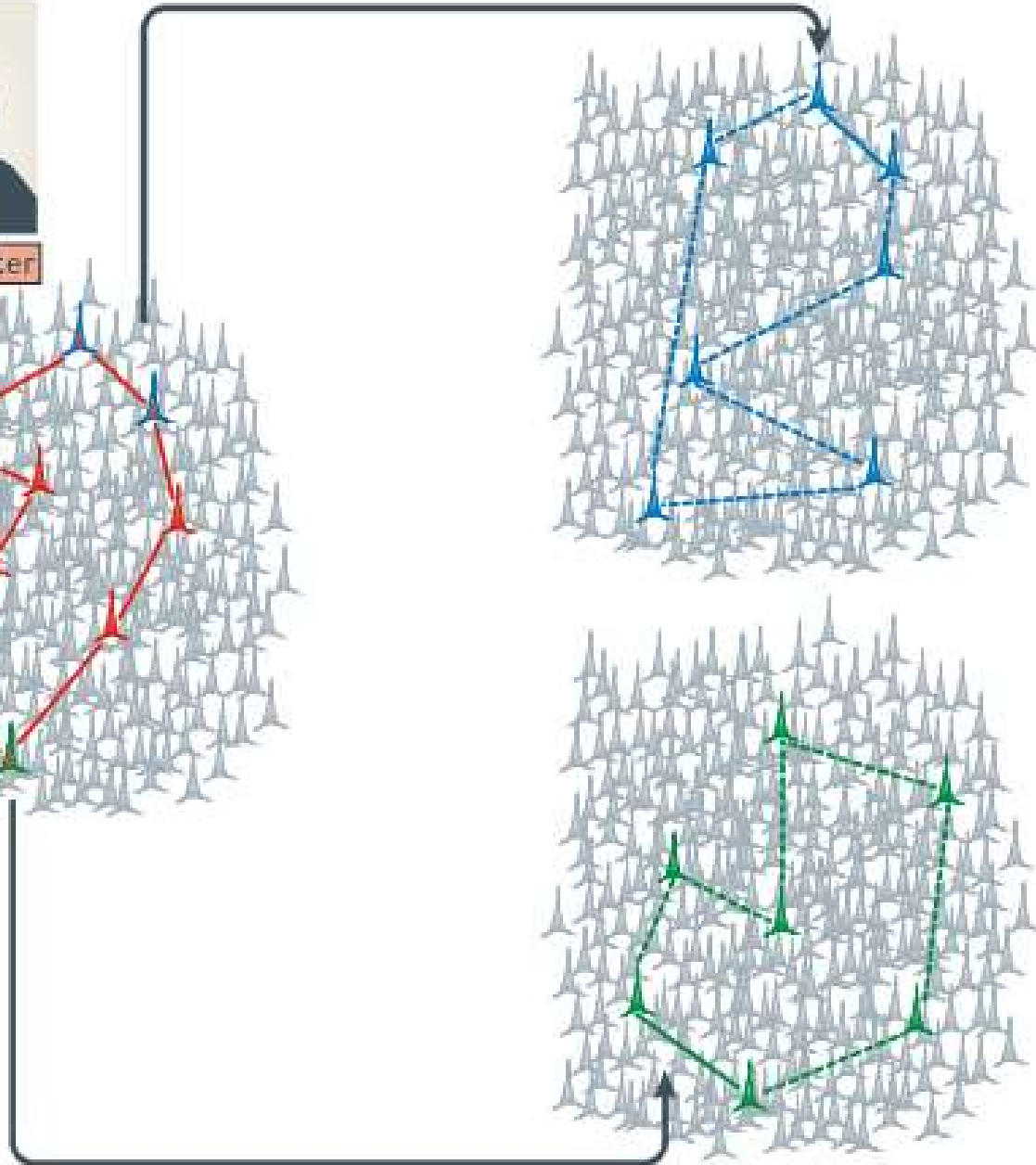
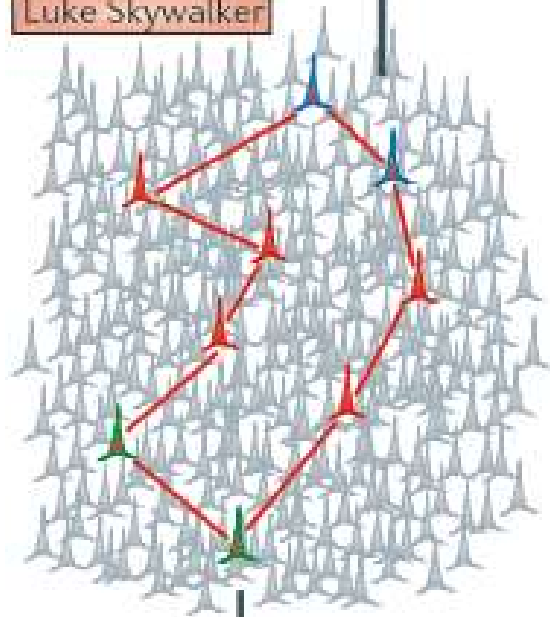
„Grandmother cells” vagy „concept cells”?

In vivo sejtregisztráció humán hippocampusból





Luke Skywalker



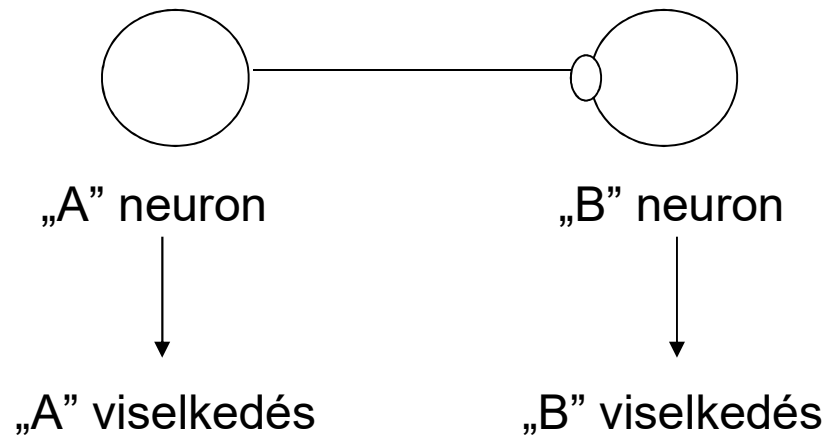
Yoda



Darth Vader

2. Az asszociatív kapcsolatok neuronális alapjai

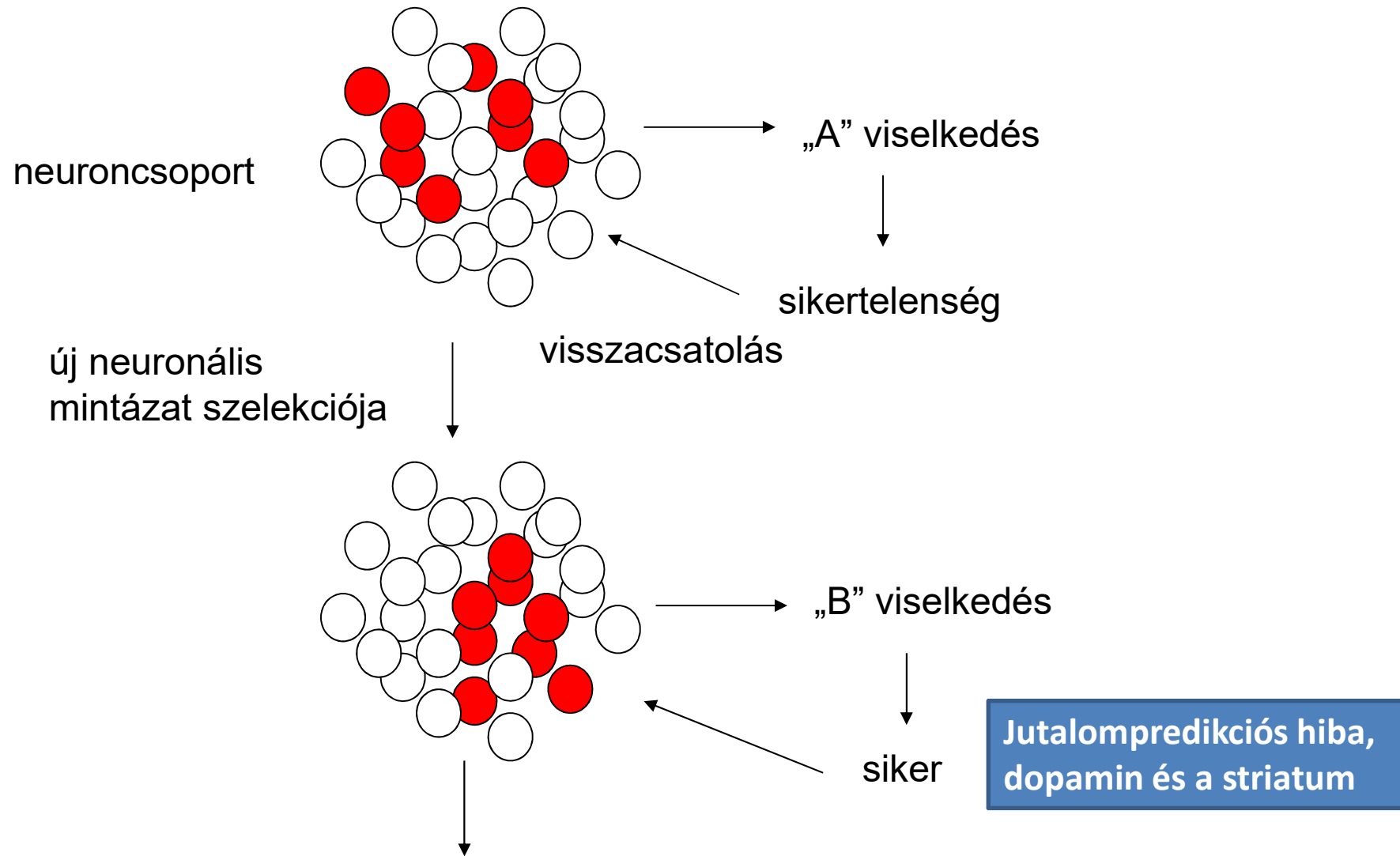
Hebb-szabály: „Neurons that fire together will wire together”



Ha „A” neuron többször ingerületbe hozza „B” neuront, akkor a közöttük lévő szinaptikus kapcsolat megerősödik. „A” és „B” viselkedés között asszociáció jön létre.

Long-term potentiation (LTP): a glutamát és speciális receptorának (NMDA= N-metil-D-aszpartát) szerepe a **hippocampusban**

3. Neuronális csoport szelekció: az operáns tanulás alapja

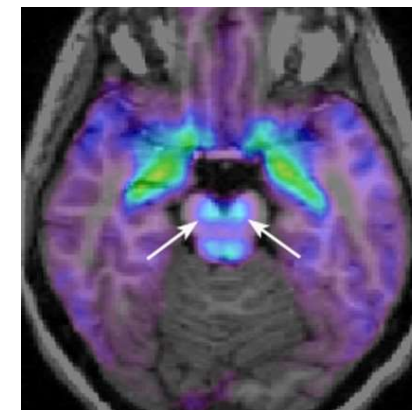
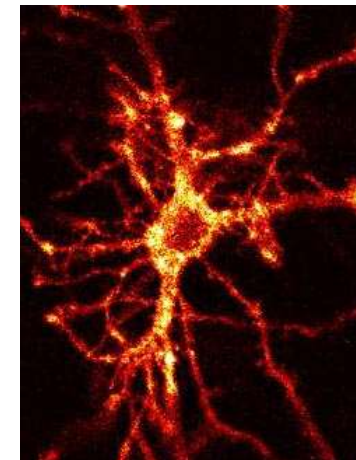
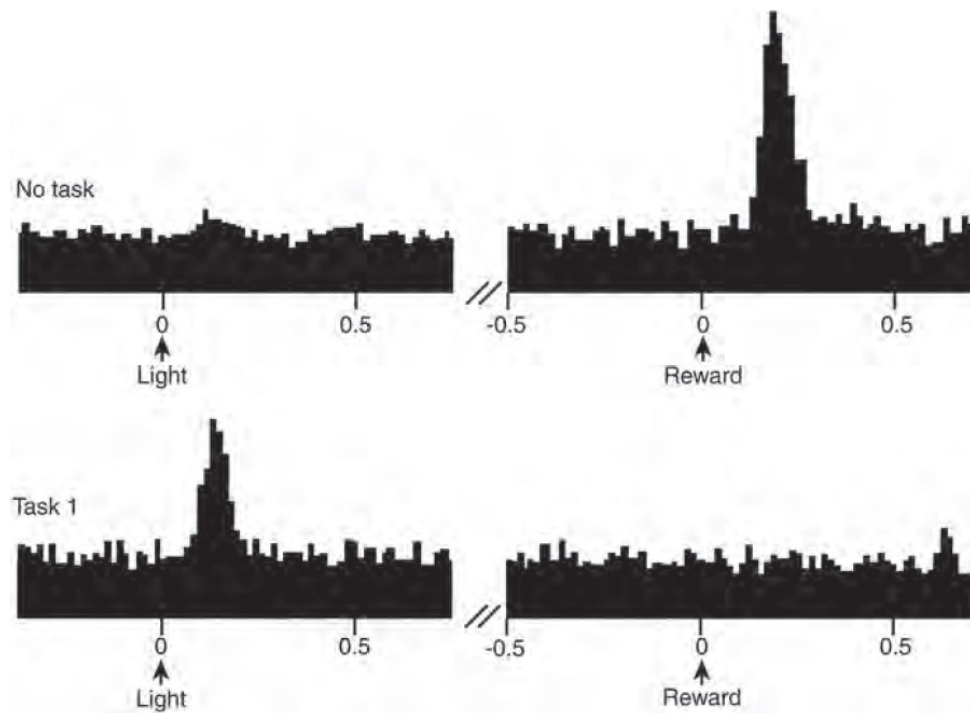


Az adaptív viselkedést elősegítő neuronális mintázat stabilizációja

4. Jutalompredikciós hiba

Striatum – agytörzsi dopaminerg pályák: nem várt jutalom esetén és a jutalmat előre jelző kulcsingerek esetén (pl. fény/hang) az agytörzsi dopaminerg sejtek fokozzák az aktivitásukat.

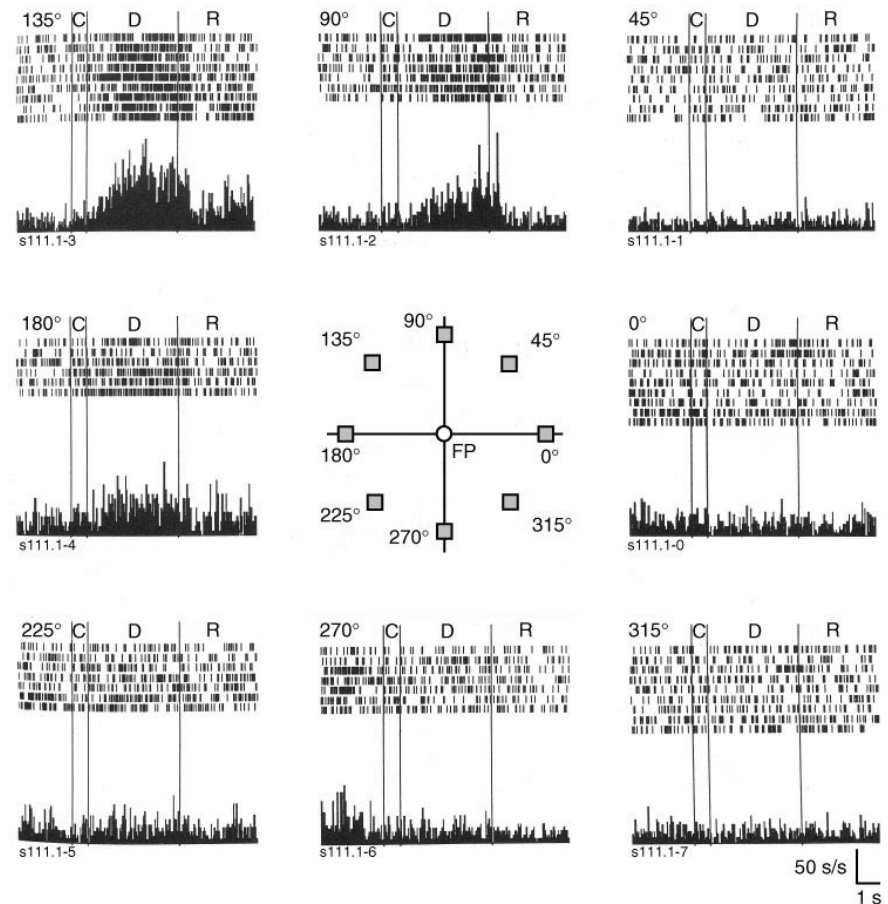
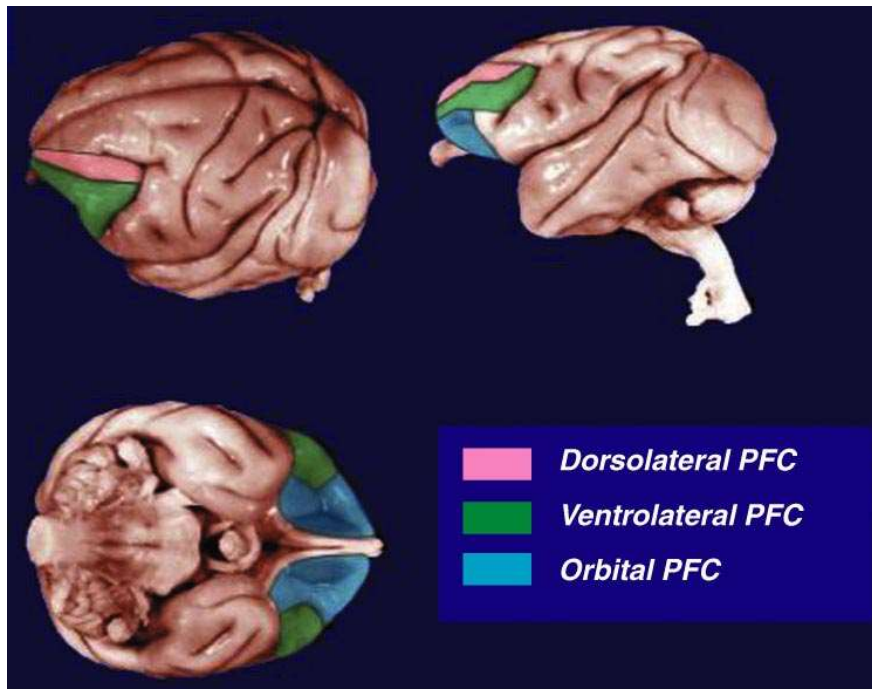
Ha a jutalom elmarad: aktivitáscsökkenés



5. Fenntartott neuronális aktivitás

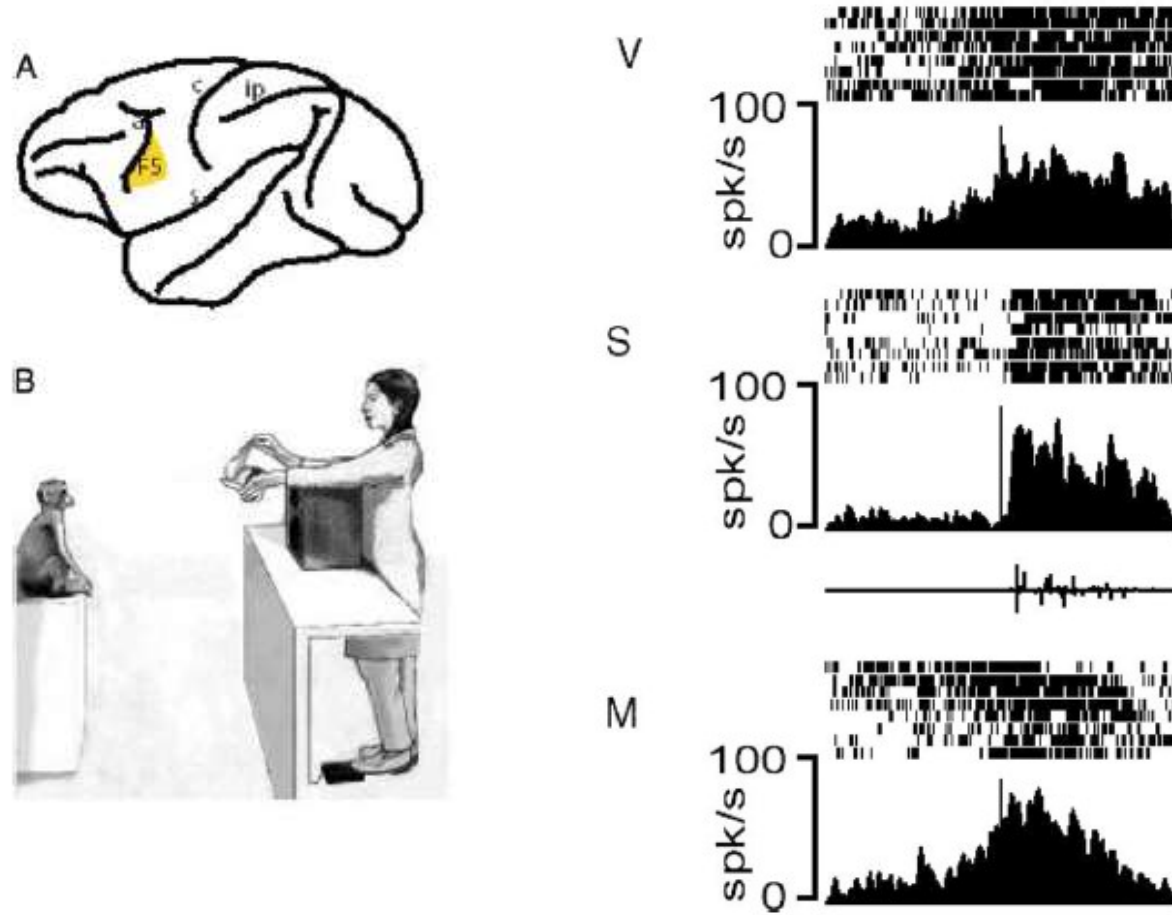
Aktivitás a rövid távú emlékezés – **munkamemória** - alatt

Homloklebény oldalsó része - **végrehajtó (executív) működések**: fenntartás, frissítés, gátlás, figyelmi fókusz váltása, cselekvések monitorozása



6. Tükörneuronok

Kapcsolat **társas érzékelés** és a **cselekvés** között: mozgások kivitelezésekor és a mozgás megfigyelésekor is aktív sejtek



Részösszefoglalás 4.

- Egyes sejttípusok aktivitása: a magasabb szintű funkciók mechanisztikus, „hiper/mikromoduláris” magyarázata - belső reprezentációk, asszociativitás, korrektív feedback/szelekció, imitáció

KÉRDÉS: Miért van szükség makrohálózatokra, ha mindez a sejtek szintjén megoldható?

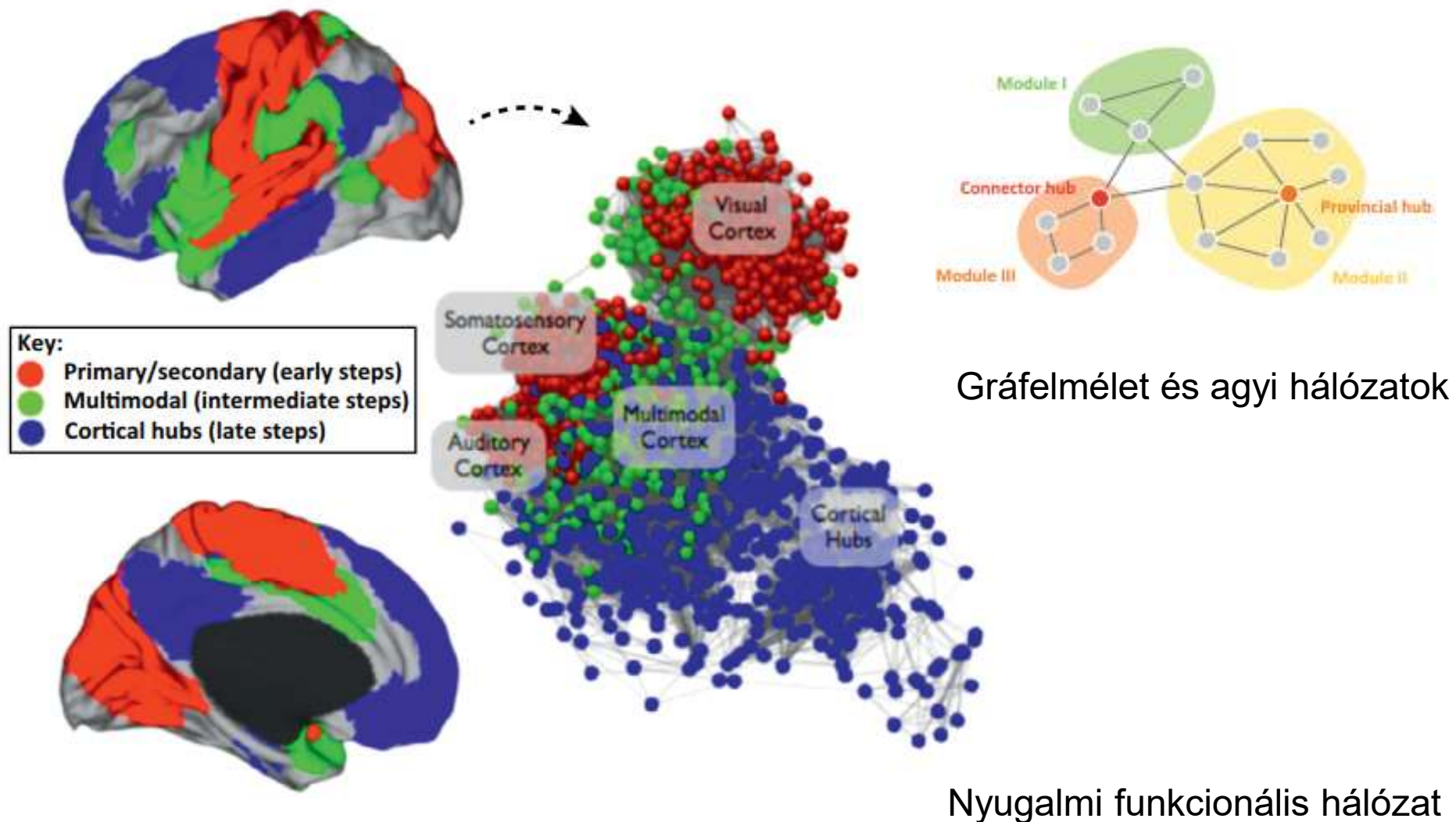
MODULOK, SPECIALIZÁLT SEJTSZINTŰ FOLYAMATOK VAGY ELOSZTOTT NEURONHÁLÓZATOK (LARGE-SCALE NEURONAL NETWORKS)?

1. Kiterjedt, lazán szervezett neuronhálózatok konvergenciapontokkal („hub”)

Az agy szerveződési elve:

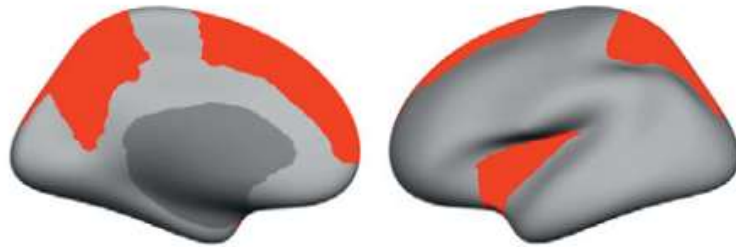
„CONNECTOME”

Az agyi csomópontok kulcsszereppel bírnak a komplex megismerés háttérében álló információ-integrálásban

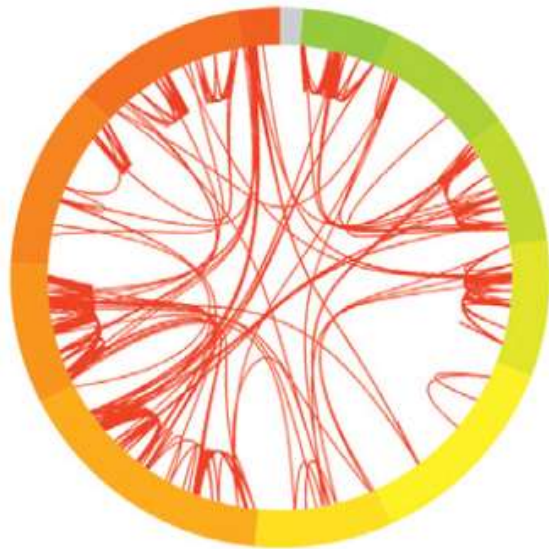
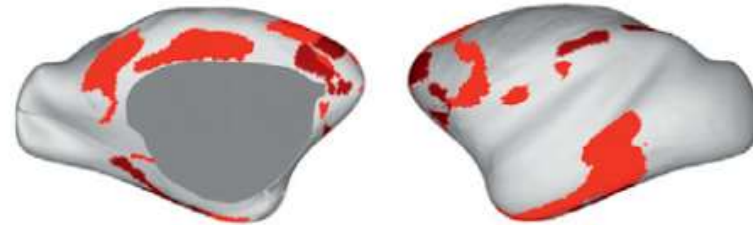


Az agyi csomópontok (hub-ok) egyéb emlősökben is azonosíthatóak

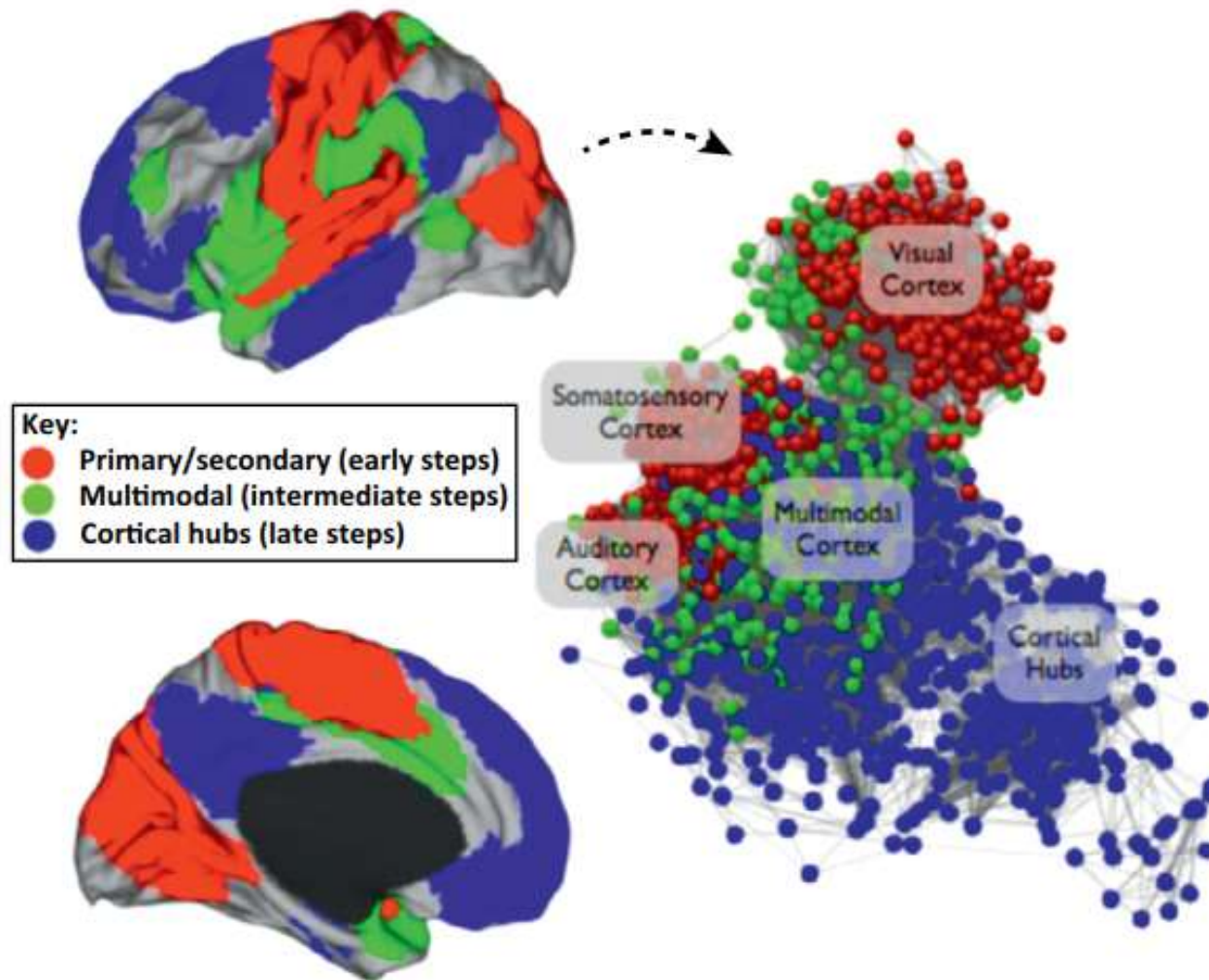
Human



Macaque



Az agyi csomópontok kulcsszereppel bírnak a komplex megismerés háttérében álló információ-integrálásban



Egyéni különbségek a hub-ok kapcsolódásában ~ IQ, kognitív teljesítmény, személyiségvonások

Dinamika? Lokális hálók? „Nyelők” (sinks) és „források” (sources) .

A globális munkatér neurális korrelátuma

Komputációs modellek: a hub-ok vezérlik a szinkronizációt, sérülésük kiemelten káros

MODULOK, SPECIALIZÁLT SEJTSZINTŰ FOLYAMATOK VAGY ELOSZTOTT NEURONHÁLÓZATOK (LARGE-SCALE NEURONAL NETWORKS)?

1. Kiterjedt, lazán szervezett neuronhálózatok konvergenciapontokkal („hub”)
2. Egy hálózat – több funkció

Az agy szerveződési elve:

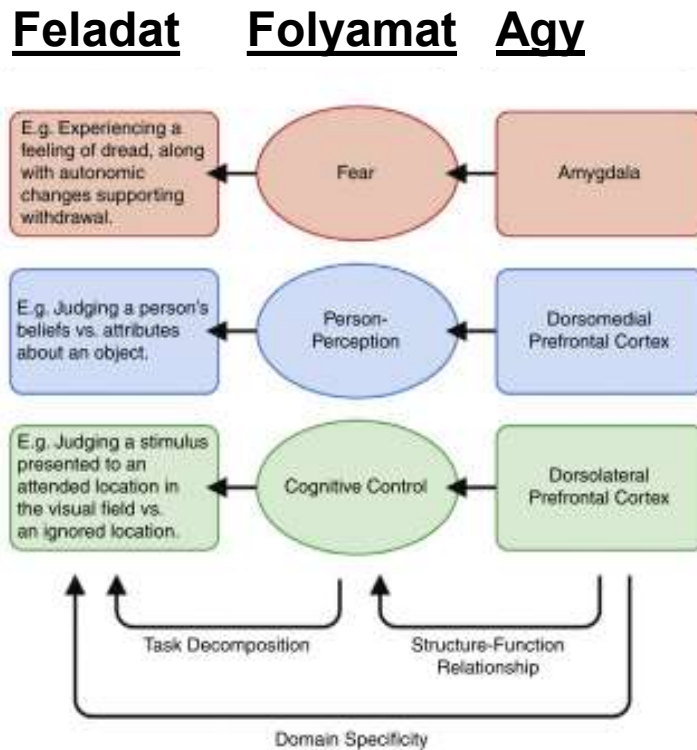
„CONNECTOME”

Gyakori csomópontok: lateralis praefrontalis cortex (**LPFC**), orbitofrontalis cortex (**OFC**), anterior/posterior cingulum (**ACC/PCC**), medialis praefrontalis cortex (**MPFC**), temporoparietalis junkció (**TPJ**), intraparietalis sulcus (**IPS**), striatum, amygdala

Érzelem

**Társas
megismerés**

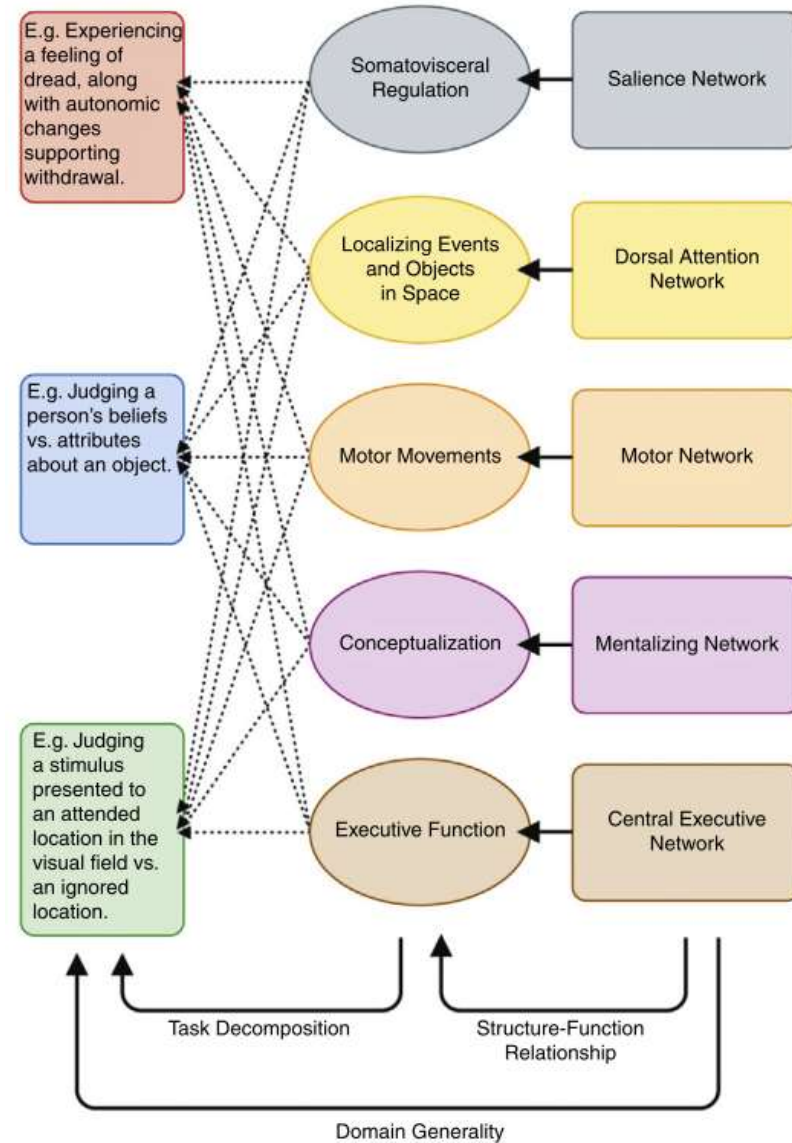
Megismerés



Feladat

Folyamat

Agy



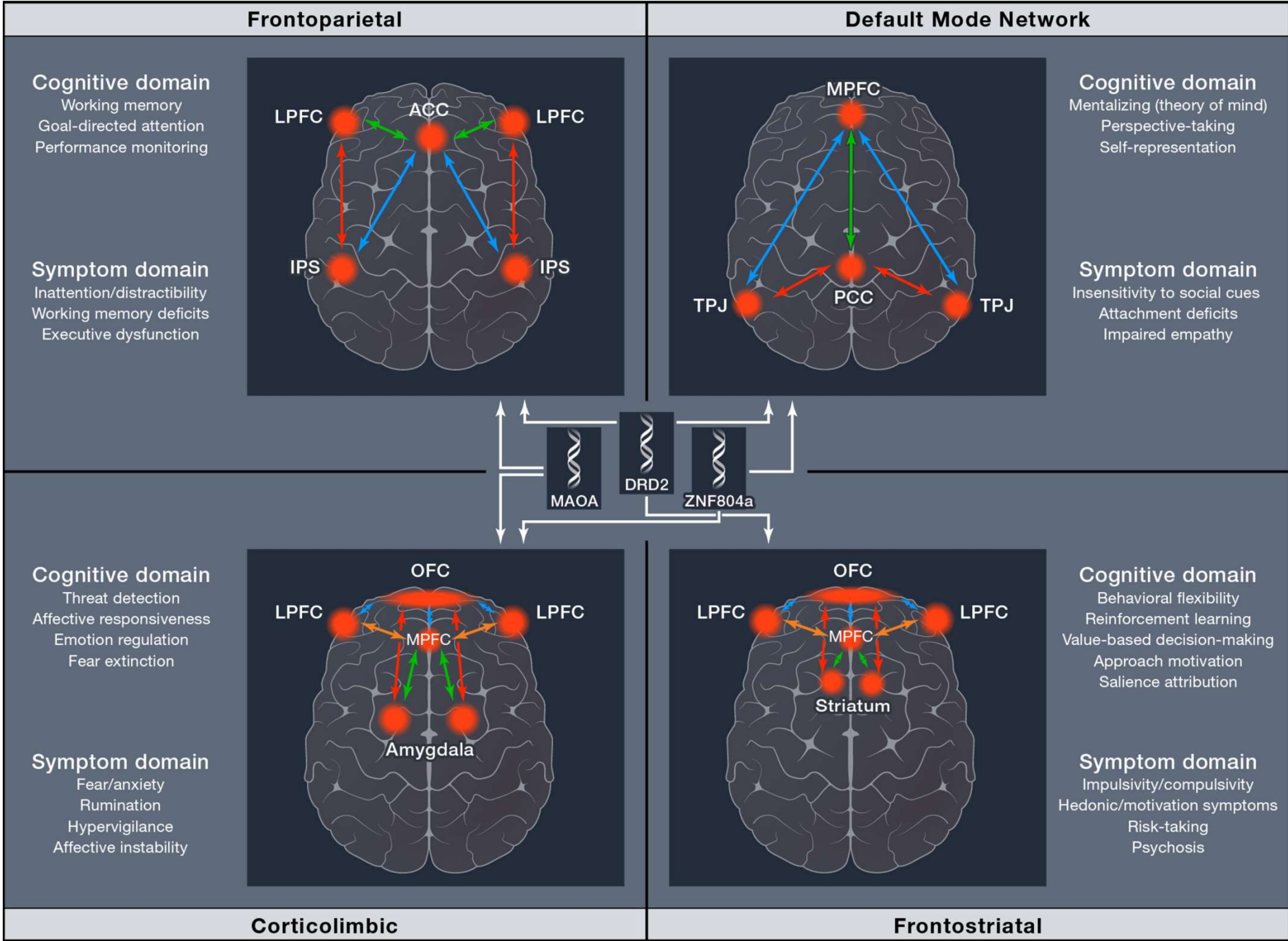
MODULOK, SPECIALIZÁLT SEJTSZINTŰ FOLYAMATOK VAGY ELOSZTOTT NEURONHÁLÓZATOK (LARGE-SCALE NEURONAL NETWORKS)?

1. Kiterjedt, lazán szervezett neuronhálózatok konvergenciapontokkal („hub”)
2. Egy hálózat – több funkció
3. Strukturális, funkcionális és effektív konnektivitás
4. Bizonyos frekvenciatartományban oszcilláció a hálózatokban

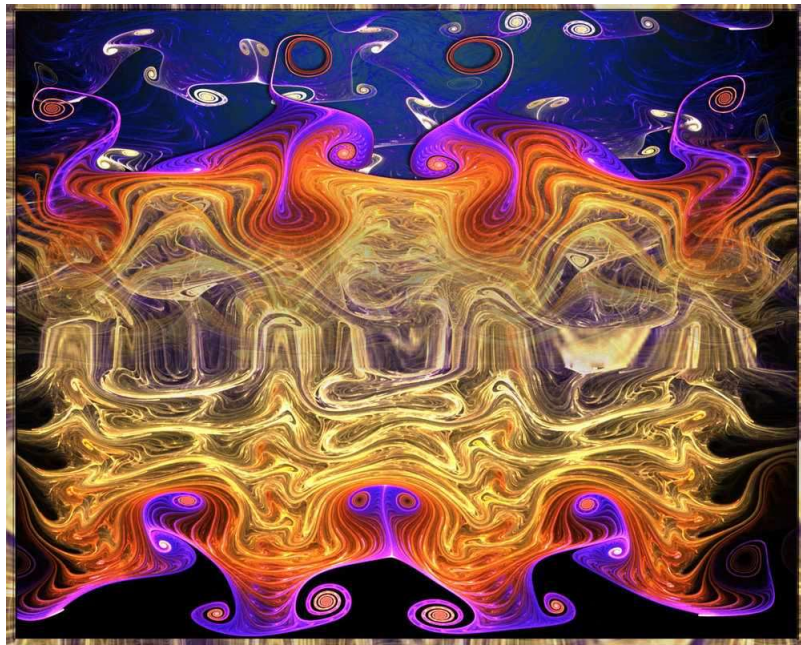
Az agy szerveződési elve:

„CONNECTOME”

Gyakori csomópontok: lateralis praefrontalis cortex (**LPFC**), orbitofrontalis cortex (**OFC**), anterior/posterior cingulum (**ACC/PCC**), medialis praefrontalis cortex (**MPFC**), temporoparietalis junkció (**TPJ**), intraparietalis sulcus (**IPS**), striatum, amygdala

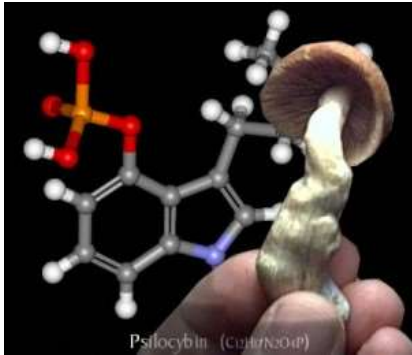


A „CONNECTOME” SZEREPE: SZELF, SZUBJEKTIVITÁS, TUDAT



<http://i33tm0b113.deviantart.com/art/Psilocybin-Fever-92014279>



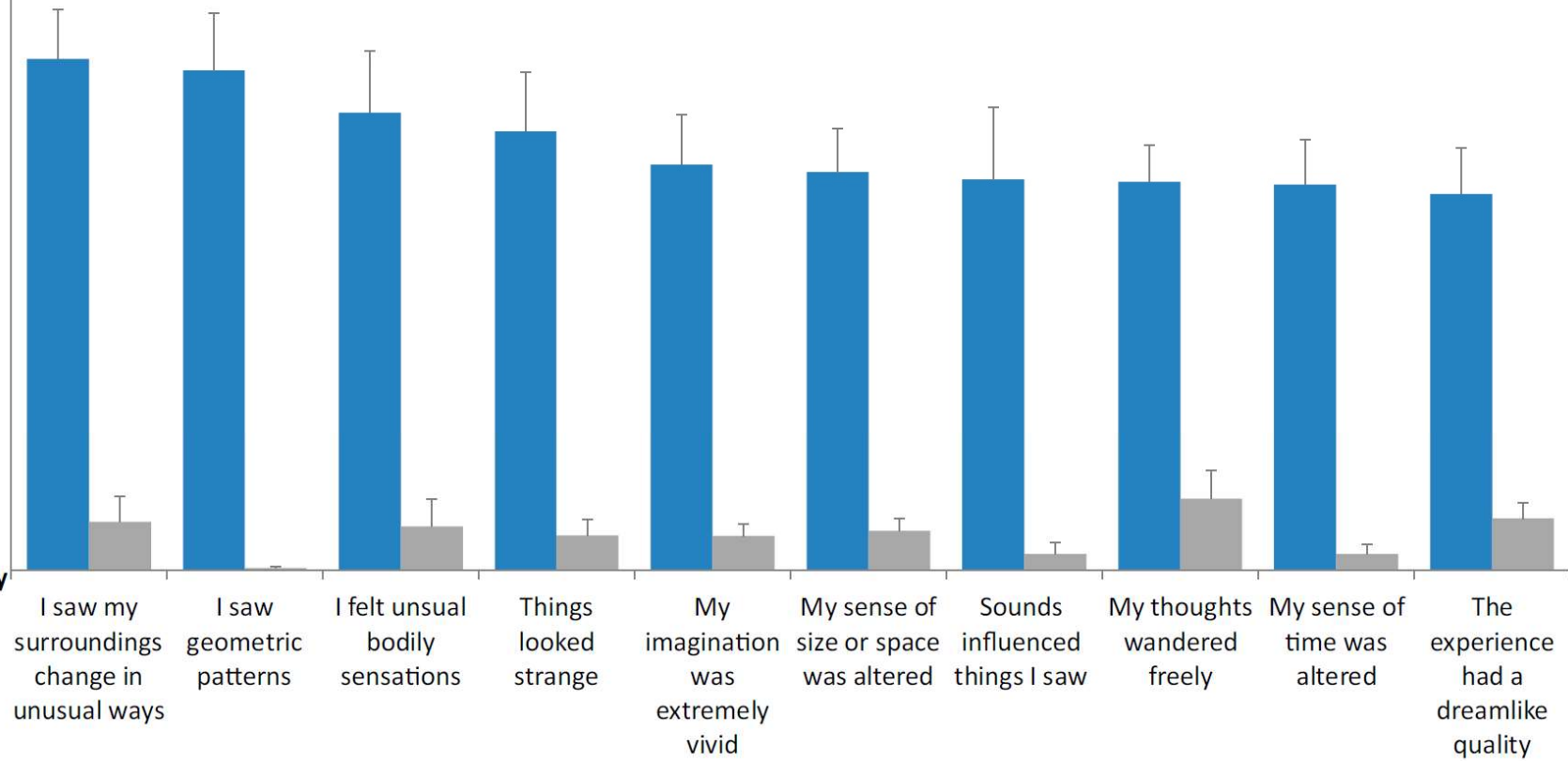


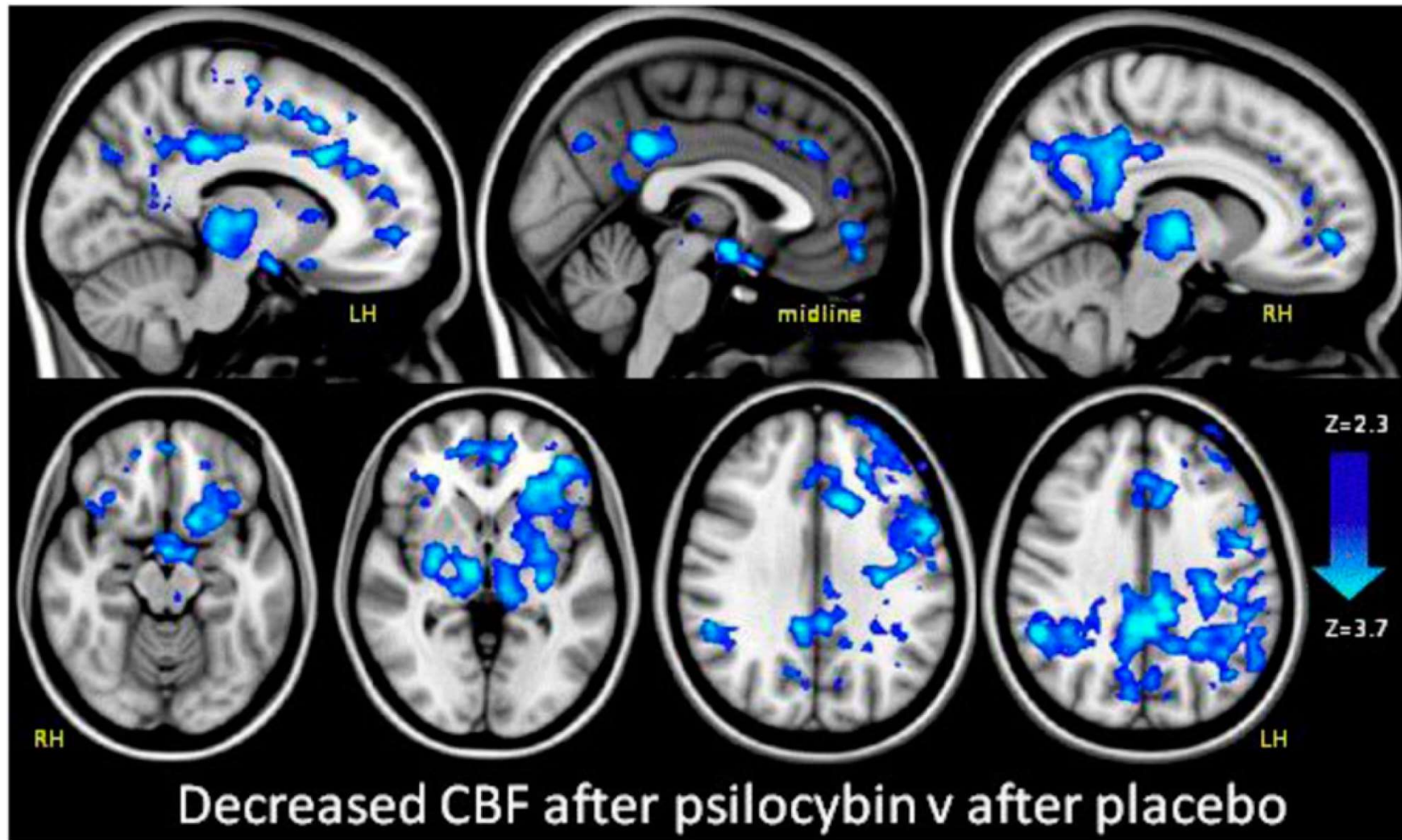
Top 10 rated items

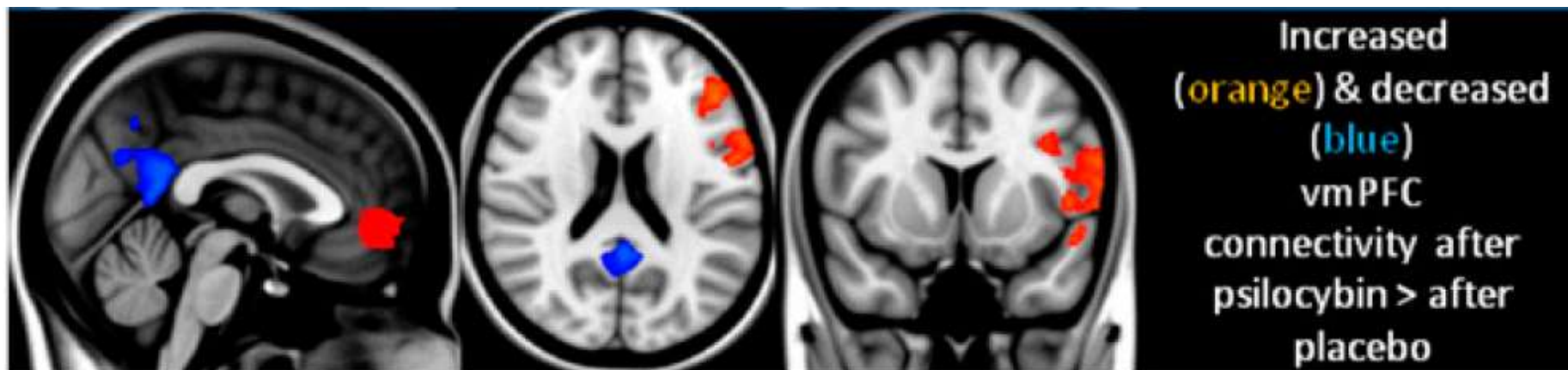
Much more than usually

Psilocybin ■
Placebo ■

No more than usually

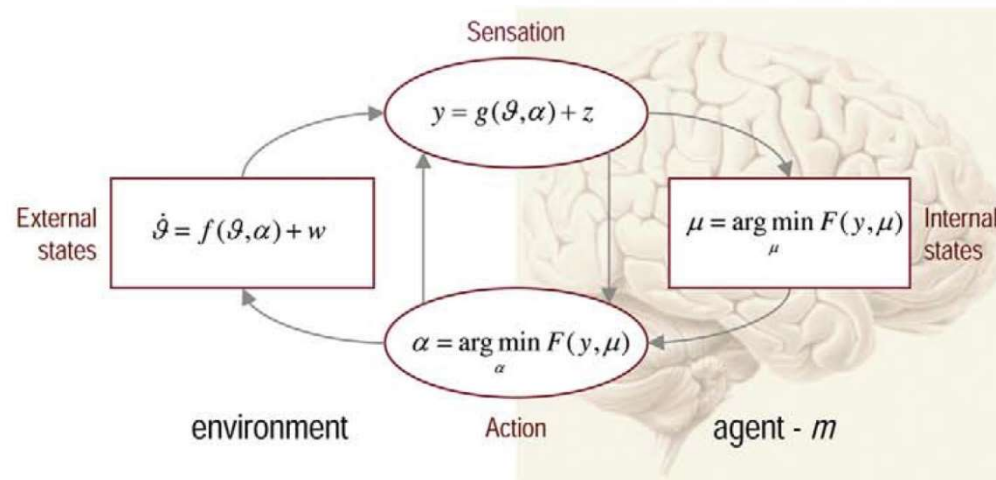






Az agyműködés Friston-féle szabadenergia elmélete

1. Önszabályozó rendszerek (pl. agy): belső variabilitás; cél: szabad energia ↓
2. **Bayes-féle modell:** egy belső probabilitási modell frissítése az új szenzoros adatok (tapasztalatok) alapján – szabad energia csökkenése
3. **Entrópia** és „**meglepetés**” – „predikciós hiba” ; alacsony entrópia – kiszámítható kimenetel



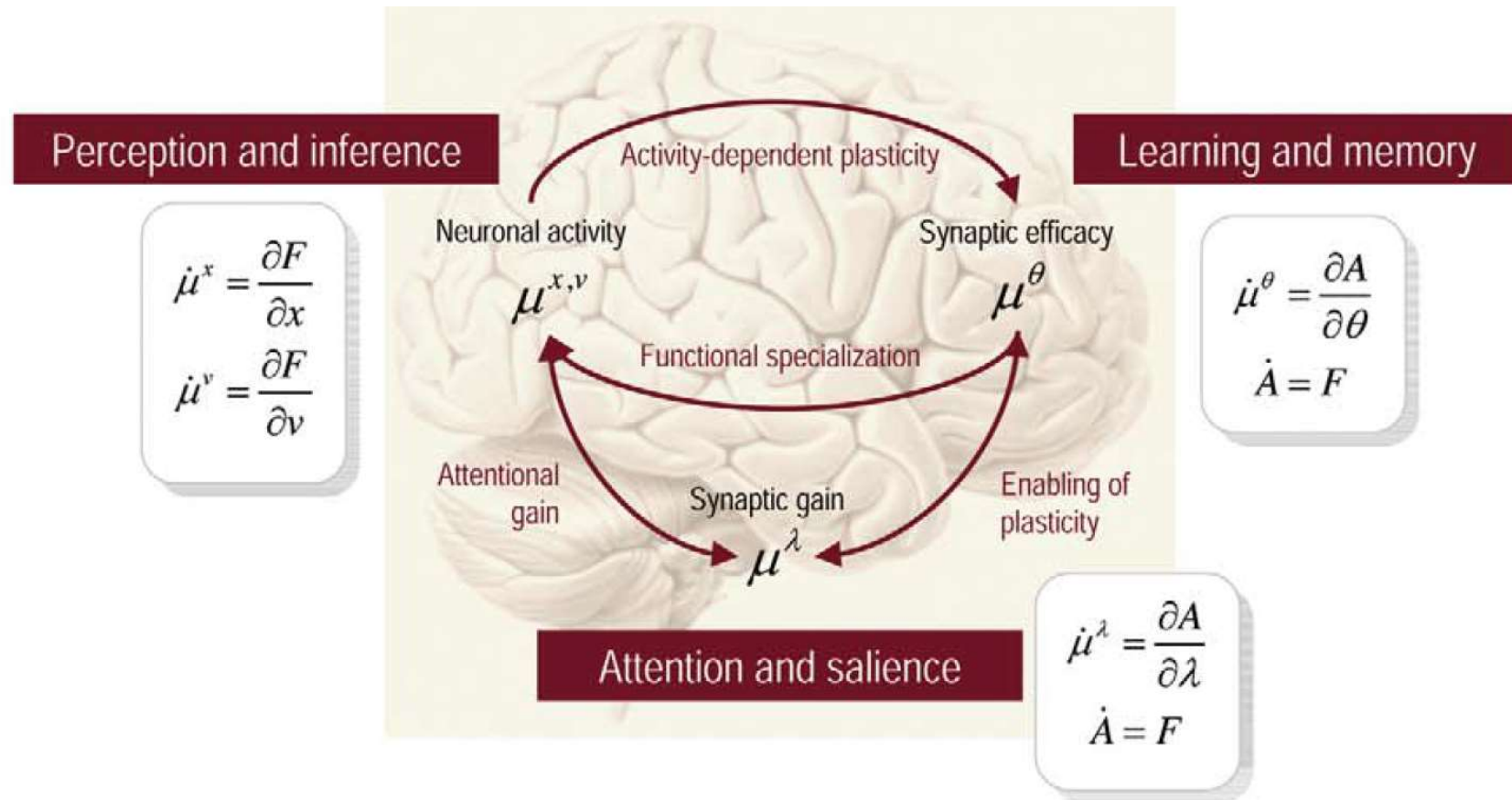
$$F = \text{Energy} - \text{Entropy} = -\langle \ln p(y, \vartheta | m) \rangle_q + \langle \ln q(\vartheta) \rangle_q$$

Action to minimise a bound on surprise

$$\begin{aligned}
 F &= \text{Complexity} - \text{Accuracy} \\
 &= D(q \| p(\vartheta)) - \langle \ln p(y(\alpha) | \vartheta, m) \rangle_q \\
 \alpha &= \arg \max_{\alpha} \text{Accuracy}
 \end{aligned}$$

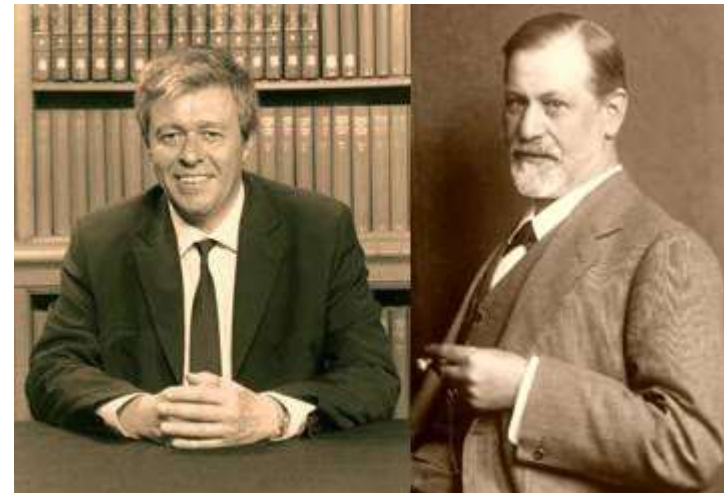
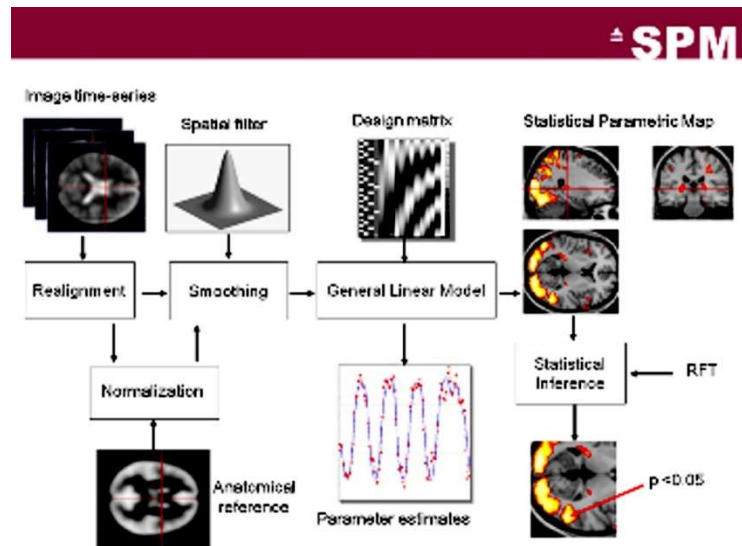
Perception to optimise the bound

$$\begin{aligned}
 F &= \text{Divergence} + \text{Surprise} \\
 &= D(q(\vartheta; \mu) \| p(\vartheta | y)) - \ln p(y | m) \\
 \mu &= \arg \min_{\mu} \text{Divergence}
 \end{aligned}$$



μ – „*recognition density*”: az adatok okának valószínűségi eloszlása – belső *valószínűségi* modell a világról – entrópia (sztochasztikus aktivitás) kell hozzá

Friston, Statistical Parametric Mapping (SPM) az agyi térképezéshez és Freud



<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>

[A computer program just ranked the most influential brain scientists of the modern era](#)

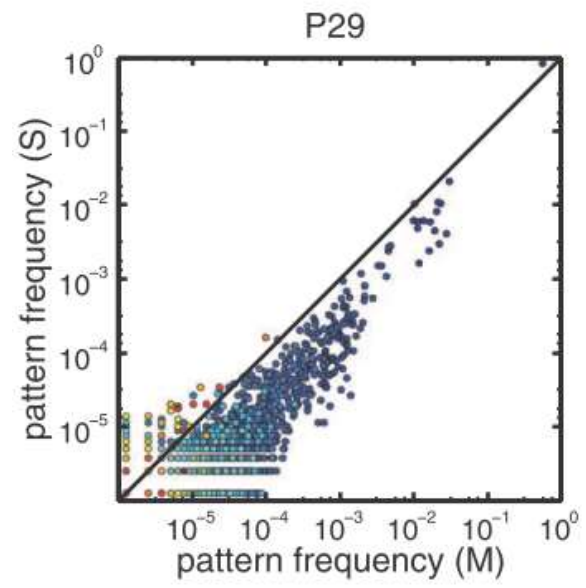
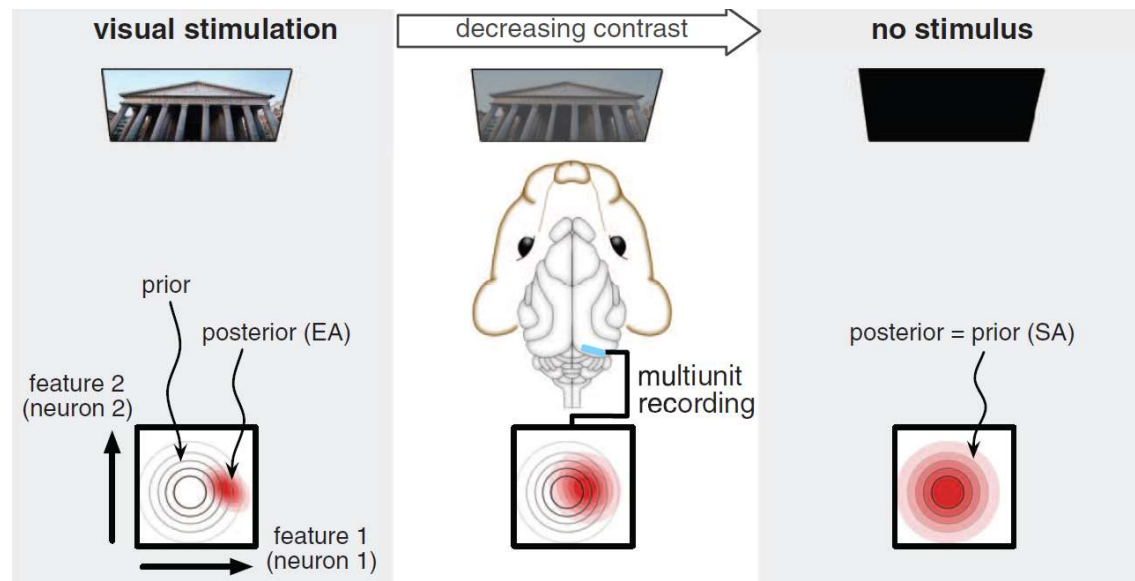
1. Karl Friston



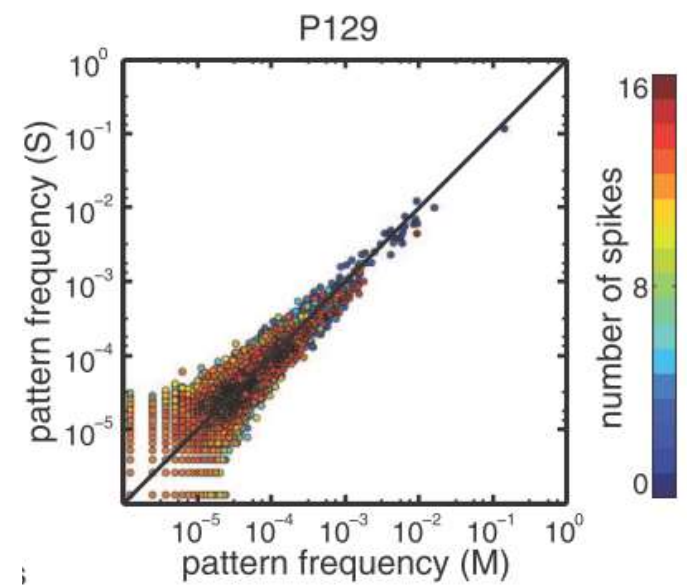
[Karl Friston: resisting the philosopause](#)

<http://neurocritic.blogspot.hu/2010/03/friston-is-freudian.html>

EA – kiváltott aktivitás
SA – „spontán” aktivitás
S – „spontán”
M – inger („movie”)



szemek kinyílása után



kifejlett állat

Részösszefoglalás 5.

- **„Connectome”** – kiterjedt, koherensen aktiválódó hálózat, többféle funkcióval; pl. „Cortical midline structures” – „default mode network”: introspekció, szelf vs. stimulus-orientált frontoparietális hálózat
- **Bayes-féle modell:** probabilisztikus belső modell a világról, statisztikus valószínűség, szabadenergia csökkenése