

«Здоровый и больной мозг: от молекулярной физиологии к патологии, клинике и лечению»

Наиль Бурнашев

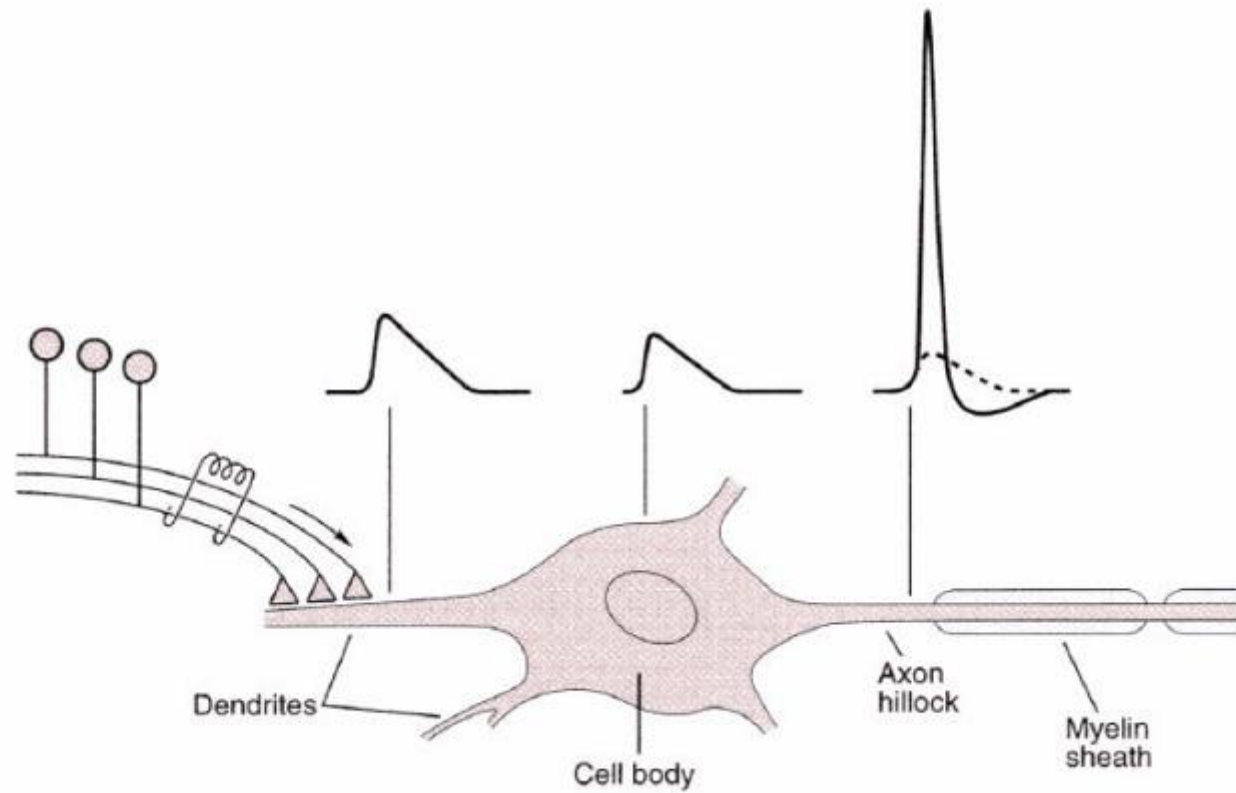


II Интегративная деятельность мозга

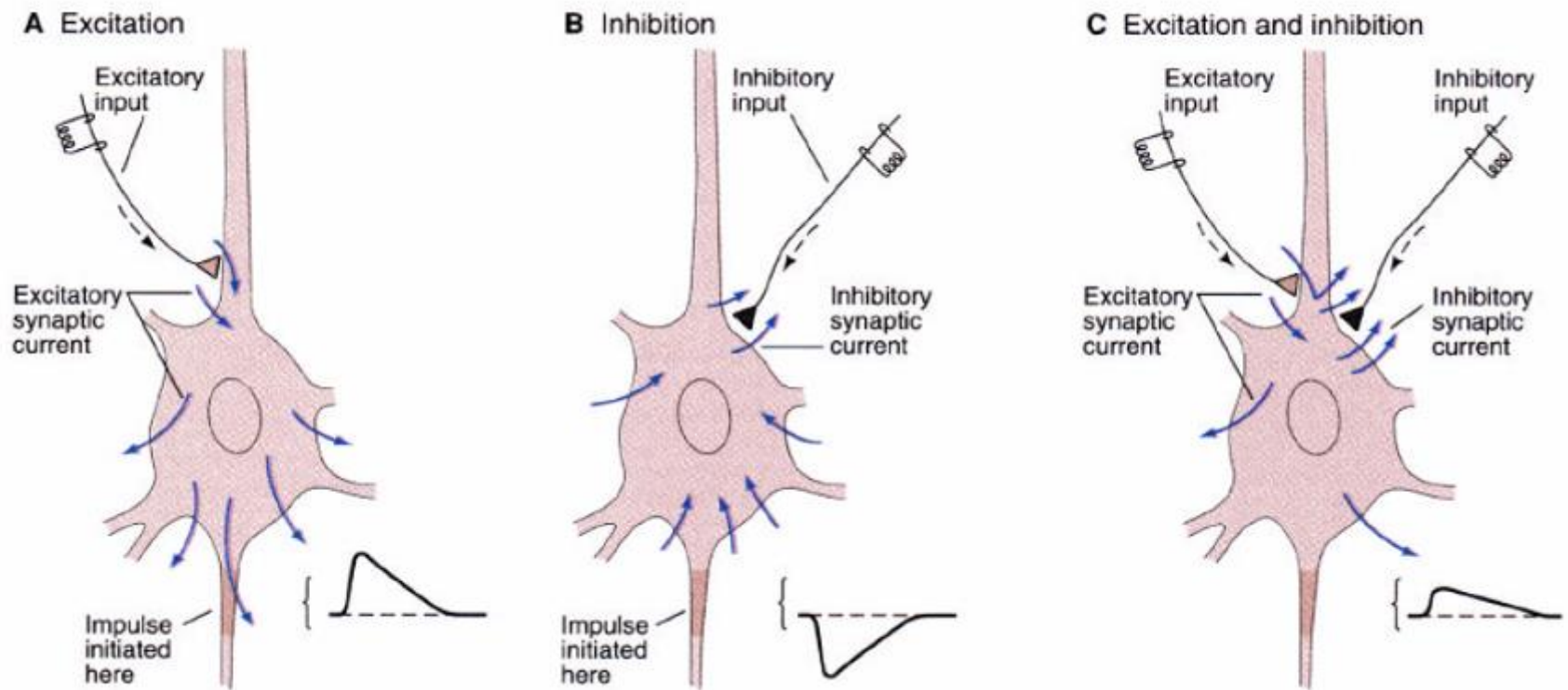
- 1. Структурно-функциональная организация коры головного мозга и гиппокампа. Локальные нейронные сети в ЦНС в развитии.**
- 2. Нейронные механизмы обучения и памяти. Нарушения памяти.**

Обработка информации в нейронах

Электротоническое распространение ПСП



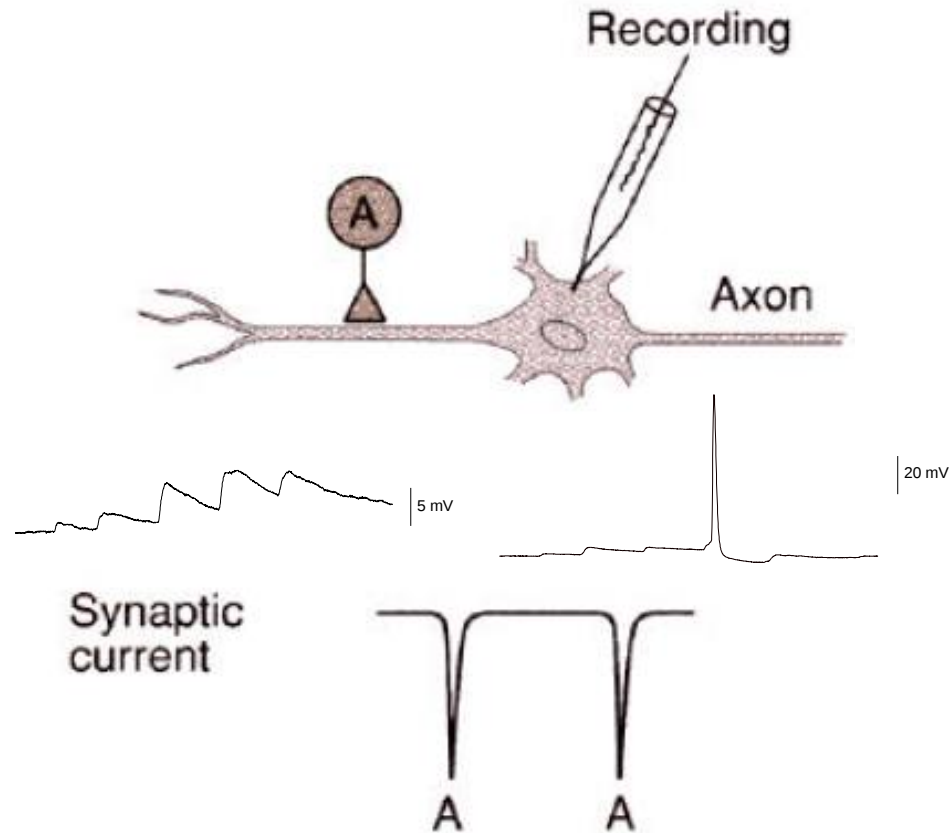
Суммация ВПСТ и ТПСТ



Временная суммация

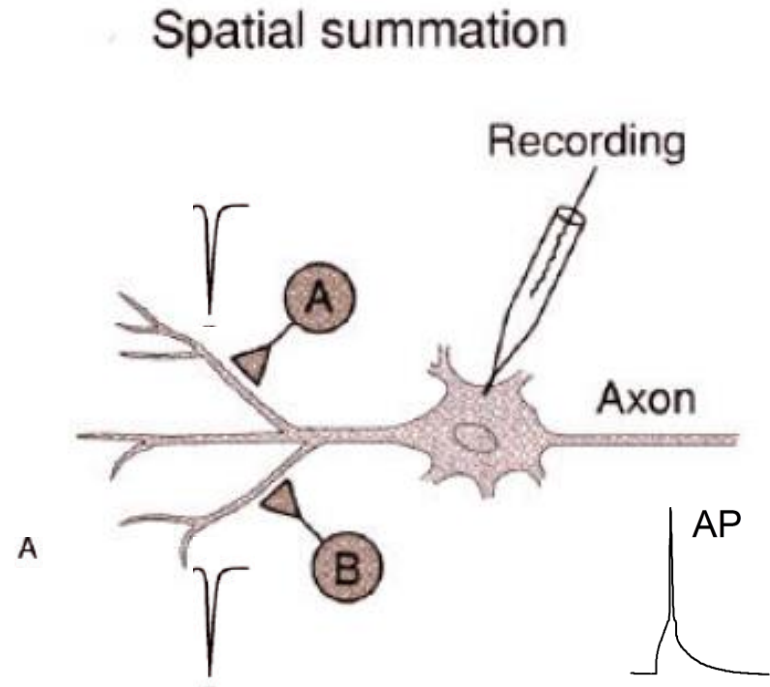
- Активация одного и того же синаптического входа второй раз, прежде чем первый ток затухает
- Постсинаптические потенциалы суммируются и приводят к генерации потенциала действия

Temporal summation

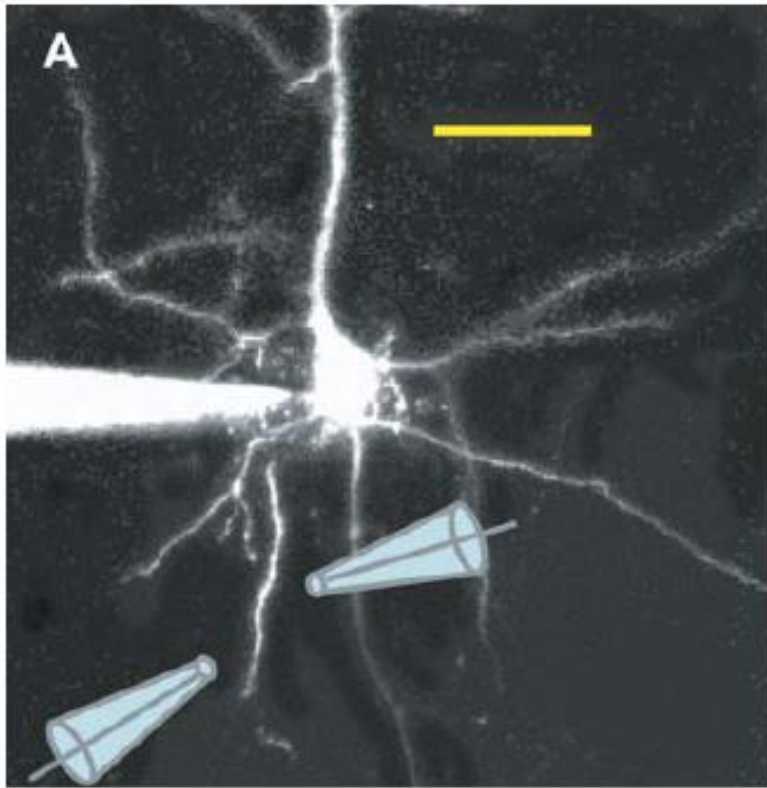


Пространственная суммация

- Активация двух входов происходит одновременно
- События суммируются и происходит генерация потенциала действия в аксоне

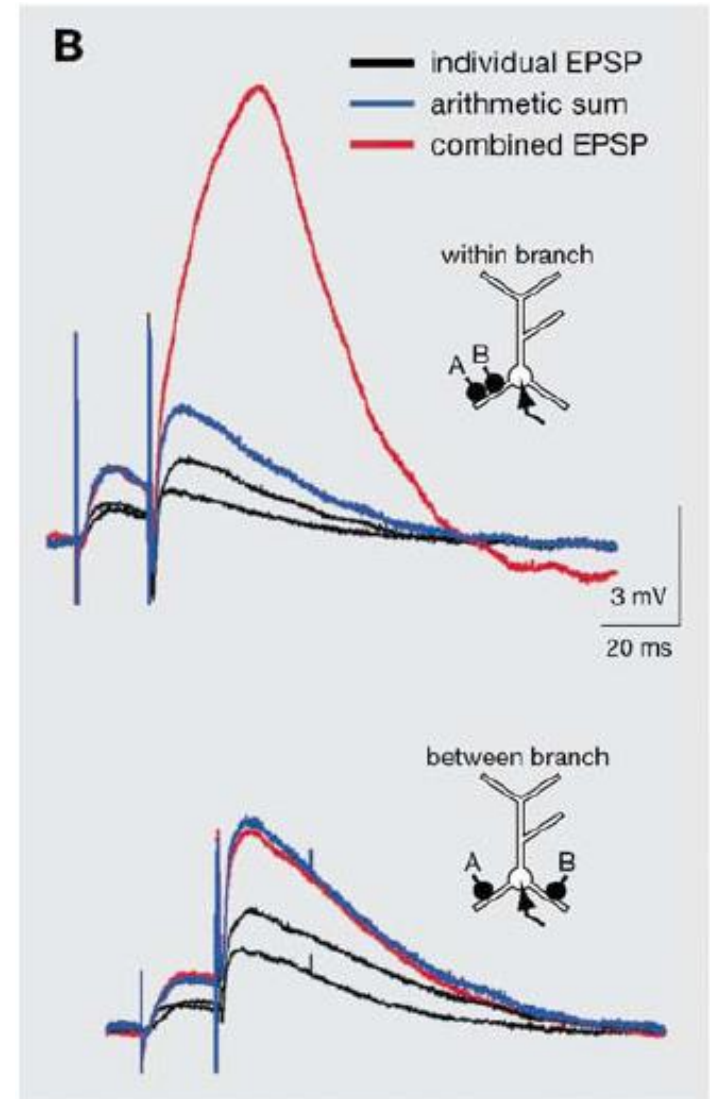


Операция умножения ВПСП внутри веток дендрита

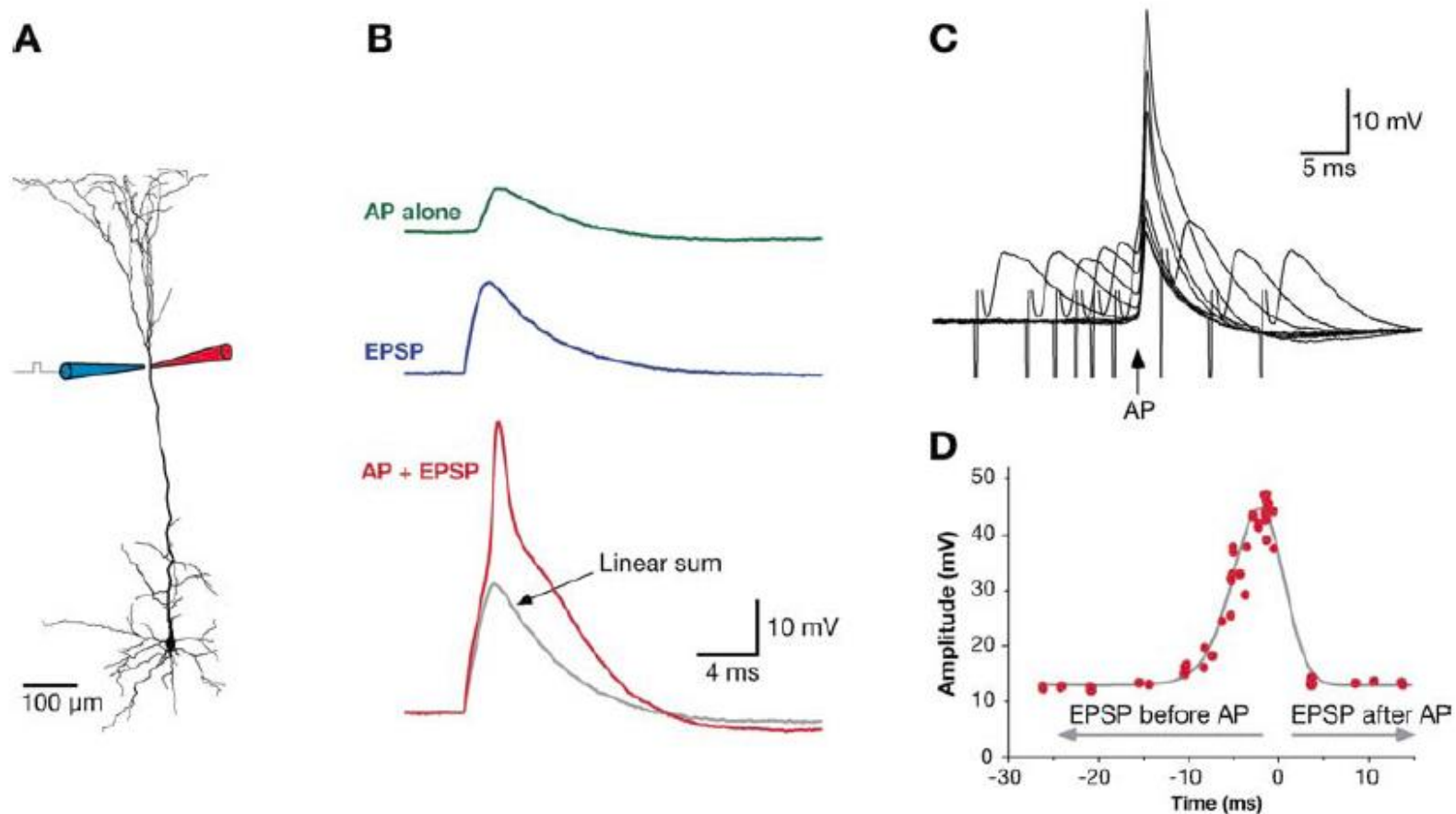


Суммация ВПСП вызванных внутри одной ветки дендрита и в разных ветках

В случае одной ветки ответ на второй стимул получается больше чем в арифметическая сумма. В случае разных веток – ответ равен арифметической сумме.



ВПСП усиливает потенциалы действия в дендритах



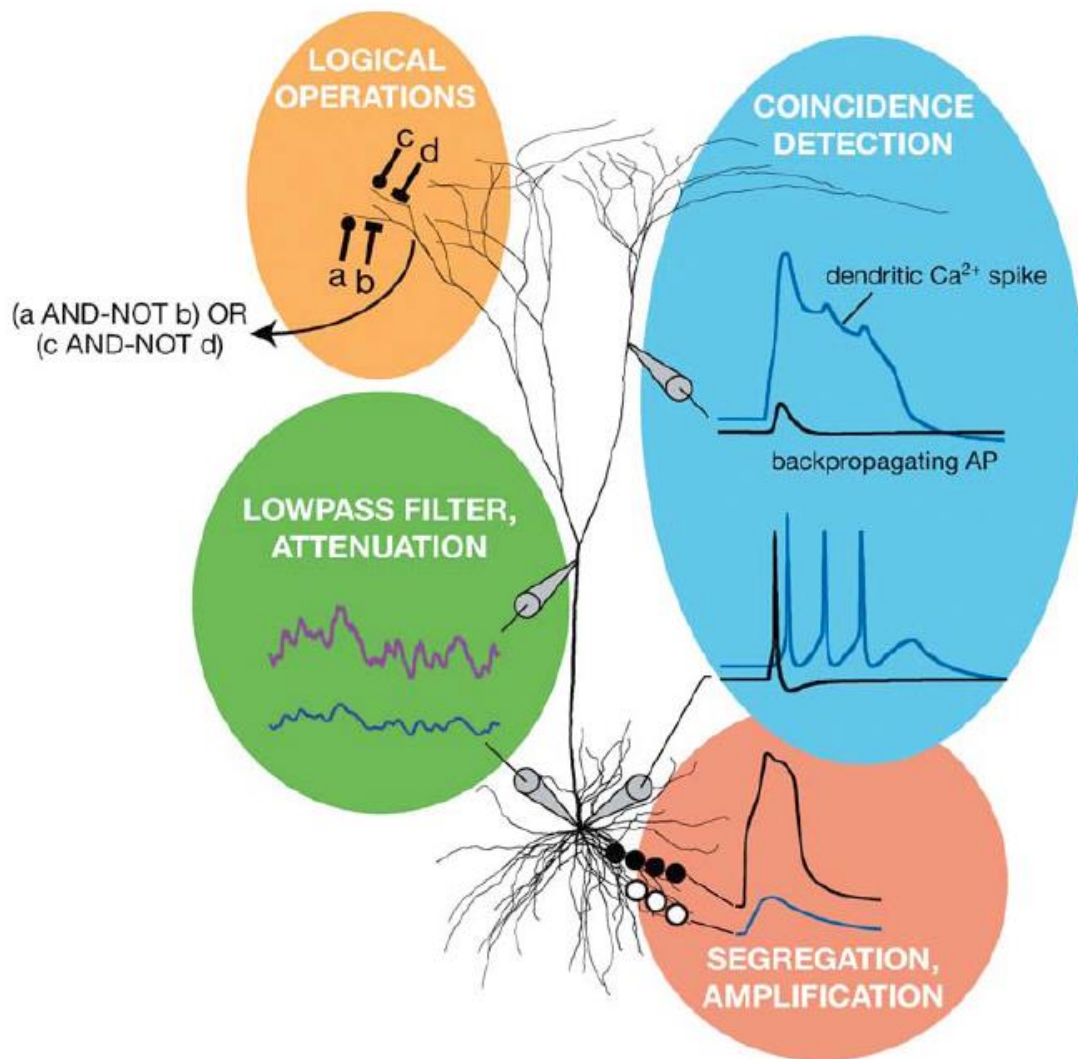
Детектор совпадений ВПСП и потенциала действия

Красная пипетка – запись с дендрита, голубая пипетка-активация локального синапса

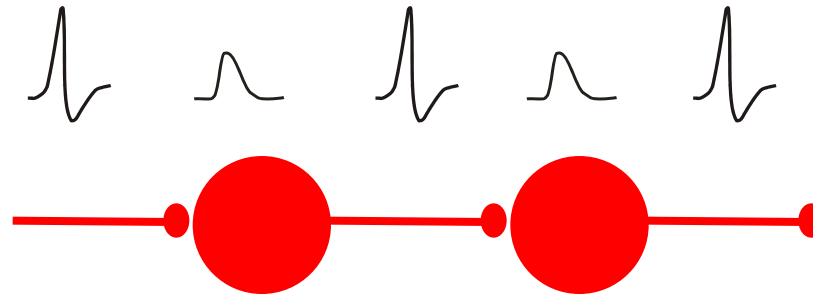
Потенциал действия в дендрите вызывается деполяризацией сомы и ВПСП стимуляцией синапса

Схема основных операций в дендритах

1. Пассивные дендриты действуют как фильтр низких частот (low pass filter) – высокочастотный входной сигнал ослабляется и сглаживается
2. Нелинейные взаимодействия между возбуждением и шунтирующим торможением могут позволять логические операции
3. Дендриты могут усиливать или ослаблять возбуждающие синаптические входы
4. Детектор совпадений потенциала действия и ВПСП в дендритах



Передача сигнала в цепочке возбуждающих нейронов

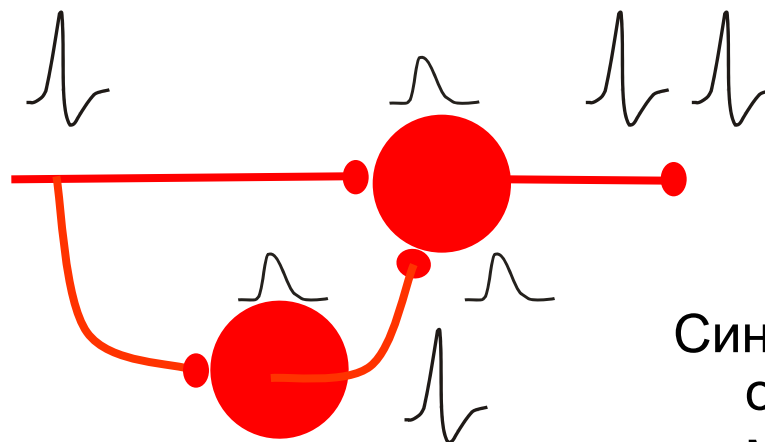


- Для каждого синапса может быть определена вероятность того что он вызовет потенциал действия (1 – каждый выброс медиатора вызывает постсинаптический ПД, 0,5 – ПД вызывается с вероятностью 50% и т.д.)
- Синаптическая потенция и депрессия меняют эту вероятность

Математические операции

- Сложение и вычитание
 - Интеграция синаптических входов на одном нейроне
- Мультипликативные операции
 - Благодаря диффузному сигналу, изменяющему биофизические свойства одиночного нейрона
 - За счет нейронной организации локальной сети

Схема умножения частоты



Синаптическая задержка
определяет интервал
между выходными
спайками



8

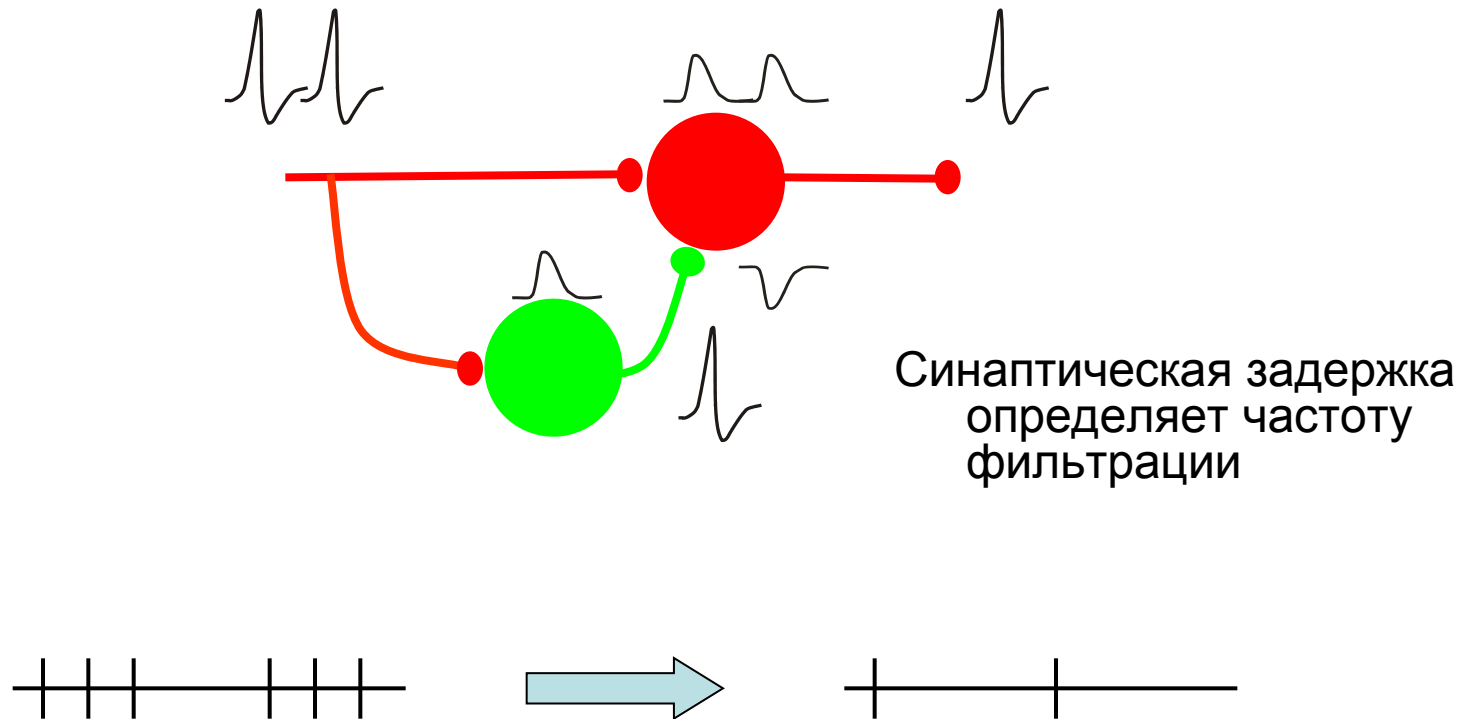


x2

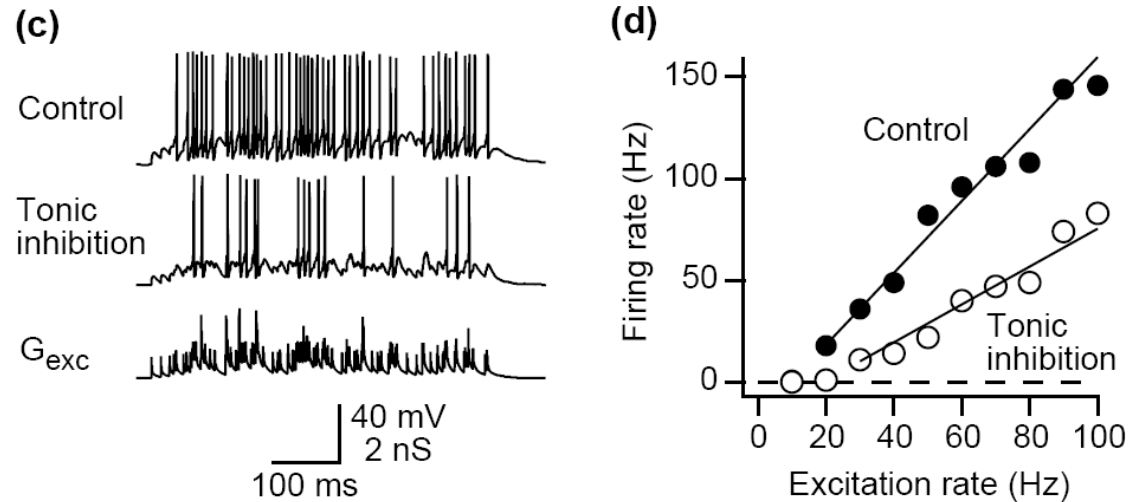


=16

Конвертер пачек в одиночные спайки



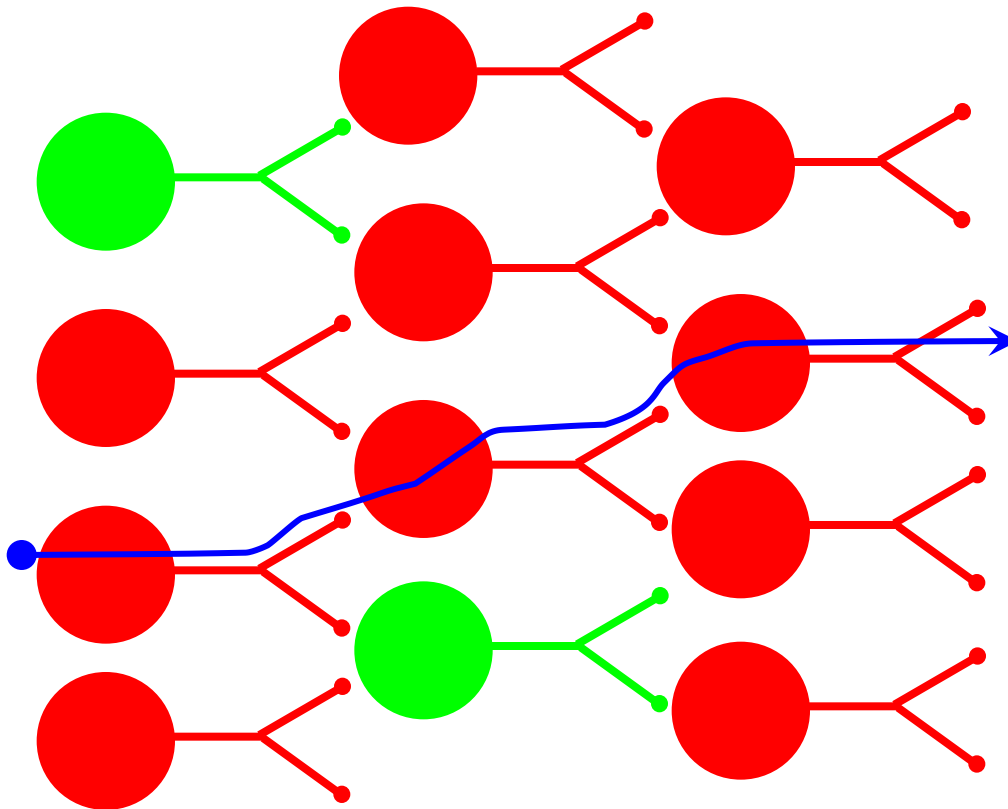
Мультипликативные операции и тонический ток



Передаточная функция нейрона – число спайков на число ВПСП

Изменение наклона соответствует операции деления или умножения

Принципы передачи сигнала в синаптической сети



Выбор пути наименьшего сопротивления

1. Комбинация возбуждающих и тормозных синапсов
2. Потенциация и депрессия синапсов
3. Пространственно – временная интеграция синаптических входов в отдельных нейронах

II Интегративная деятельность мозга

- 1. Структурно-функциональная организация коры головного мозга и гиппокампа. Локальные нейронные сети в ЦНС в развитии.**
- 2. Нейронные механизмы обучения и памяти. Нарушения памяти.**

Виды и формы памяти

Виды биологической памяти:

Генетическая память – это память о структурно-функциональной организации живой системы как представителя определенного вида. Носителями генетической памяти являются нуклеиновые кислоты ДНК и РНК. Генетическая память присуща всем живым организмам, включая и одноклеточных, и человека.

Иммунологическая память – это способность иммунной системы осуществлять, распознавать и уничтожать генетически чуждые тела или вещества. Она тесно связана с генетической памятью.

Неврологическая или нервная память - это совокупность сложных процессов, обеспечивающих формирование адаптивного поведения организма на основе сохранения и воспроизведения необходимой для этого информации.

- ***Генотипическая*** (врожденная) - обеспечивает становление безусловных рефлексов;

- ***Фенотипическая*** (приобретенную) - составляет основу индивидуального опыта, формируемого в процессе научения.

Предметом изучения психологии и физиологии высшей нервной деятельности является **только нервная память**.



**Дональд Хебб
(1904 – 1985)**

«Внешний стимул сразу приводит к образованию лабильного следа памяти в мозге, который вскоре исчезает.

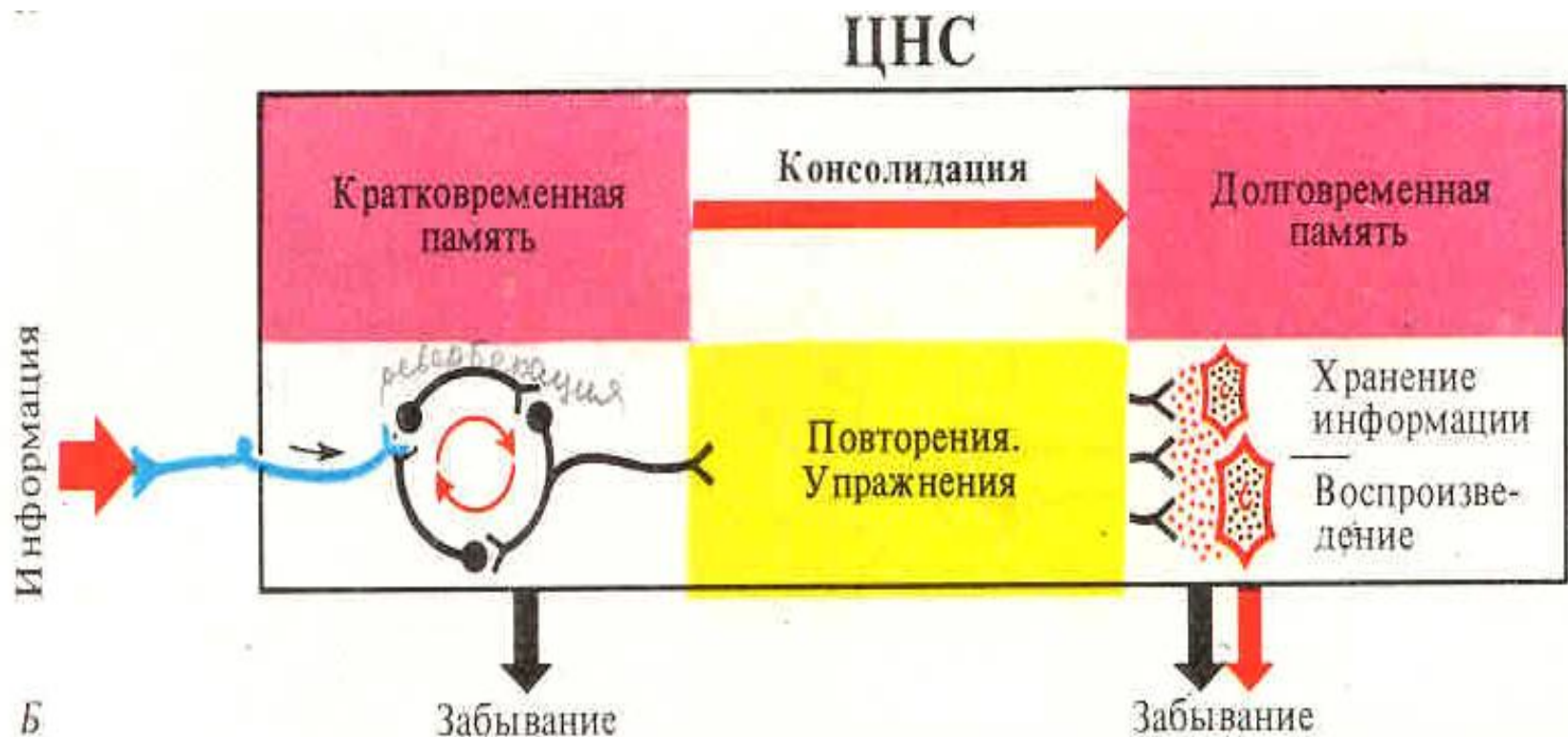
Переход информации в долговременную память связан со стабильными структурно-функциональными изменениями в нейронах, особенно в синапсах...»

Этапы формирования памяти (по Д.Хеббу, 1949):

1. **Кратковременная память** – неустойчивый след памяти. Для кратковременной памяти характерен ограниченный объем информации, быстрое угасание и разрушаемость под воздействием большого числа факторов.
2. **Долговременная память** – устойчивый след памяти, объем практически не ограничен.

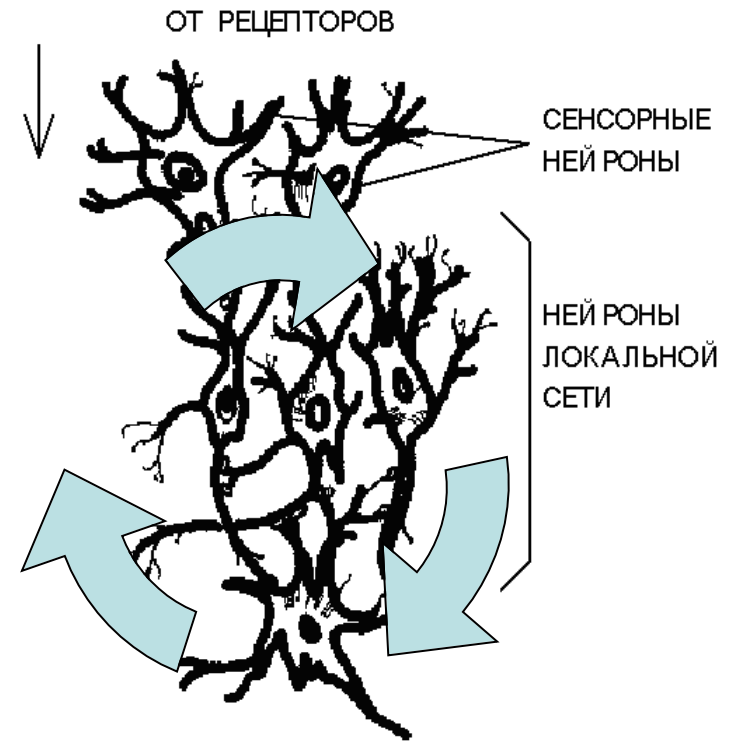
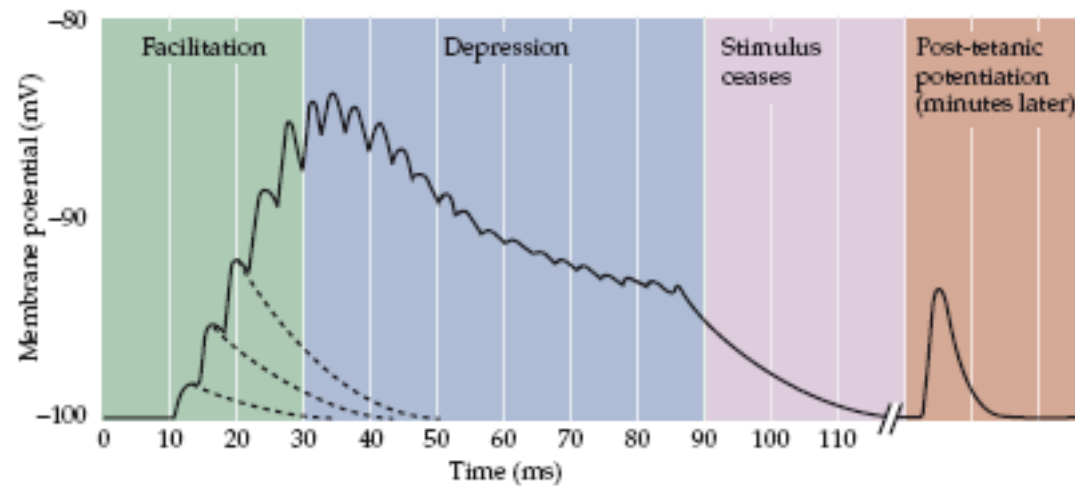
Процесс перехода кратковременной памяти в долговременную называется **консолидацией**.

Гипотетические механизмы кратковременной и долговременной памяти



Примечание. Кратковременная память-циркуляция импульсов; долговременная память-изменение в синаптических процессах и молекулярных структурах клетки.

В основе процессов кратковременной памяти лежит временное повышение проводимости в синапсах, связывающих определенные нейроны, и реверберация импульсов, основанная на ряде химических и электрохимических реакций, не связанных с синтезом макромолекул.

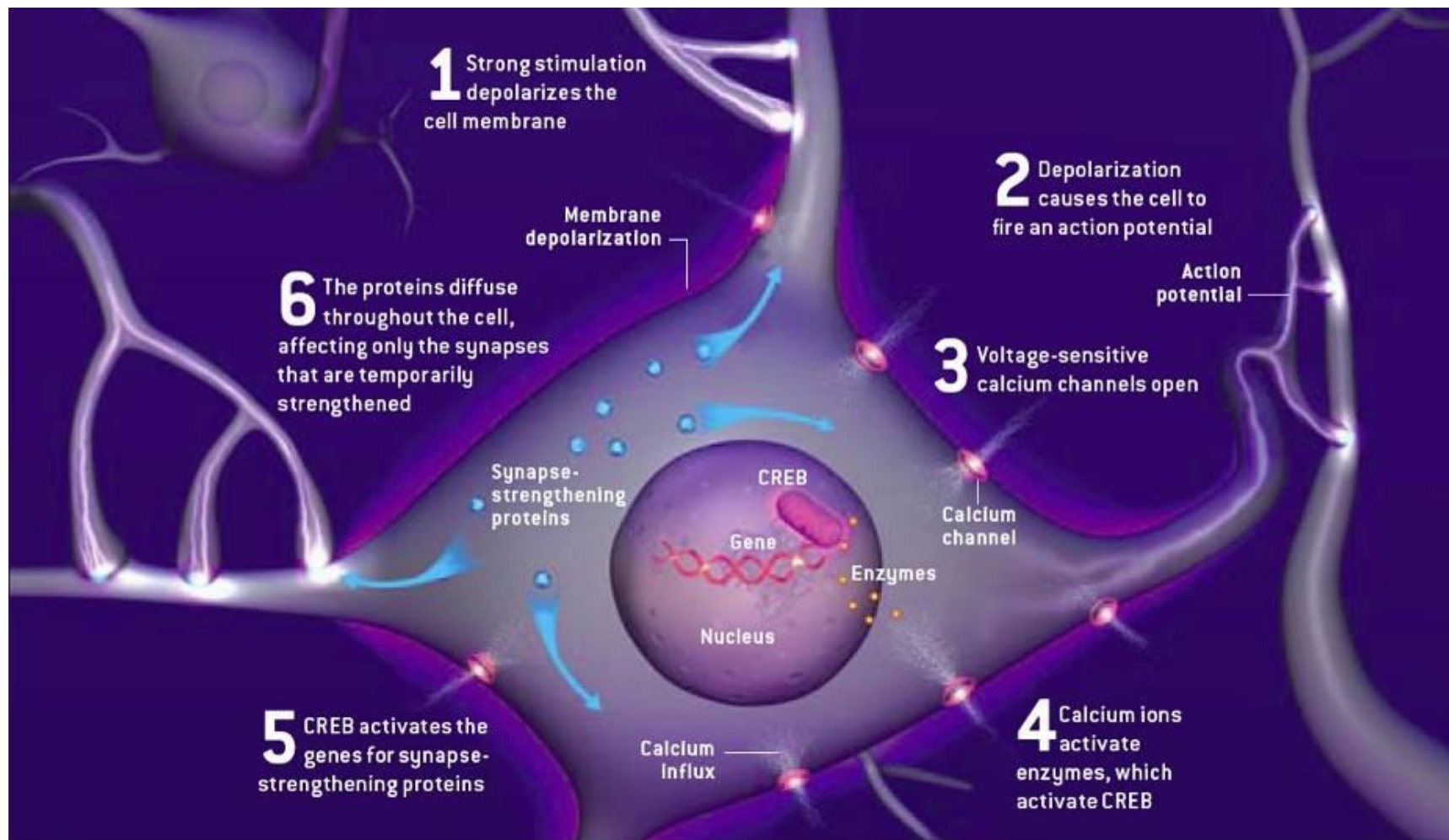


При кратковременной памяти синаптические изменения носят нестойкий характер, поэтому эта память сохраняется постольку поскольку существует соответствующая нервная активность. Нервная активность может поддерживаться за счет **реверберации** (многократного прохождения сигнала по цепочкам нервных клеток) или каких-то сходных более сложных процессов циркуляции сигнала в нейронных сетях.

Любое изменение нервной активности (например, при поступлении новых сигналов, а также любое травматическое воздействие) ведет к разрушению кратковременной памяти.

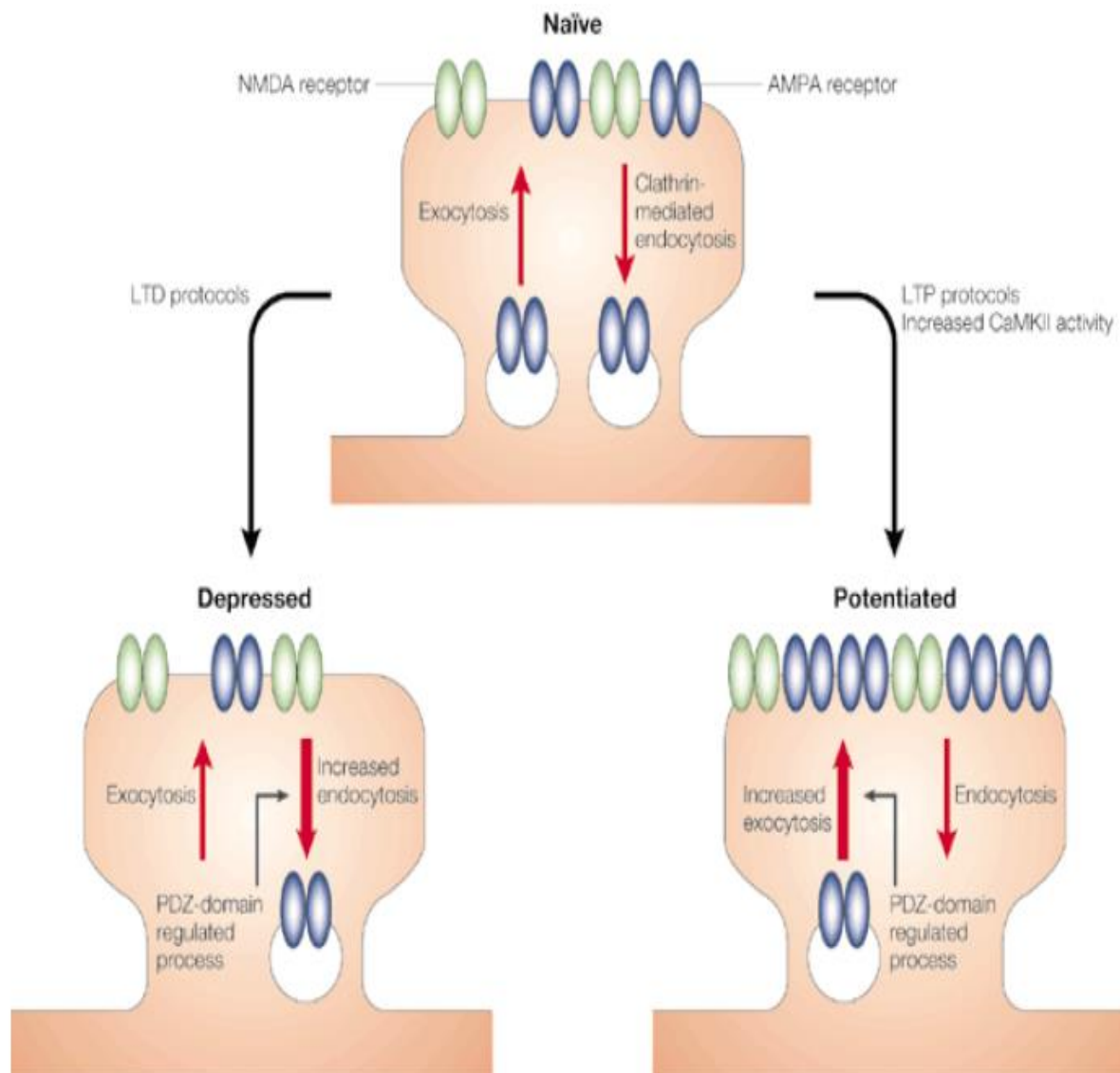
Последовательность событий при консолидации

1. Кратковременные нестойкие изменения в синапсах возникают согласно правилу Хебба
2. При условии того, что клетка продолжает быть активной и в тело клетки входят ионы кальция, в ядре запускается сложный каскад процессов, который в конечном счете ведет к синтезу определенных белков.
3. Эти белки распространяются в цитоплазме клетки безадресно, но способны встроиться лишь в те синапсы, которые в данный момент несут кратковременные изменения.
4. Встраивание этих синтезированных белков в измененные синапсы позволяет превратить нестойкие изменения в устойчивые.
5. Блокада любого звена этой цепочки процессов не дает кратковременной памяти перейти в долговременную.

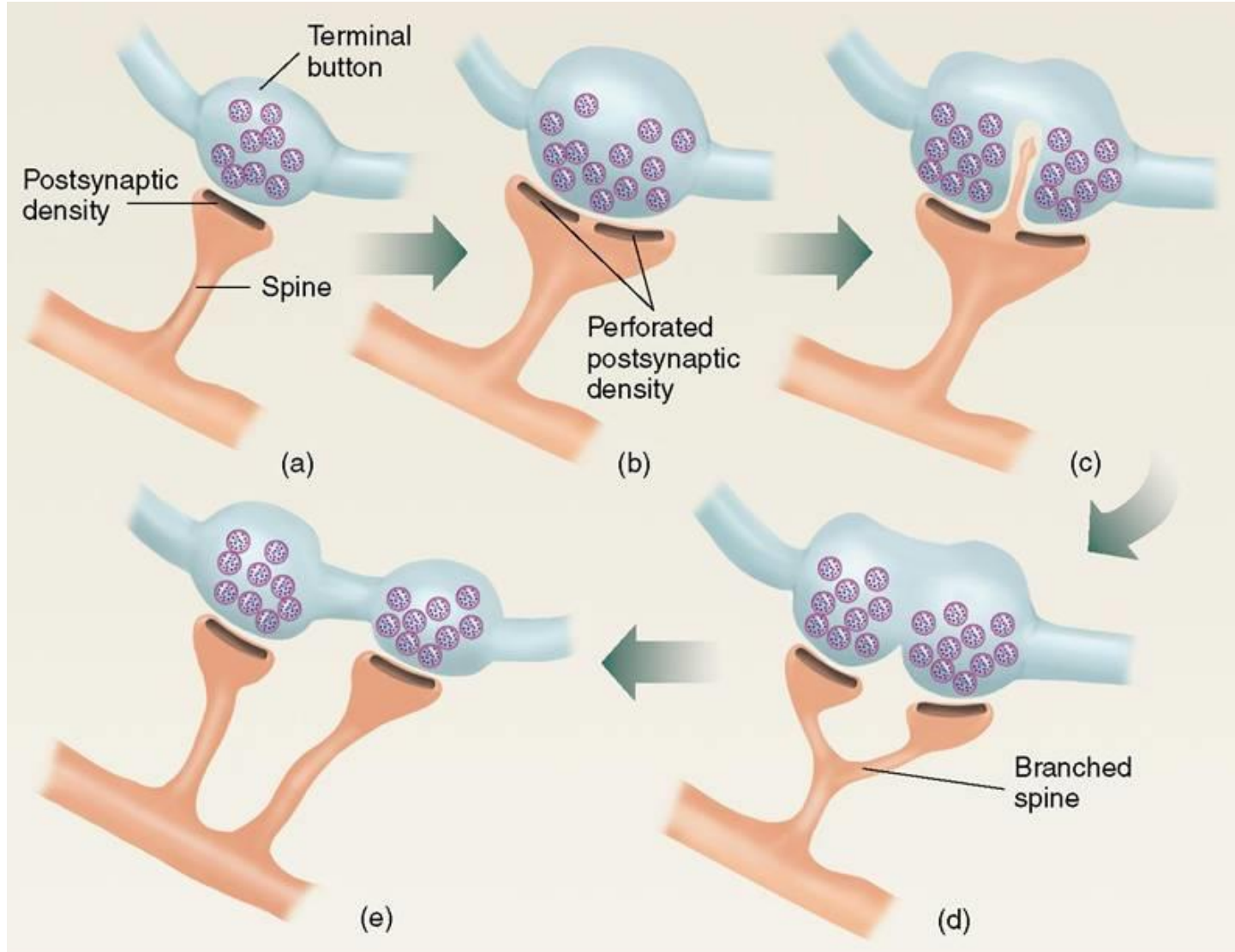


1. Сильная стимуляция деполяризует клеточную мембрану. 2. Деполяризация заставляет клетку разрядиться потенциалом действия. 3. Потенциал-чувствительные кальциевые каналы открываются. 4. Ионы кальция активируют ферменты, которые активируют CREB. 5. CREB активирует гены, ответственные за белки, усиливающие синаптическую связь. 6. Белки распространяются по всей клетке, оказывая влияние только на те синапсы, сила которых временно увеличена.

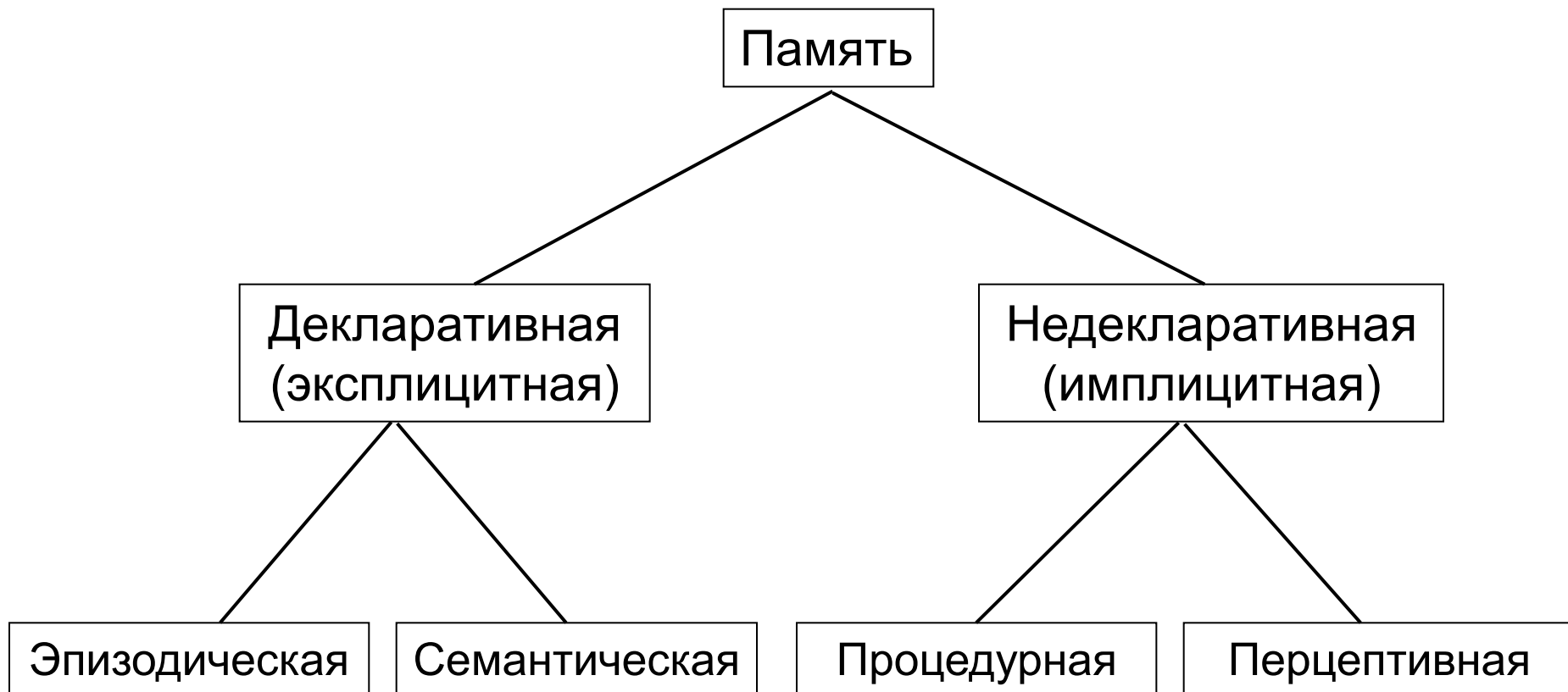
Сильная стимуляция увеличивает экспрессию AMPA рецепторов



Образование новых синапсов



Виды долговременной памяти



Декларативная память осознается, недекларативная – практически не осознается.

Эпизодическая связана с контекстом (память на конкретные эпизоды из жизни), семантическая – «чистое знание».

Процедурная память – это неосознаваемый навык совершения каких-либо действий,

Перцептивная – неосознаваемый навык узнавать и различать какие-либо сенсорные стимулы.

Амнезии и поиск структур, связанных с
памятью

Амнезия – нарушение процессов памяти (запоминания, хранения, воспроизведения).

Ретроградная амнезия – пациент не способен вспомнить материал, предшествующий травме;

Антероградная амнезия – пациент не может вспомнить новый (только что предъявленный) материал.

При поражении гиппокампа и других областей медиальной части височной доли (а также медиодорсального таламуса) нарушается **декларативная память**, возникает как **антероградная амнезия** (нарушение запоминанию нового материала), так и некоторая **ретроградная амнезия** (вплоть до нескольких лет, предшествующих операции или травме). Память на более отдаленные события сохраняется в норме. Интеллект в норме или даже выше нормы.

Процедурная память у этих больных не нарушена и не отличается от таковой у здоровых людей.

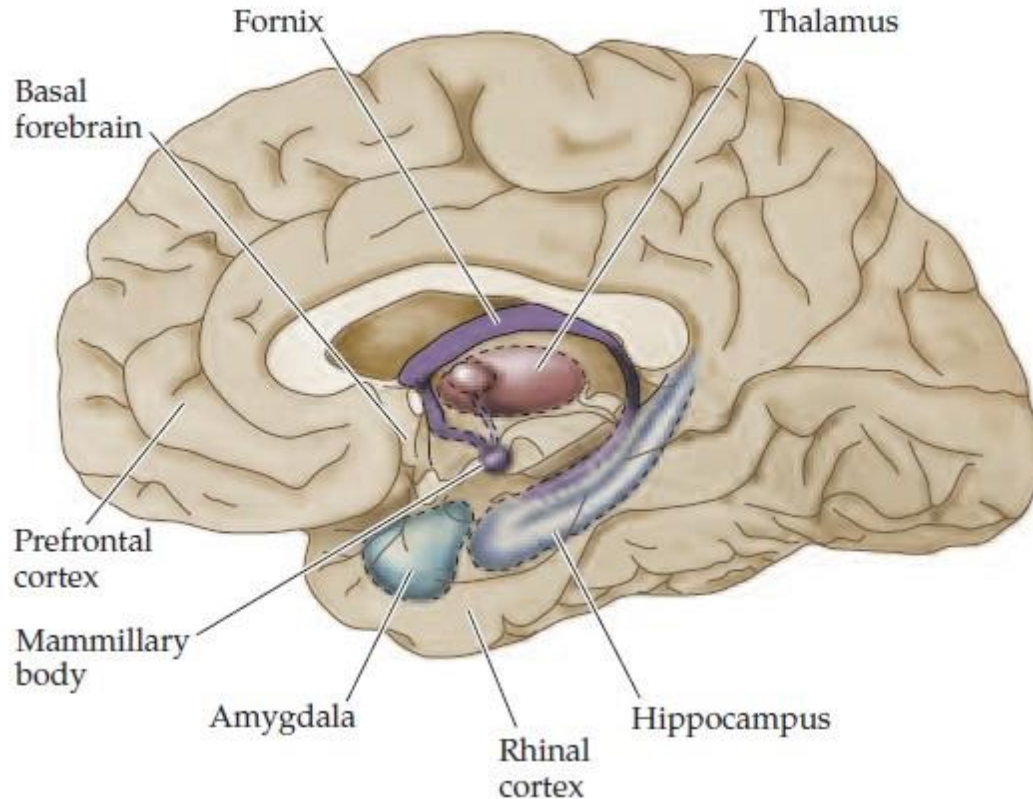
Изучение больных с амнезией, а также открытие длительной потенциации (удобной экспериментальной модели памяти) в гиппокампе привело к ошибочной точке зрения, что гиппокамп и является местом хранения памяти.

На самом деле, видимо, **гиппокамп** (и прилежащие к нему области коры) необходимы для кодирования и консолидации **декларативной памяти**, а также, возможно, ее воспроизведения, однако сама по себе долговременная память хранится преимущественно не в гиппокампе.

Недекларативная память с гиппокампом не связана.

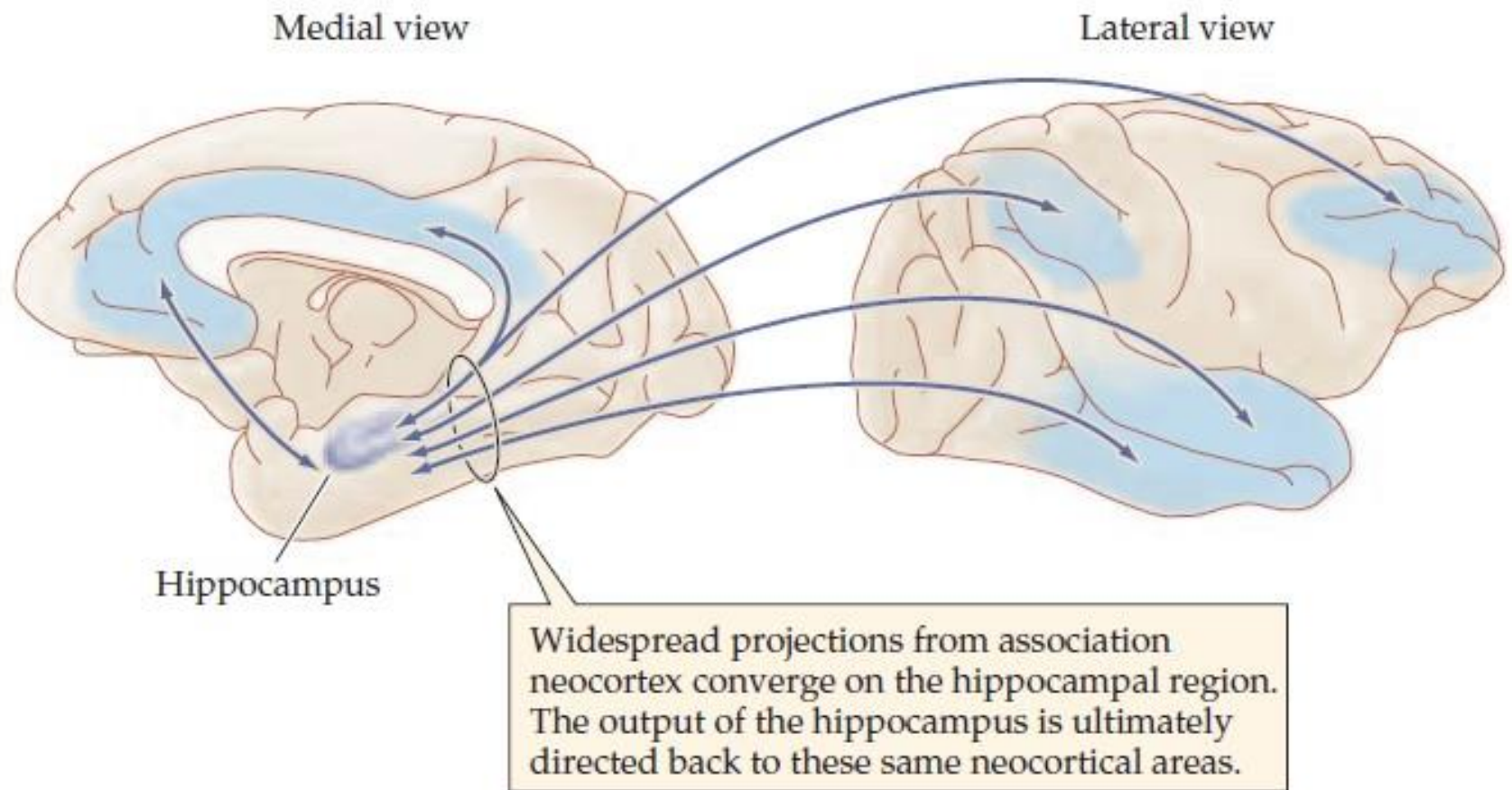
Области мозга, поражение которых обычно приводит к нарушению **декларативной памяти**.

(A) Brain areas associated with declarative memory disorders



Часто в клинике при амнезии наблюдают поражение медиальных областей височной доли, широко захватывающее гиппокамп (как результат опухолей, различных травм, заболевания герпесом или энцефалитом), а также поражение мамиллярных тел (при синдроме Корсакова).

Можно предположить, декларативная память базируется на физиологической активности этих структур. Исследование пациентов с амнезией показало, что образование декларативной памяти требует сохранности гиппокампа и его подкорковых связей через мамиллярные тела и дорсальный таламус.



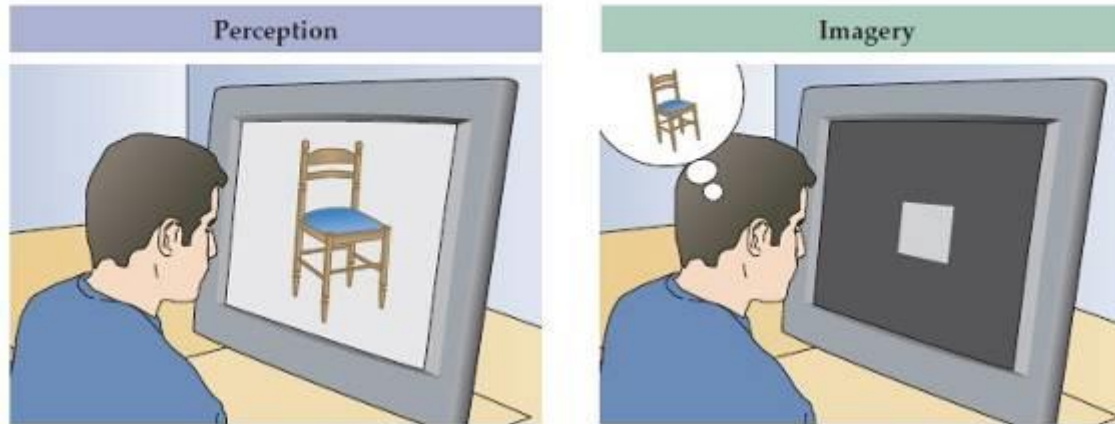
Связи между гиппокампом и предположительными местами хранения долговременной памяти. На рисунке представлен мозг макака-резуса, поскольку он изучен значительно лучше, чем мозг человека. Проекции из многочисленных кортикальных областей сходятся в гиппокампе и связанных с ним структурах. Большинство этих структур посылает проекции обратно в те же самые области коры.

Таким образом, гиппокамп выполняет роль своего рода каталога или указателя для организации декларативной памяти.

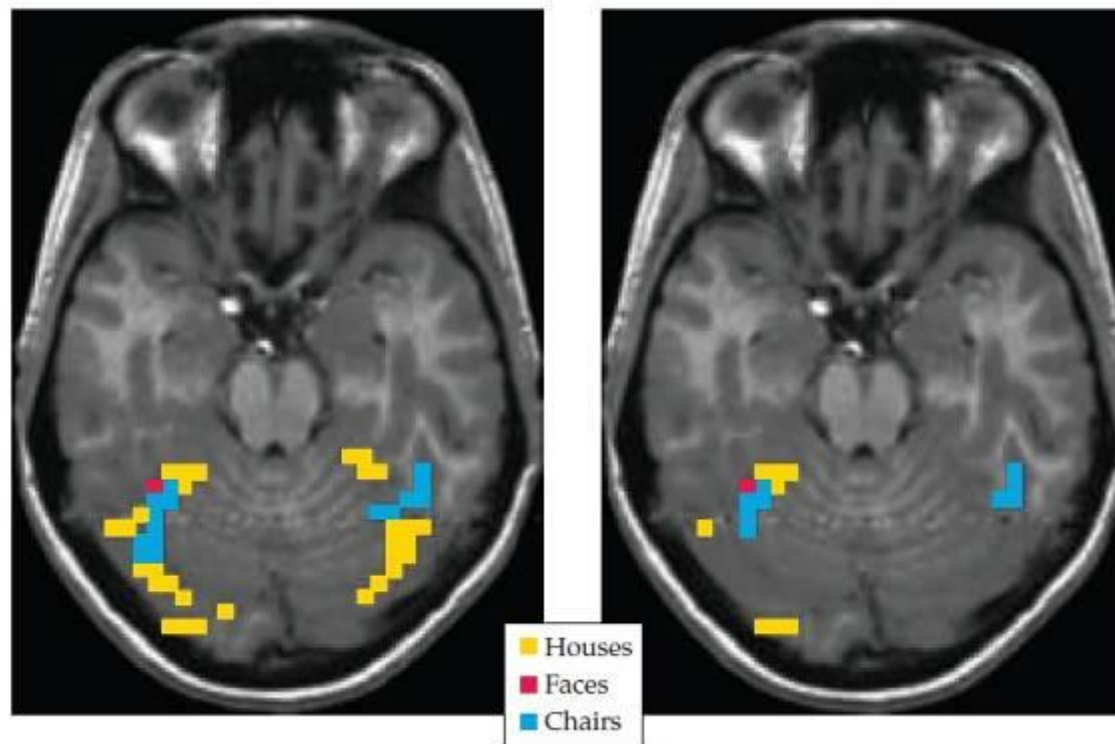
Сама декларативная память хранится в различных специализированных ассоциативных областях коры больших полушарий.

Согласно данным томографических исследований на людях, при воспоминании изображений или звуков активируются те же самые области коры, что и при их восприятии соответствующих стимулов.

(A)



(B)

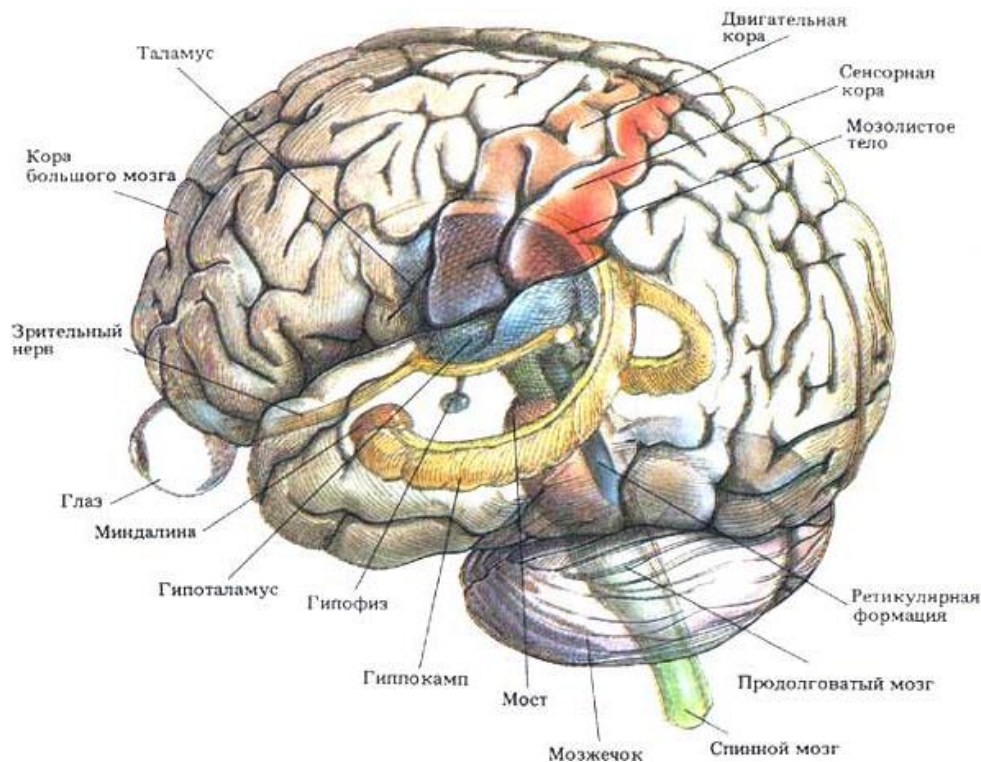


Повторная активация зрительных областей коры при воспоминании зрительных образов.

(А) Испытуемым давали инструкцию либо рассматривать изображения объектов (здания, лица людей и стулья) (*слева*), либо четко представлять их себе мысленно в отсутствии соответствующих стимулов (*справа*).

(В) (*Слева*) Области нижней височной коры, активирующиеся билатерально при рассматривании зданий (желтый цвет), лиц людей (красный цвет) и стульев (голубой цвет). (*Справа*) Когда испытуемые вспоминали эти объекты, возникала повторная активация тех же самых областей, которые активировались при восприятии этих объектов.

Мозговые структуры памяти



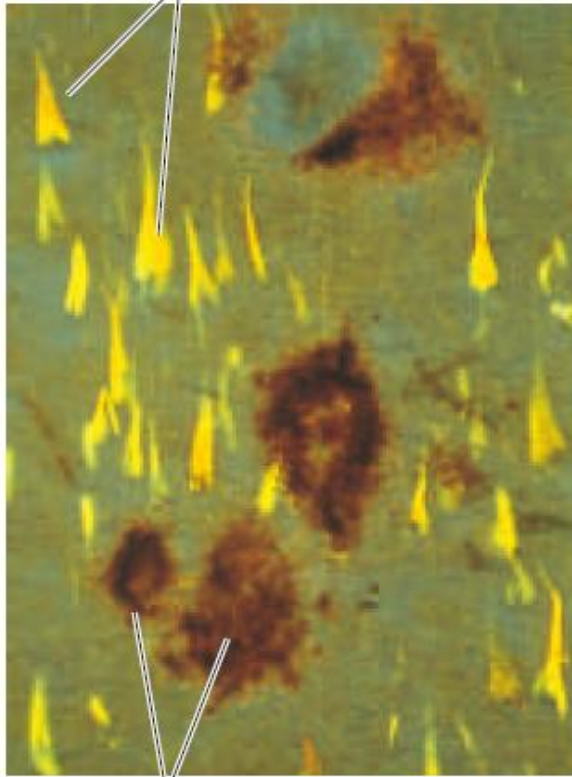
Процессы памяти связывают с лобной, височной и парietальной корой, мозжечком, базальными ганглиями, миндалиной, гиппокампом, неспецифической системой мозга.

- ✓ **Почти все корковые и подкорковые отделы головного мозга могут участвовать в запоминании, т.е. следы памяти не накапливаются в одной четко определенной его области.**
- ✓ **Различные процессы памяти требуют неодинаковых мозговых структур, и каждый процесс затрагивает лишь строго определенную популяцию нейронов, не влияя на соседние нервные клетки.**

Вероятно, **как кратковременная память, так и долговременная память хранятся непосредственно в тех же структурах мозга, которые отвечают за любую данную функцию** (например, сенсорную, двигательную, связанную с планированием действий, эмоциями и т.п.). Иными словами, никаких специальных отделов мозга, ответственных за память, не существует.

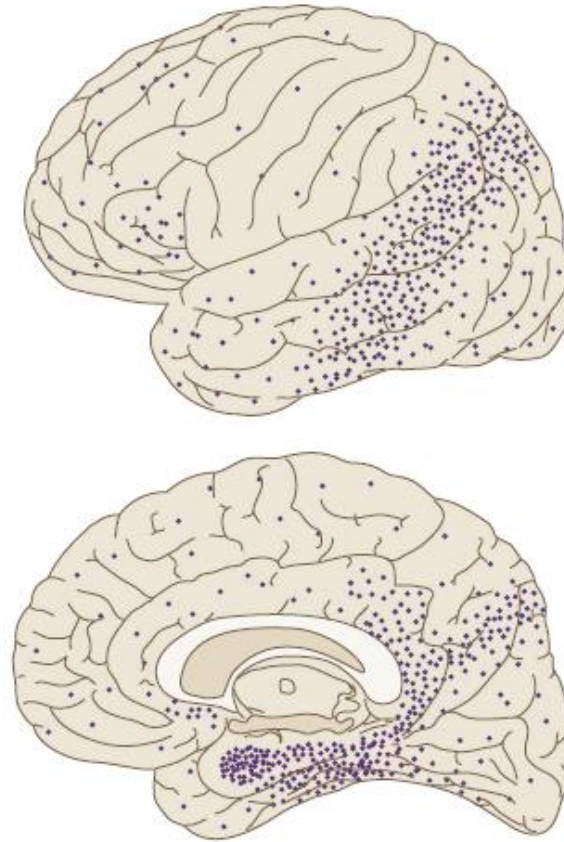
Болезнь Альцгеймера

(A) Neurofibrillary tangle



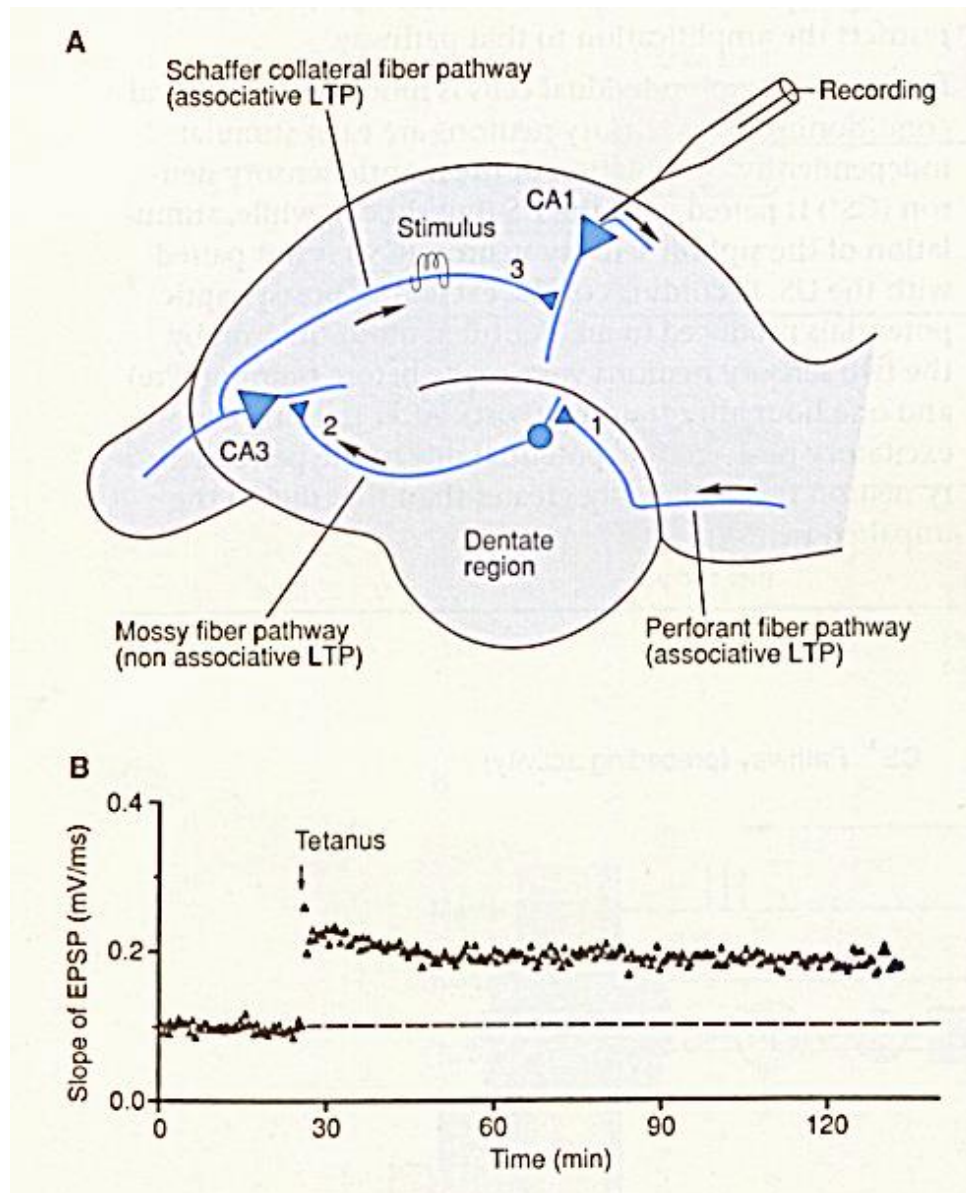
Amyloid plaque

(B)



(A) Histological section of the cerebral cortex from a patient with Alzheimer's disease, showing characteristic amyloid plaques and neurofibrillary tangles. (B) Distribution of pathologic changes (including plaques, tangles, neuronal loss, and gray matter shrinkage) in Alzheimer's disease. Dot density indicates severity of pathology. (A from Roses, 1995, courtesy of Gary W. Van Hoesen; B after Blumenfeld, 2002, based on Brun and Englund, 1981.)

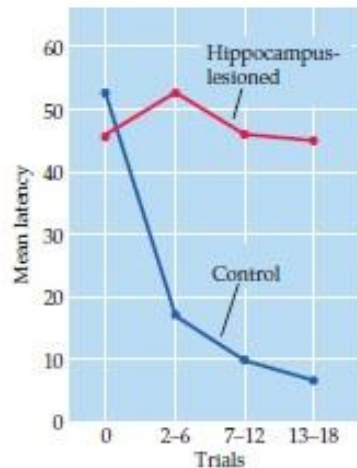
Гиппокамп



(A)



(B)



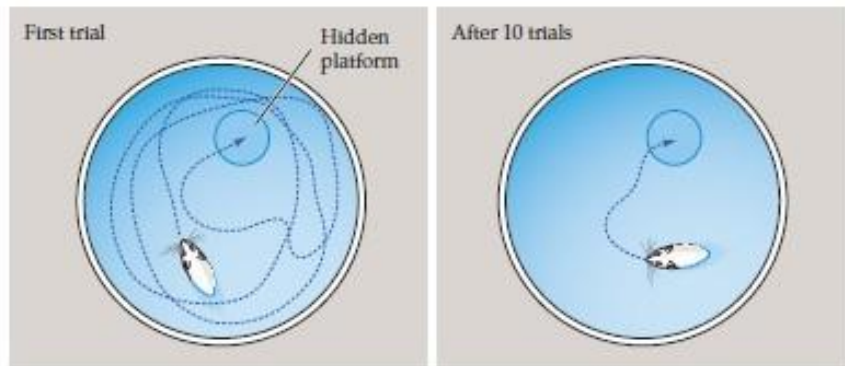
Пространственное обучение и память у грызунов зависит от гиппокампа.

(А) Крыс помещают в круглую ванну размером с детский надувной бассейн, которую наполняют водой, замутненной молоком. Небольшая платформа скрыта прямо под поверхностью воды, и крыса стремится выбраться на нее, при этом ее путь отслеживается с помощью видеокамеры (показан пунктирной линией на (С)).

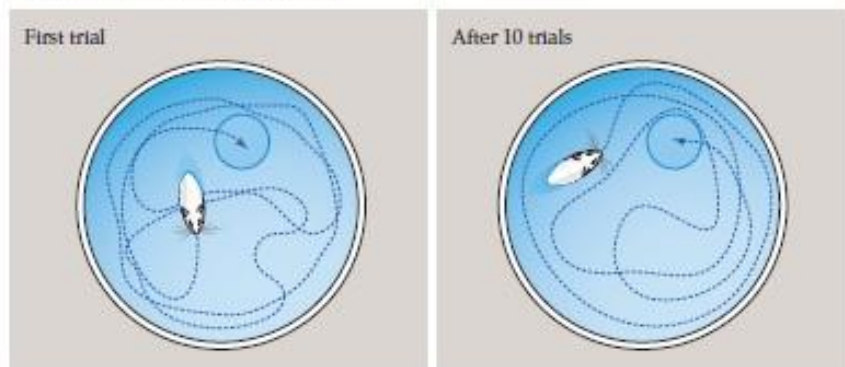
(В) Всего после нескольких проб нормальные крысы начинают находить платформу существенно быстрее, но это не удастся крысам с разрушенным гиппокампом.

Примеры траекторий нормальных крыс (С) и крыс с разрушенным гиппокампом (D) при первой и десятой попытке. Крысы с разрушенным гиппокампом не способны запомнить, где находится платформа.

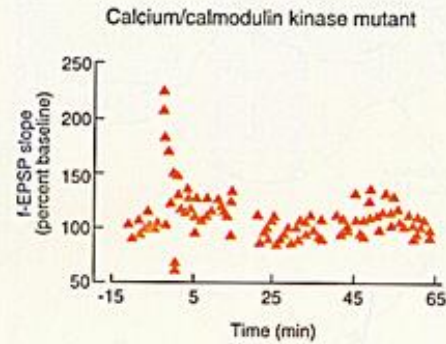
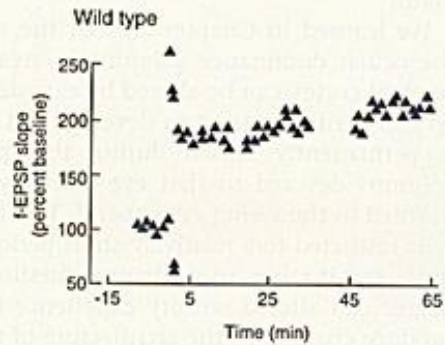
(C) Control rat



(D) Rat with hippocampus lesioned

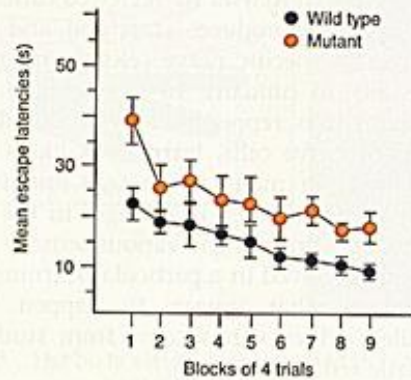


A Long-term potentiation



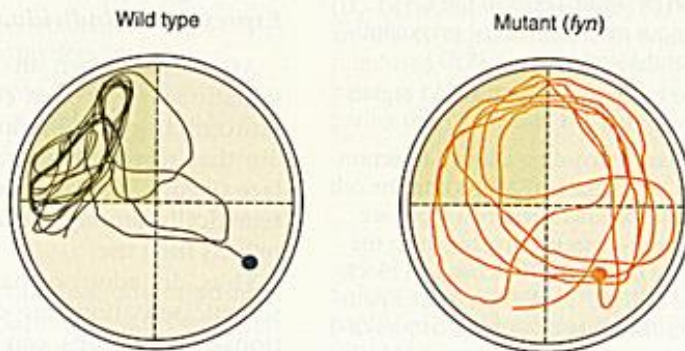
LTP уменьшено

B Spatial Learning

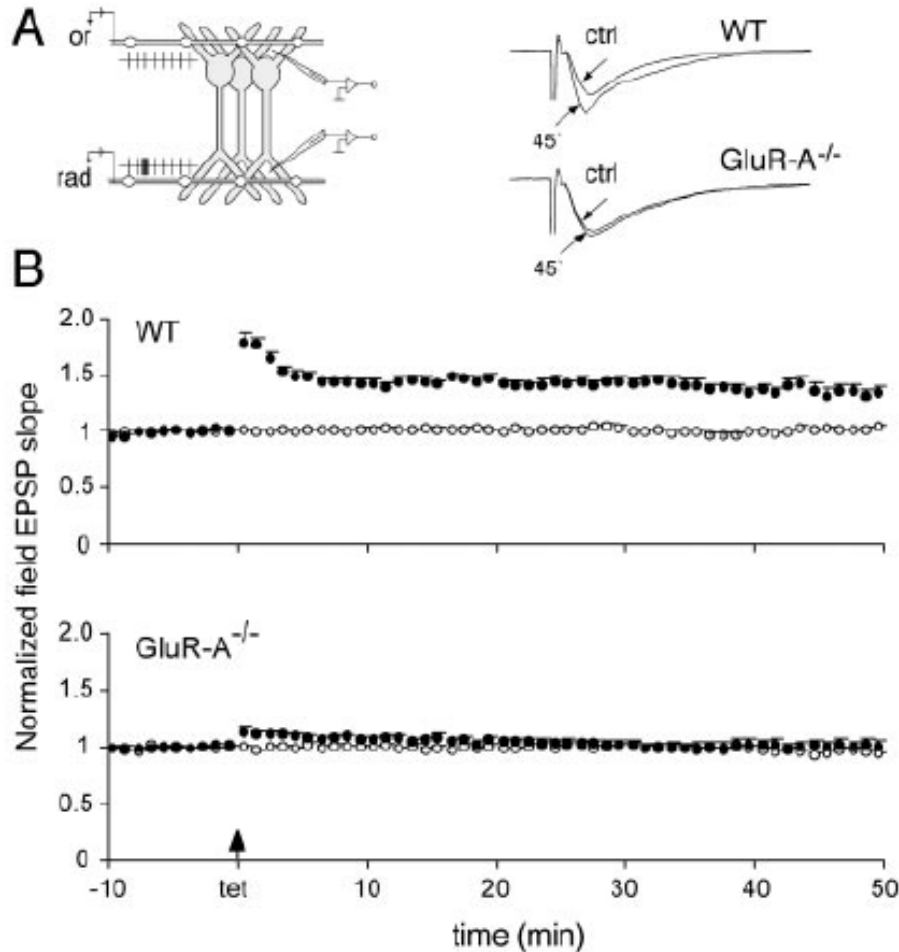


Пространственное обучение нарушено

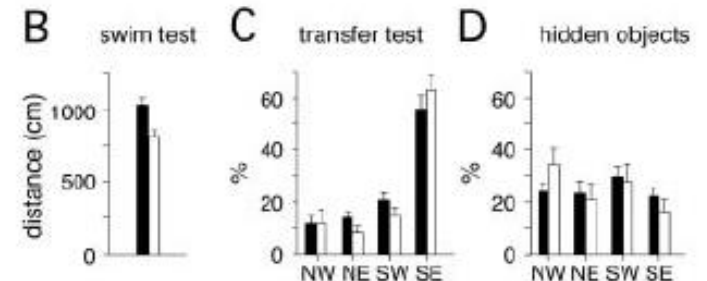
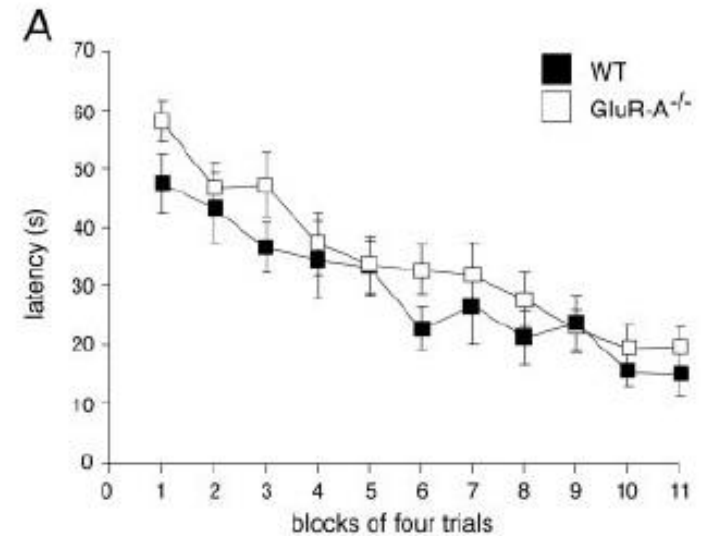
C Transfer test



Пространственное обучение и память у грызунов зависит от гиппокампа?



LTP уменьшено



Пространственное обучение не нарушено