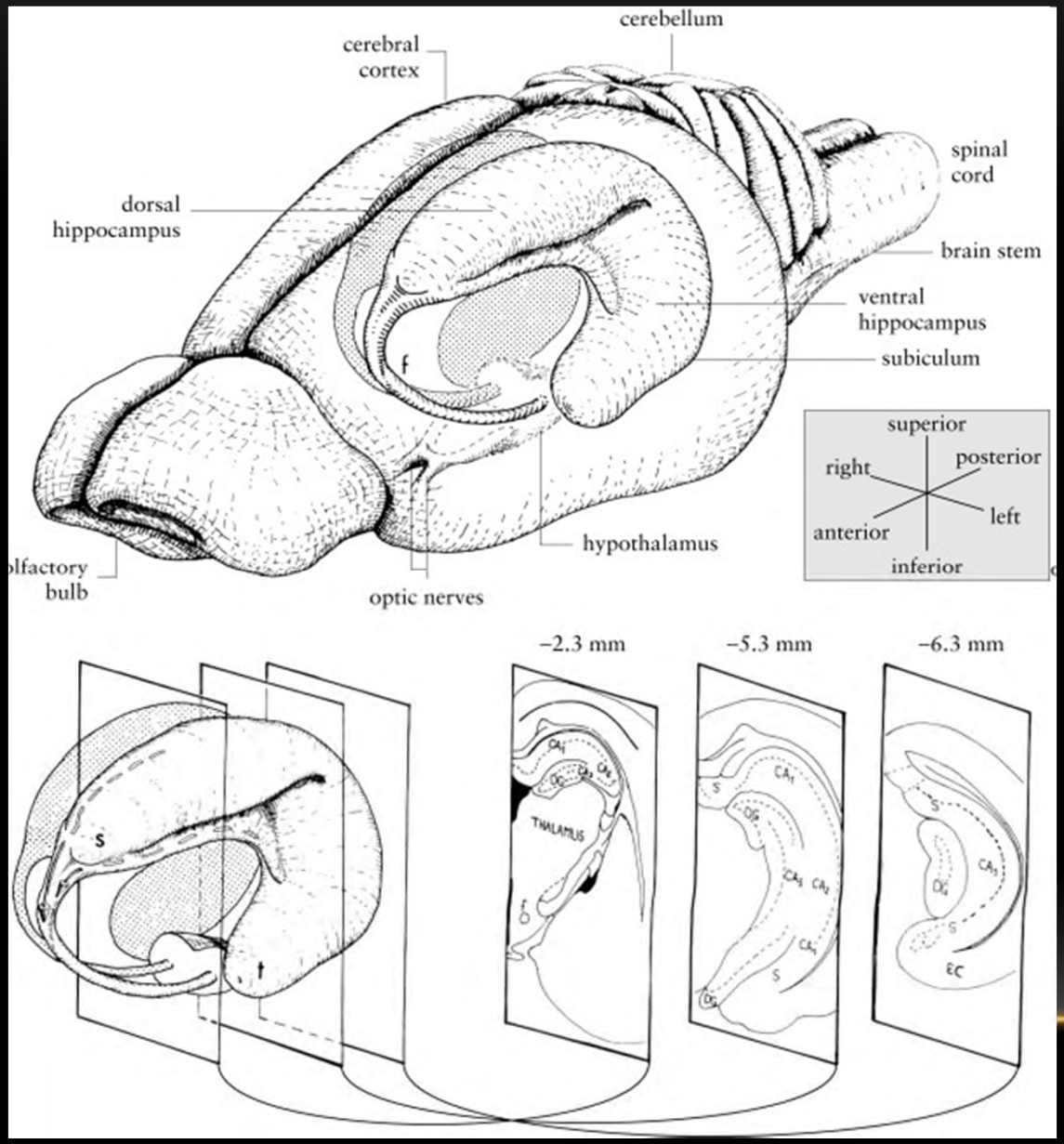
ROLE HIPOKAMPU V UČENÍ, CHOVÁNÍ A PAMĚTI

HIPOKAMPUS U HLODAVCŮ



U laboratorních potkanů zabírá hipokampus poměrně velkou část mozku

Dělení **dorzální – ventrální**

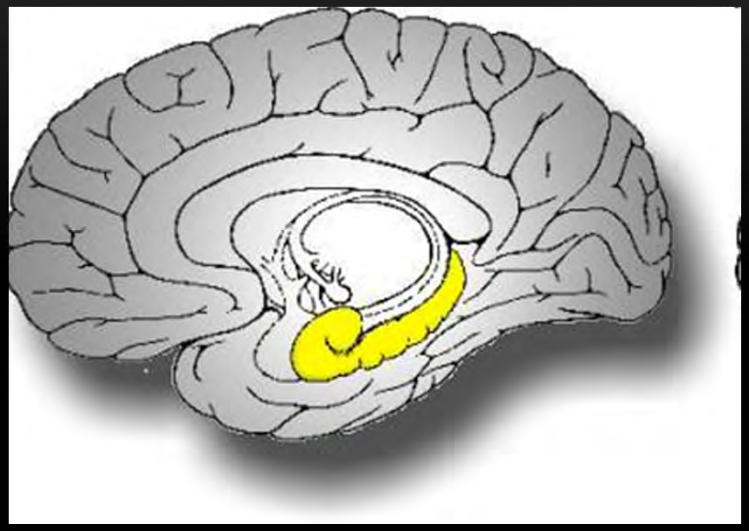
Oba oddíly zapojeny v odlišných mozkových okruzích

Dorzální – paměť, ventrální – anxieta, emocionalita

Hlavní vstup do hipokampu – **perforující dráha – z entorhinální kůry do DG**, důležitá také cholinergní inervace ze septa

Účastní se řady paměťových procesů, především prostorová paměť, episodic-like memory, vyhýbání a dalších

HIPOKAMPUS U PRIMÁTŮ



Hipokampus makaka

U člověka také leží hipokampus v mediální části spánkového laloku

U primátů zabírá proporčně menší část mozku, ale je nejméně stejně důležitý

U člověka – klíčová role v deklarativní paměti, především episodické (paměť pro unikátní události)

Nová studie ukázala, že pacienti s poškozením této struktury mají deficit také v přesné a konkrétní imaginaci nových událostí - prospektivní paměť

HIPPOCAMPUS

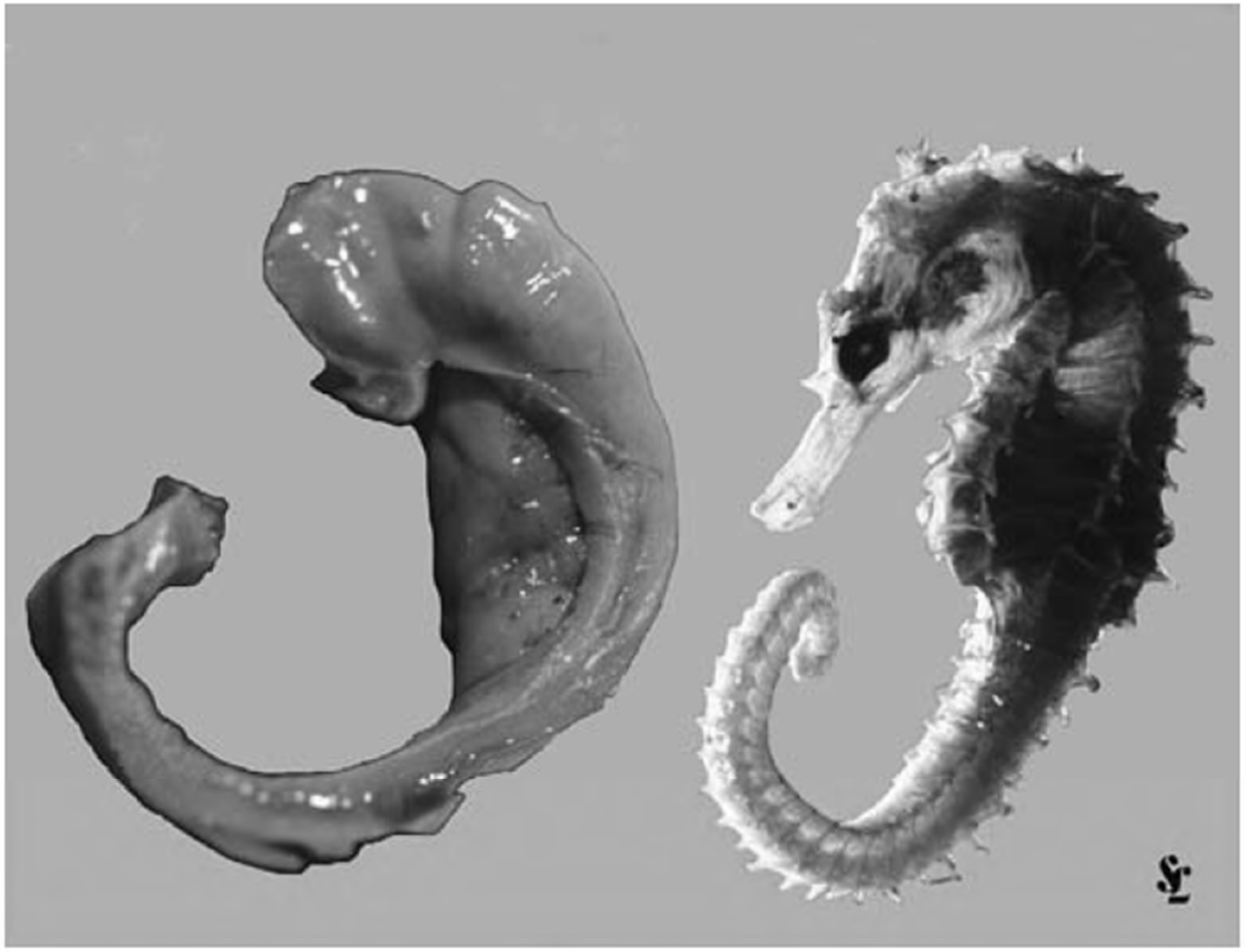
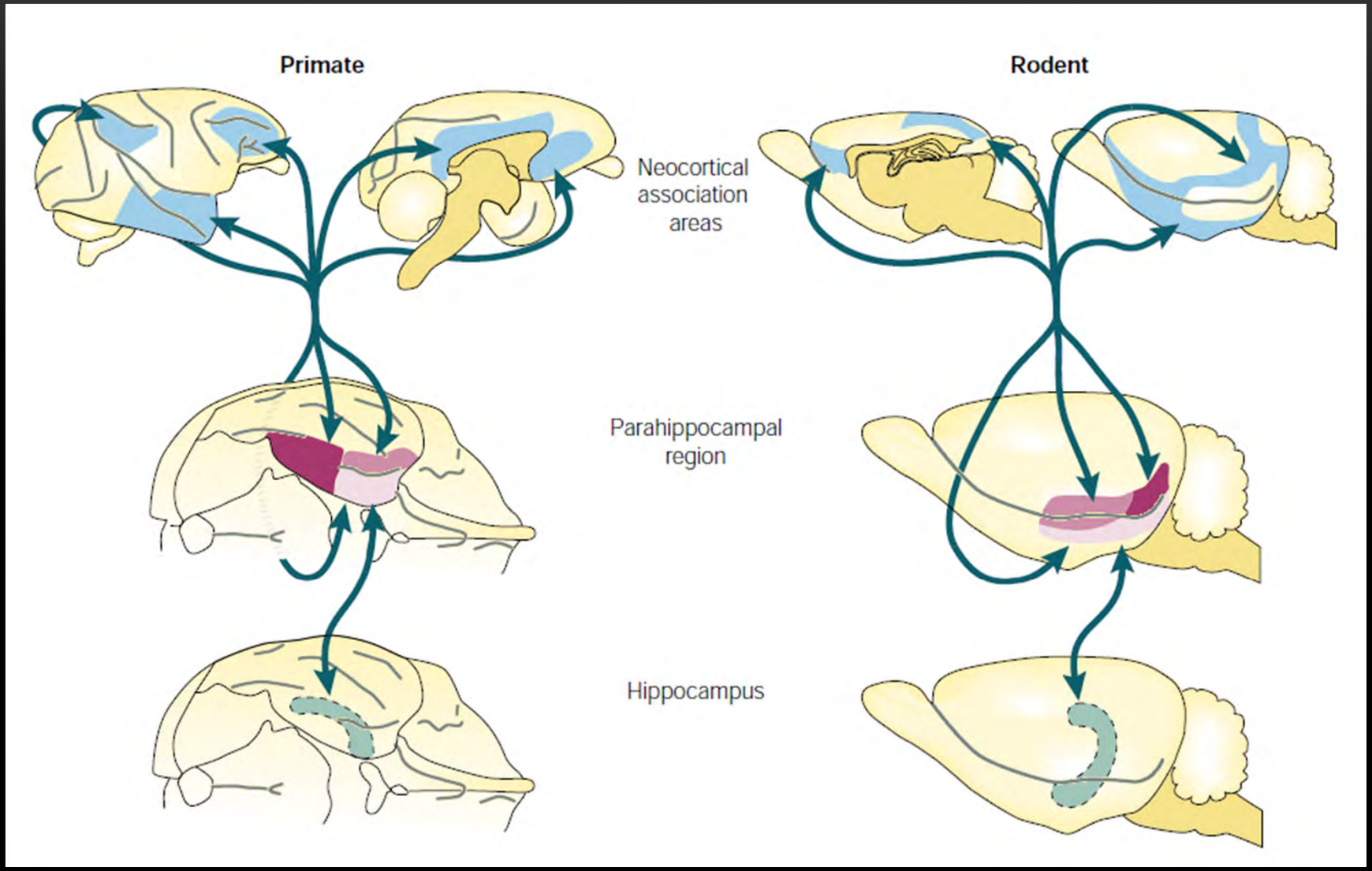
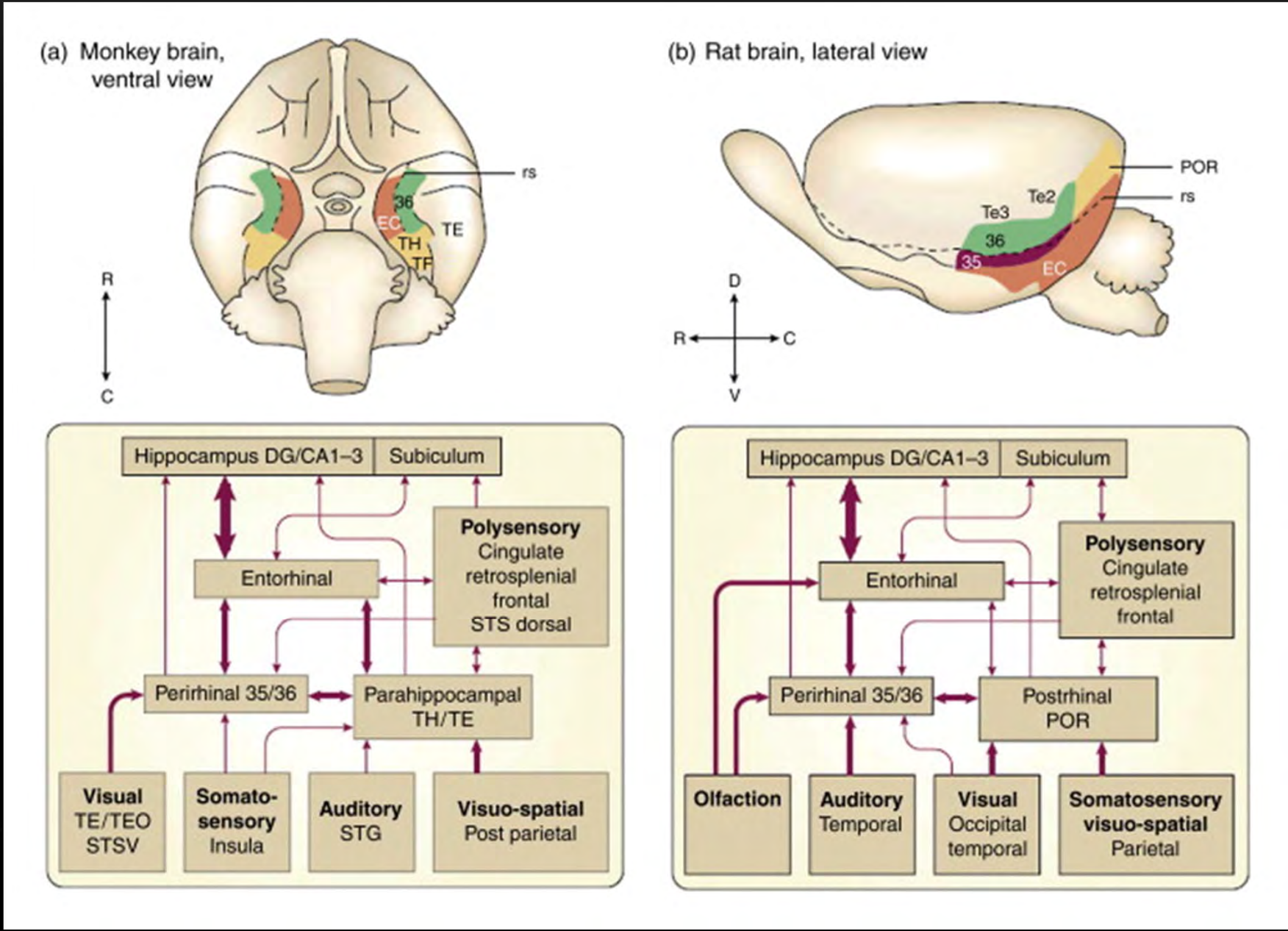


Figure 2–1. Human hippocampus dissected free (*left*) and compared to a specimen of *Hippocampus leria* (*right*). (*Source:* Courtesy of Professor Laszlo Seress, University of Pecs.)

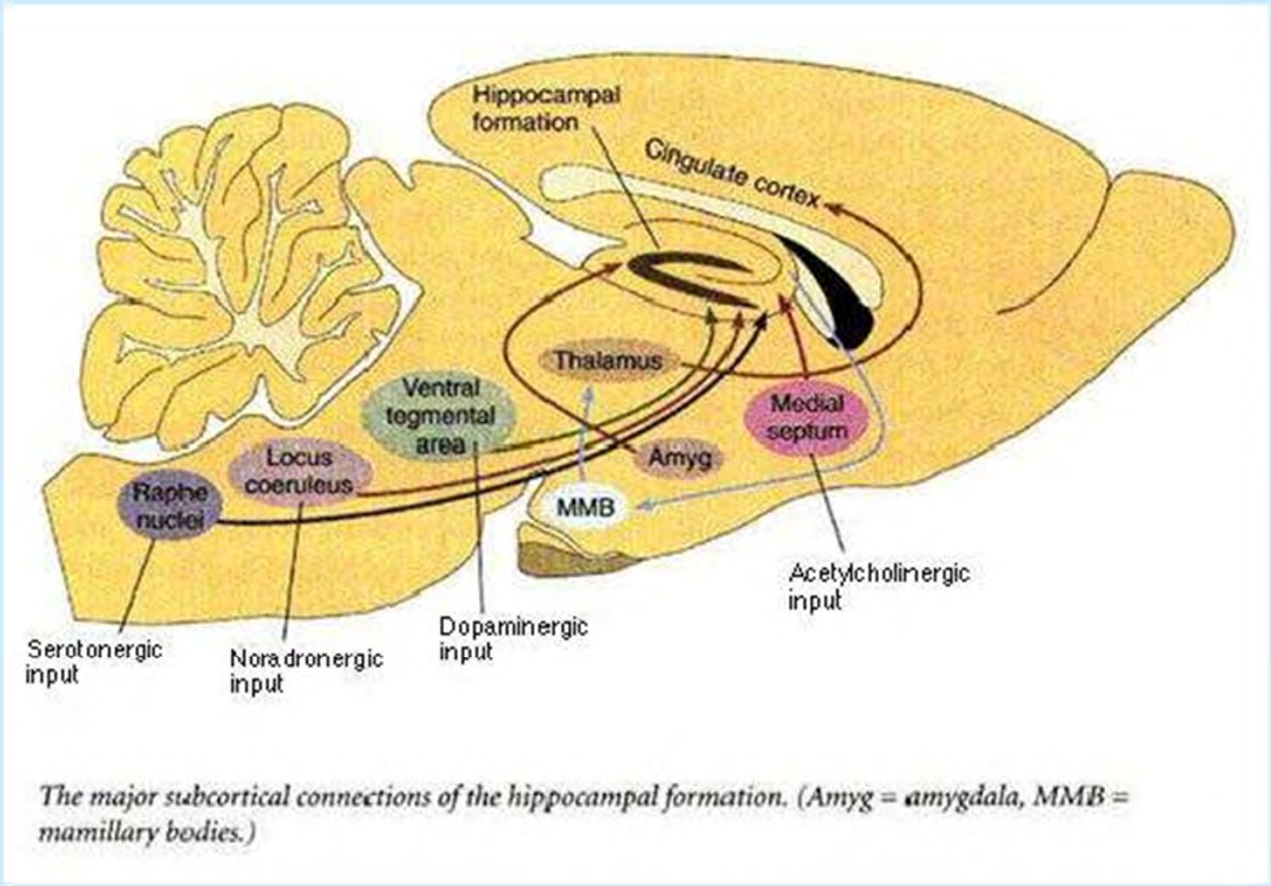


Hipokampus je spojen prakticky se všemi korovými asociačními oblastmi a to přes parahipokampální region – zahrnuje perirhinální, parahipokampální a entorhinální kůru

KOROVÉ SPOJE

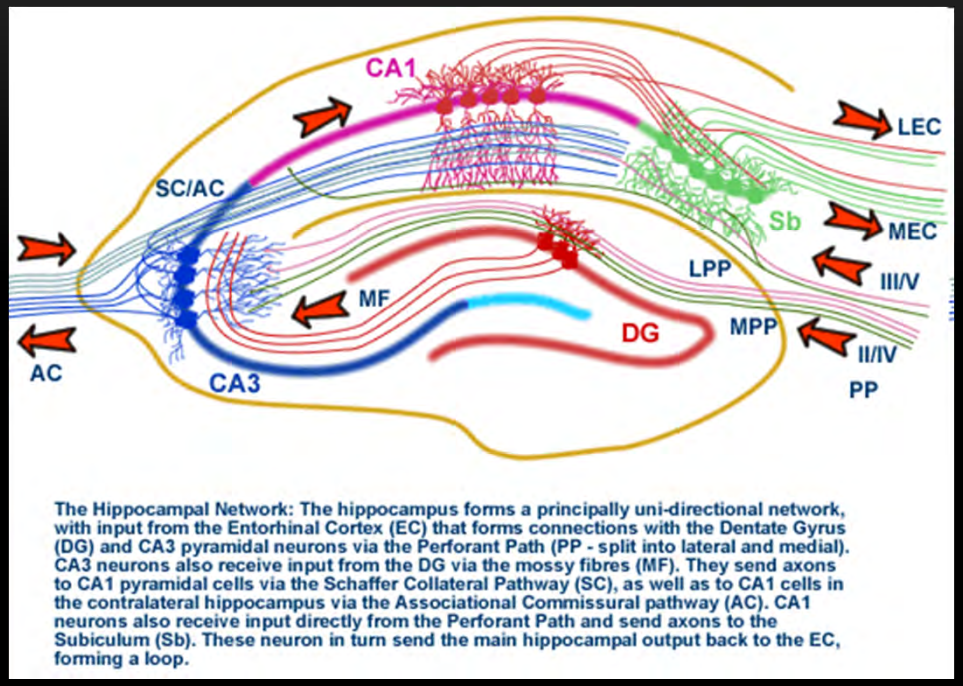


HIPOKAMPUS – HLAVNÍ PODKOROVÁ SPOJENÍ

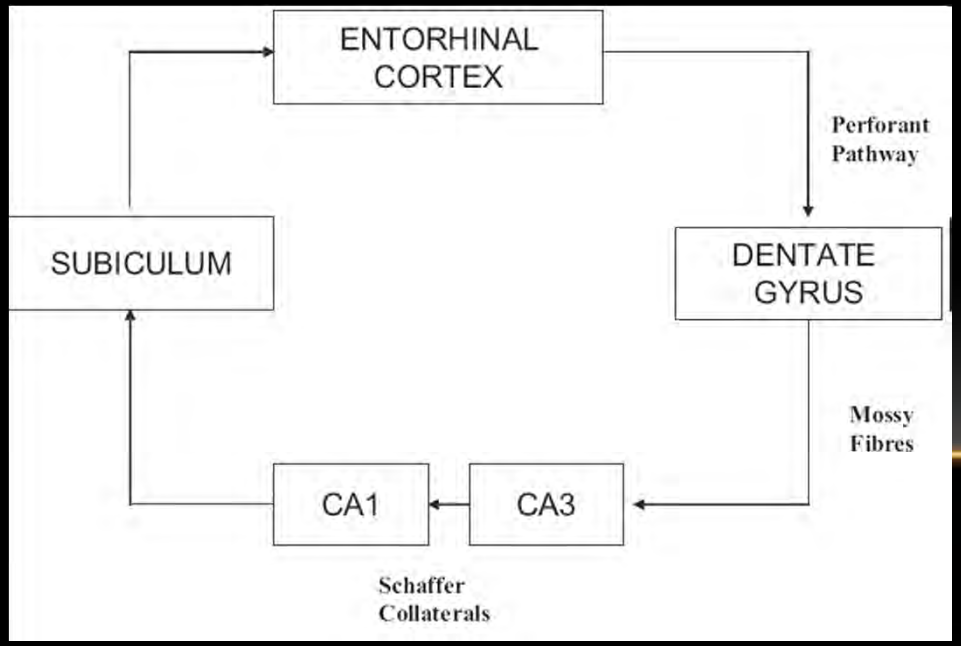


The major subcortical connections of the hippocampal formation. (Amyg = amygdala, MMB = mamillary bodies.)

HLAVNÍ HIPOKAMPÁLNÍ DRÁHY



The Hippocampal Network: The hippocampus forms a principally uni-directional network, with input from the Entorhinal Cortex (EC) that forms connections with the Dentate Gyrus (DG) and CA3 pyramidal neurons via the Perforant Path (PP - split into lateral and medial). CA3 neurons also receive input from the DG via the mossy fibres (MF). They send axons to CA1 pyramidal cells via the Schaffer Collateral Pathway (SC), as well as to CA1 cells in the contralateral hippocampus via the Associational Commissural pathway (AC). CA1 neurons also receive input directly from the Perforant Path and send axons to the Subiculum (Sb). These neuron in turn send the main hippocampal output back to the EC, forming a loop.



Klasicky je popisována tzv. trisynaptická smyčka:

EC – DG – CA3 – CA1

Ale spojení jsou mnohem diverzifikovanější (EC-CA1), zahrnují i jiné regiony hipokampální formace a přímá spojení mezi nimi.

Parforant path (*tractus perfornans)*

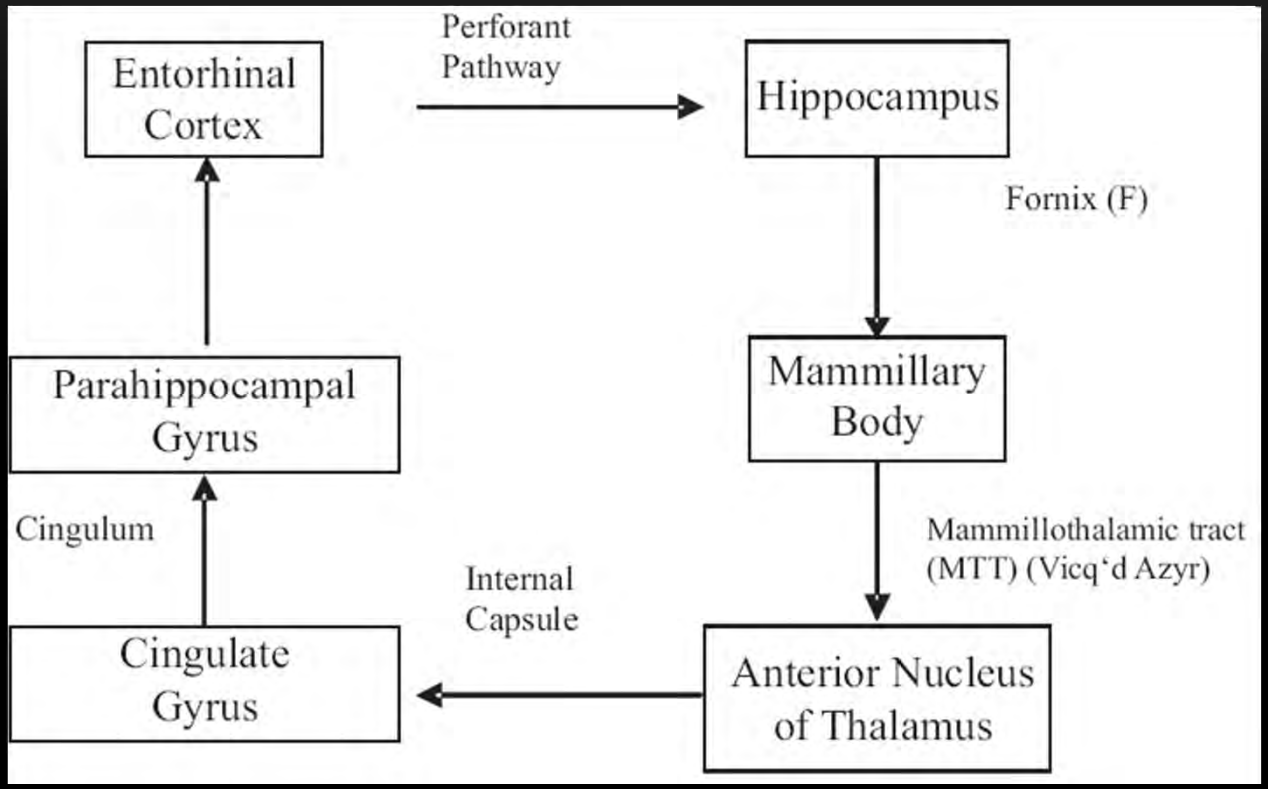
EC - DG

Temporoammonic pathway

EC – Cornu Ammonis

Na hlavních synapsích je neuropřenašečem glutamát, ale v hipokampu se vyskytují všechny hlavní neuropřenašeče. Inervace z mediálního septa je cholinergní a GABAergní, hipokampální inhibiční interneurony (GABA)

PAPEZŮV OKRUH

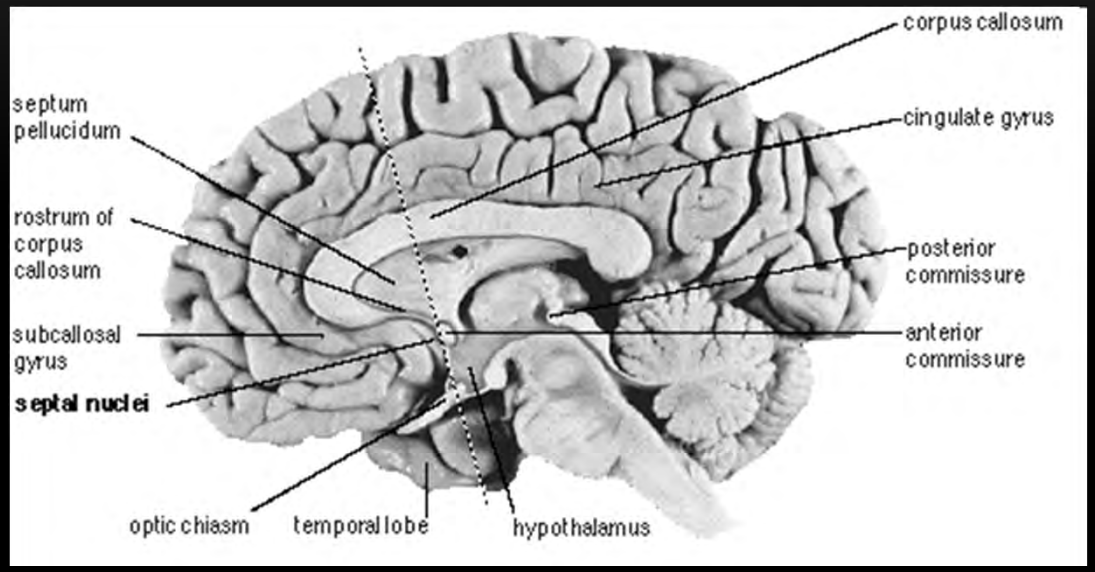


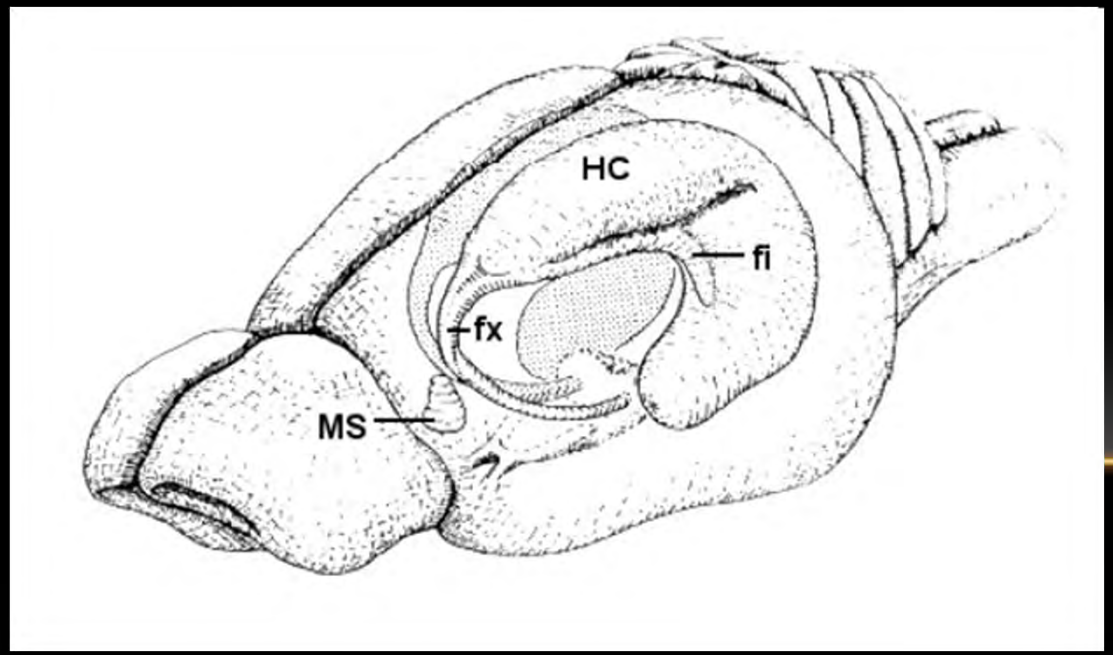
Hlavní vnější zapojení hipokampu – objeven v roce 1937 Jamesem Papezem, pomocí injekce viru vztekliny do hipokampu kočky, následně pozoroval jeho transsynaptické šíření

Účastní se regulace paměti a emocí

Nové poznatky ukázaly, že zahrnuje i septum, amygdalu a PFC

SEPTÁLNÍ JÁDRA





Septum – komplex jader předního bazálního telencefala, heterogenita – mediální, laterální a posteriorní jádra

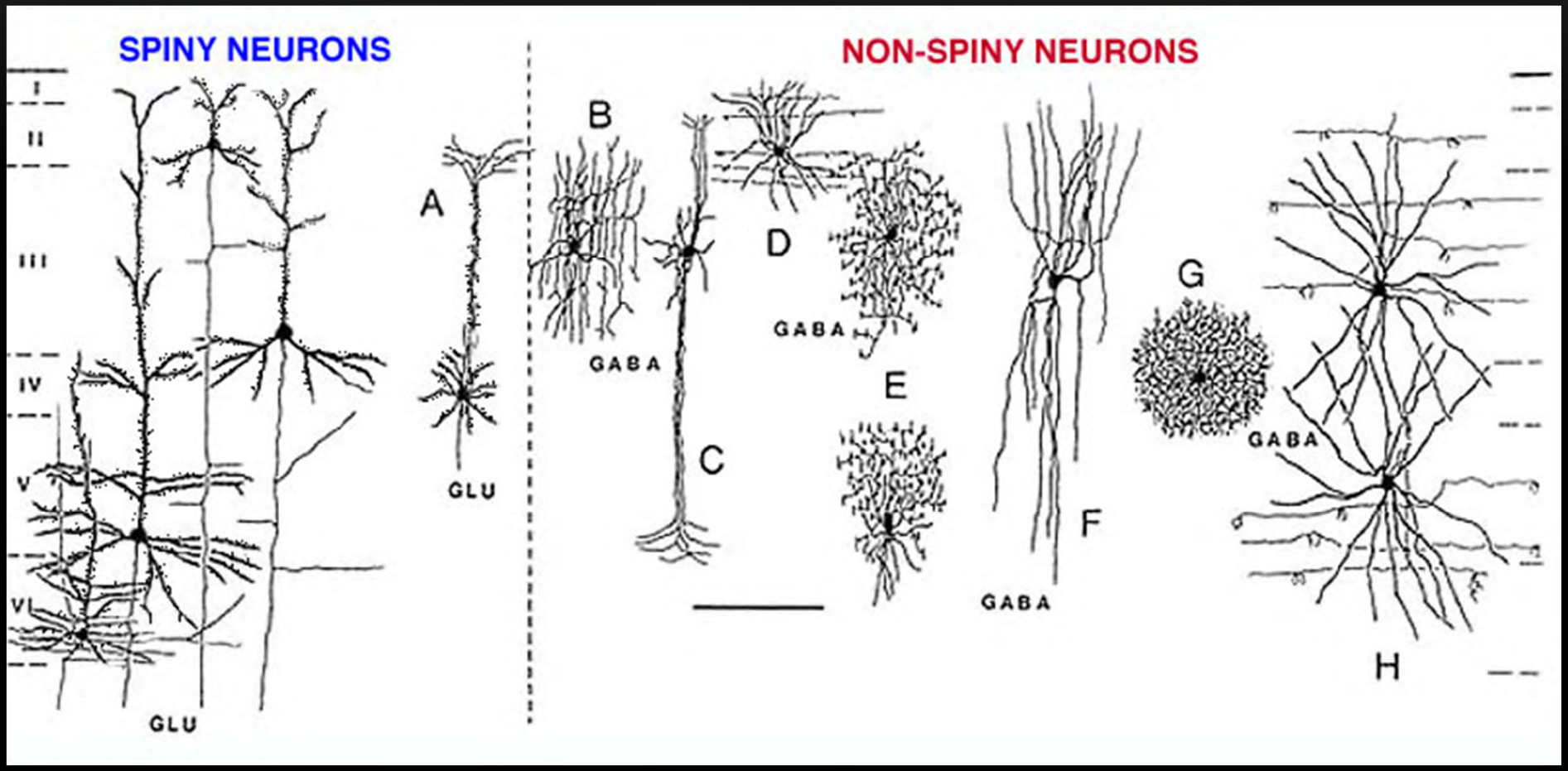
Spojena s hipokampem (Ach, GABA), amygdalou, gyrus cinguli, hypothalamem, thalamem

Významná modulační funkce, v hipokampu theta rytmus, v interakci s nc. accumbens se účastní procesu odměny.

Elektrické dráždění septa, ale i jiných struktur vede k pocitům odměny

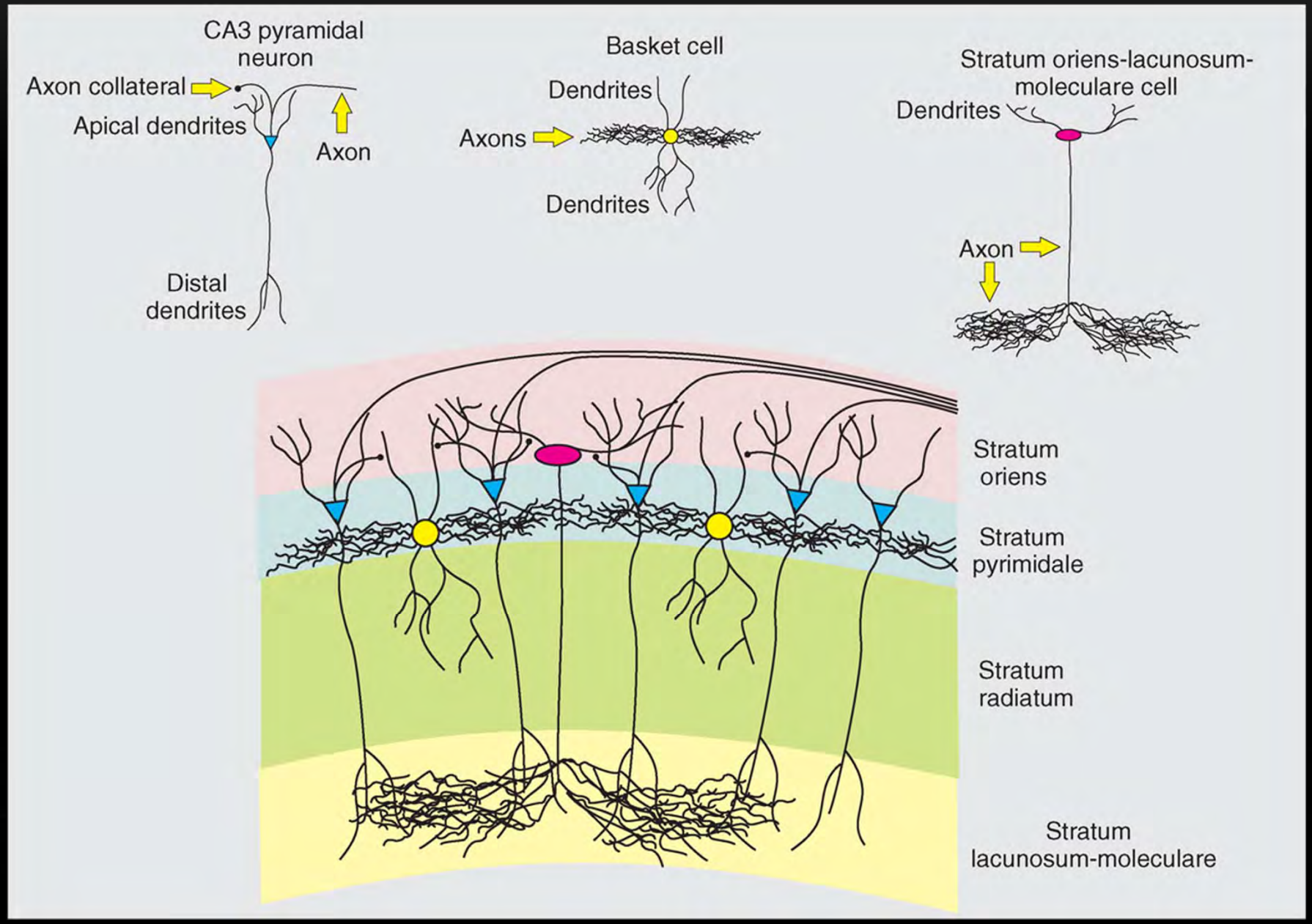
OLDS, J., MILNER, P. - Positive reinforcement produced by electrical stimulation of septal area and other regions of rat brain. J Comp Physiol Psychol, 1954, 47(6):419-27

HLAVNÍ BUNĚČNÉ TYPY V

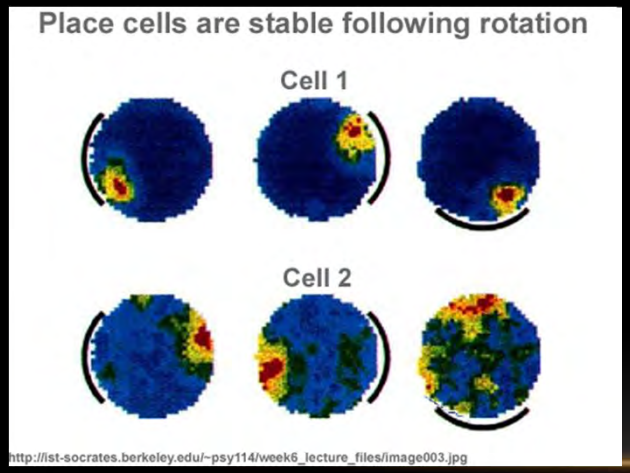


- Granulární buňky – především v DG
- Pyramidové buňky – v CA1, CA2, CA3, *place cells*, někdy označované jako *principal cells*
- Košíčkové buňky a další inhibiční interneurony

CA3


CA3 pyramidal neuron
Axon collateral
Apical dendrites
Axon
Distal dendrites
Basket cell
Dendrites
Axons
Dendrites
Stratum oriens-lacunosum-moleculare cell
Dendrites
Axon
Stratum oriens
Stratum pyrimidale
Stratum radiatum
Stratum lacunosum-moleculare

MÍSTOVÉ NEURONY (*PLACE CELLS*) V HIPOKAMPU

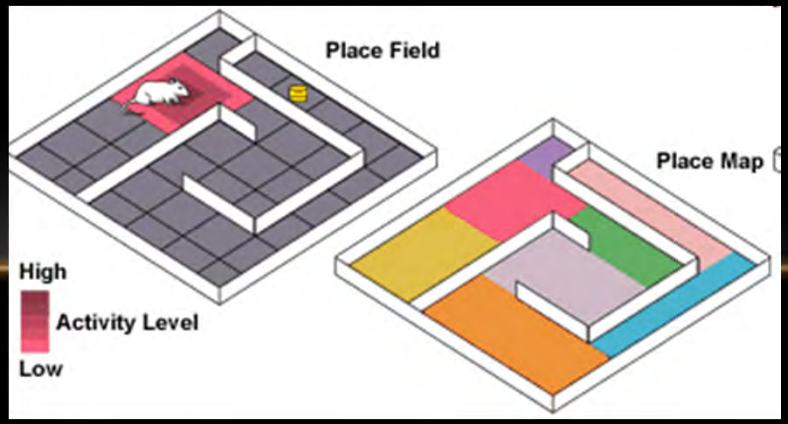


Především pyramidové neurony

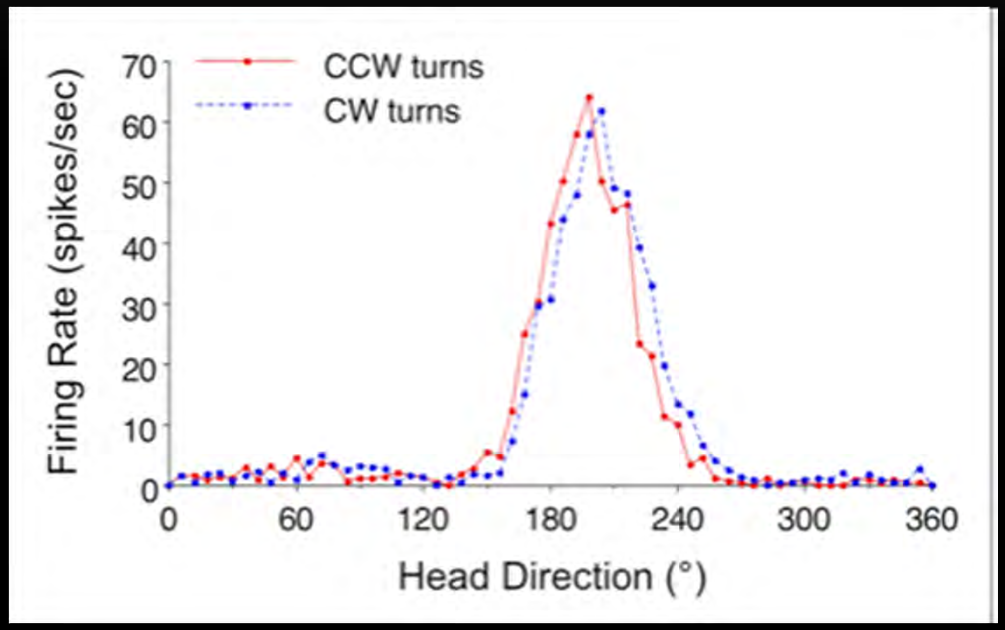
Vykazují lokálně specifickou aktivitu, generují akční potenciály, jen pokud se zvíře nachází v určiotě konkrétní oblasti prostoru

Jsou pokládány za možný substrát kognitivní mapy (v prostorovém smyslu slova)

Každá place cell má své aktivní pole, ale aktivní pole mnoha neuronů vlastně mapují celé prostředí



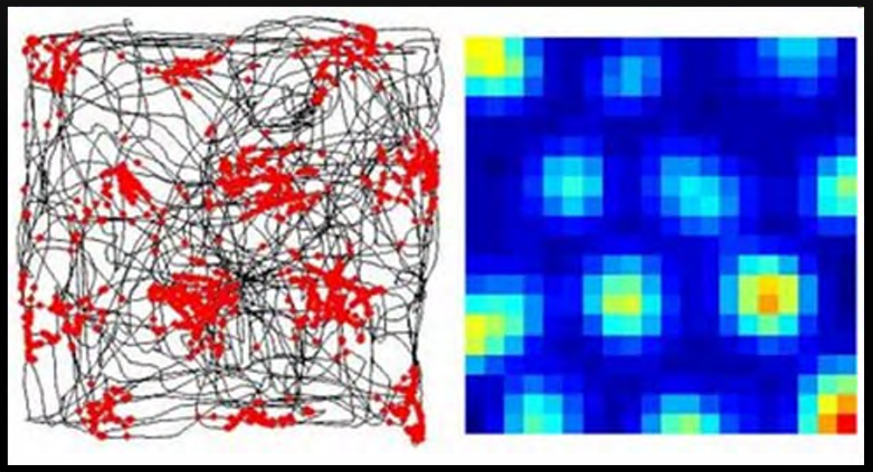
NEURONY SMĚRU HLAVY (HEAD-DIRECTION CELLS)



- Generují vzruchy, jen pokud je hlava zvířete orientována určitým směrem- tzv. směr preference
- Objeveny v presubikulu v r. 1983, nacházejí se ve více strukturách (thalamus, corp. mammilaria, RSC)
- Nově bylo popsáno, že jsou funkčně spřaženy s *place cells*

- Popsány byly nejen u potkanů, ale i např. u opic, činčil, morčat, myší.
- Pozor – nejsou závislé na geomagnetickém poli země, ale na vestibulárních, propriocepticvních, a vnějších, především vizuálních signálech

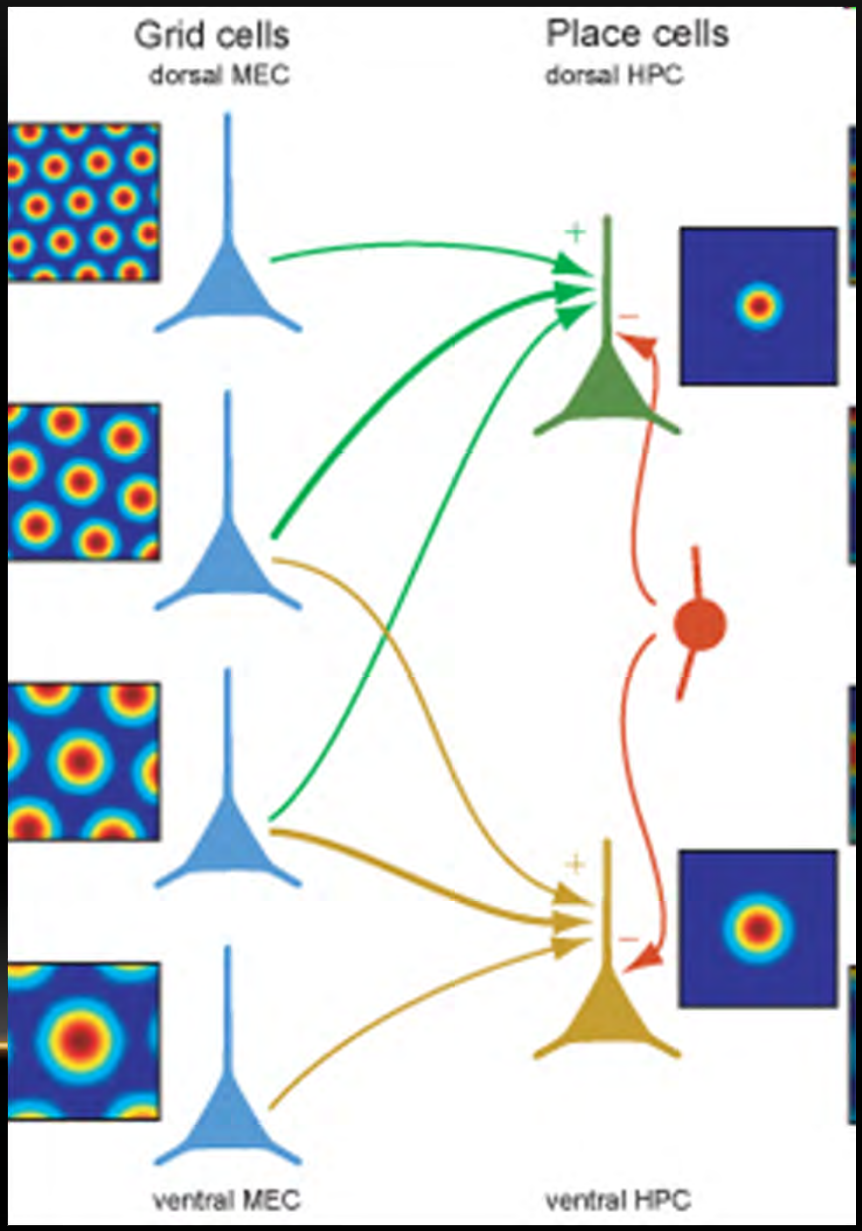
GRID CELLS – NEURONY PROSTOROVÉ MŘÍŽKY



Grid cells jsou mnohem méně závislé na vnějších orientačních bodech, což vede badatele k domněnce, že by mohly fungovat jako substát idiothetické orientace či integrace dráhy

Grid cells jsou funkčně spřaženy s place cells.

V entorhinální kůže také neurony, které mají vlastnosti jak grid cells tak neuronů směru hlavy

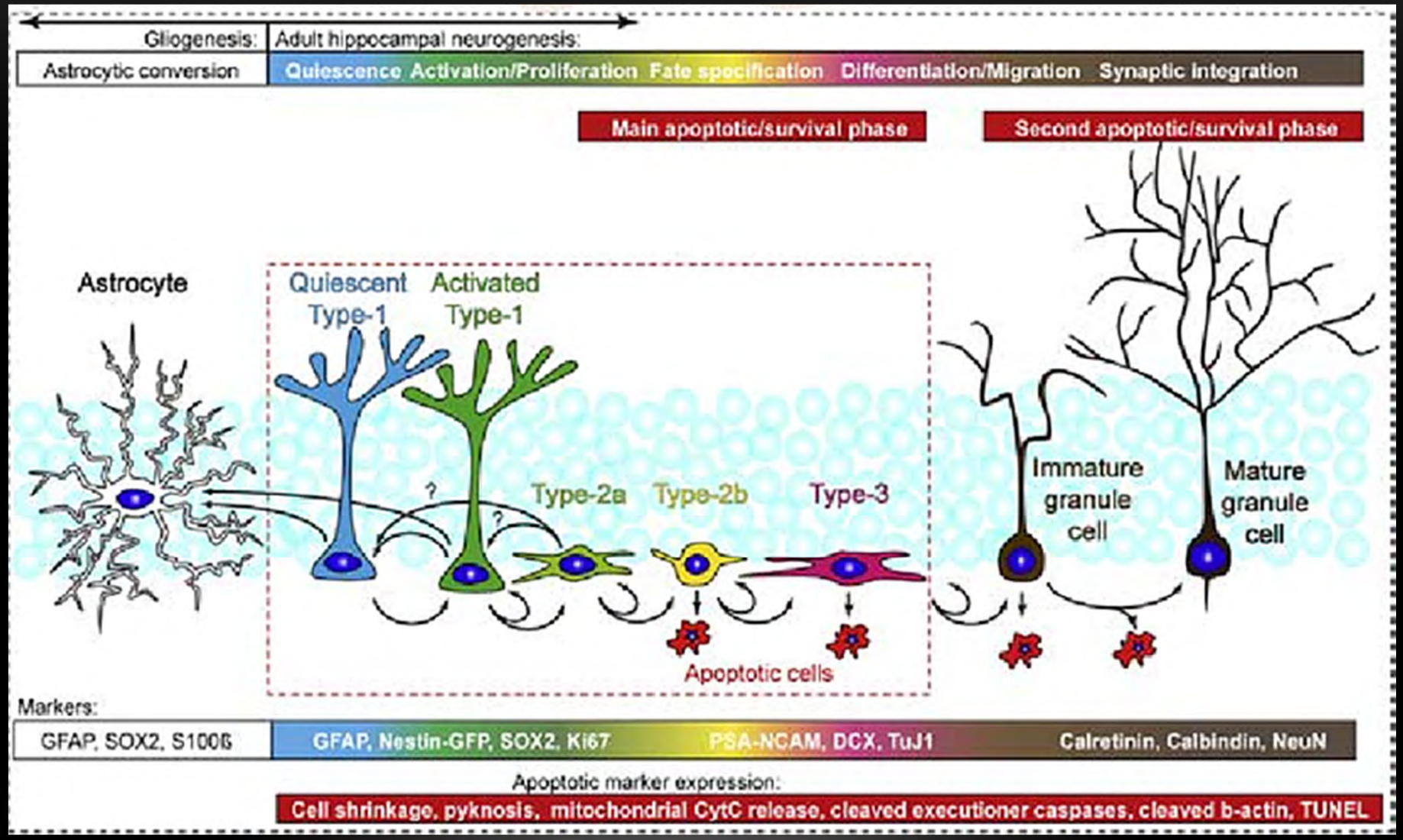


NEUROGENEZE V DOSPĚLÉM MOZKU

- Objevena v šedesátých letech badatelem Altmanem (Altman, 1962; 1963)
- SVZ laterálních komor komor > čichový lalok - SGZ gyrus dentatus v hippocampu > zapojení nově vzniklých granulárních buněk hipokampovém okruhu - Nově popsána v lidském striatu - Značení – dříve radioaktivní, dnes často pomocí injekce BrdU x doublecortin = marker neuronálního přežívání
- Vyšší excitabilita a plasticita, specifické funkce: pattern separation x pattern completion, memory resolution
- Neurogeneze v kůře??? (málé buňky, řídce, nejasná role)

- Např. v ptačím mozku neurogeneze zcela běžná – HVC-zpěv

NEUROGENEZE V HIPOKAMPU



HIPOKAMPUS A CHOVÁNÍ

- Historicky první představa o funkci hipokampu byla, že se účastní čichové percepce, myslelo se, že je přímo spojen s čichovým bulbem (není). Čichové informace snad zpracovává ve vztahu k paměti a multimodální syntéze, ale není čichovým centrem (tím je čichový lalok a piriformní kůra (primární čichový koretx)
- Teorie behaviorální inhibice („šlápni na brzdy!“)– inhibice irelevantních behaviorálních odpovědí (v mozku existují simultánně programy pro více činností, úkolem pro efektivní chování ja vybrat ty správné a potlačit ty, které nemají v dané situaci význam) poměrně populární do 60. let minulého století – zvířata s poškození hipokampu vykazují hyperaktivitu, a obtížně inhibují behaviorální odpovědi, které se naučily – Badatel Gray rozvinul tuto teorii pro vysvětlenírole hipokampu v anxietě
  - *Gray, JA; McNaughton N (2000). The Neuropsychology of Anxiety: An Enquiry into the Functions of the Septo-Hippocampal System. Oxford University Press.*
- Badatel Neil McNaughton přisuzuje jistou roli v těchto procesech subikulu, ale inhibice irelevantních odpovědí se patrně účastní i PFC
- Dnes nejrozšířenějšími teoriemi jsou teorie percepce prostoru a teorie relační paměti (především u zvířat), a zapojení hipokampu v deklarativní paměti (u lidí)

FUNKCE HIPOKAMPU U LIDÍ

- Deklarativní paměť – především epizodická (či autobiografická) – klasický případ pacienta H.M. – anterográdní a částečná retrográdní amnézie pro epizodický typ paměti, ale velmi staré vzpomínky zachovány (naznačuje možnost přesunu paměťové stopy mimo hipokampus)
- Pacienti s poškozením hipokampu mají zachovanou řeč, pracovní a dlouhodobou procedurální paměť (motorické dovednosti). Někdy jsou schopni tyto testy úspěšně zvládat, aniž by si toho byli vědomi (zrcadlové kreslení)
- Role hipokampu v prostorové paměti je nejvíce studována u zvířat, ale i u lidí se těchto pochodů účastní – u pacientů s diagnosticky voperovanými elektrodami popsány buňky analogické place cells (v testu VR).
  - Eleanor Maguire, popsala u londýnských taxikářů, že objem jejich hipokampu je větší než u normální populace a že je tím větší, čím delší dobu své povolání vykonávají.
  - *(Maguire, EA; Gadian DG, Johnsrude IS, Good CD, Ashburner J, Frackowiak RS, Frith CD (2000). "Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers". PNAS 97: 4398–4403)*

FUNKCE HIPOKAMPU U ZVÍŘAT

- Klíčová funkce v prostorové paměti (orientaci) – podpůrné důkazy: place cells, zvířata s lézí hipokampu vykazují deficit v MWMW, radiálním bludišti apod. – někteří autoři tvrdí, že jde o hlavní funkci hipokampu
- Prostorová paměť je pokládána za analogii lidské deklarativní paměti
- Jiní autoři (např. Howard Eichenbaum) se domnívají, že hipokampus obecně hraje roli ve vytváření vztahů mezi podněty (*relational memory*) – multimodální syntéza – otázkou také je, zda domnělá dominantní role v prostorové orientaci není dána tím, že jde o jeden z nejstudovanějších typů chování.
- Jak uvidíme na příkladech z různých typů chování a učení, je dost možné, že prostorová paměť je pouze určitou podskupinou těchto relačních funkcí (při ní dochází také k syntéze informací z více zdrojů)

HIPOKAMPUS A SENZORIMOTORICKÉ PROCESY

ROLE HIPOKAMPU V MODULACI JEDNODUŠŠÍCH VZORCŮ CHOVÁNÍ

(ZPRAVIDLA NENÍ ZCELA KAUZÁLNÍ, ALE SPÍŠE MODULAČNÍ)

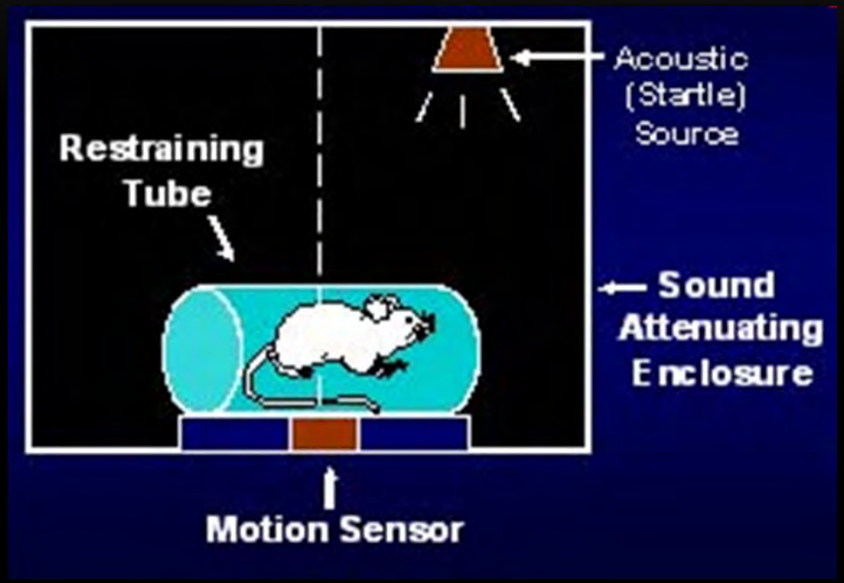
HIPOKAMPUS MODULUJE SENZORIMOTORICKÉ PROCESY

- Lokomoční aktivita, úlekový reflex a prepulzní inhibice úlekové reakce (PPI)
- Opět existuje jistá heterogenita mezi dorzálním a ventrálním hipokampem, ačkoliv nikoliv absolutní, ale spíše gradovaná (díky vnitřním spojům v hipokampu)
- Dorzální část spojena hlavně s korovými oblastmi, získává přesnou a patrně vysoce předzpracovanou informaci z modalit
- Ventrální část intenzivně spojena s PFC, amygdalou, a nc. accumbens (tyto struktury hrají roli v lokomoční aktivitě, úlekovém reflexu a jeho prepulzní inhibici.

VLIV LÉZÍ HIPOKAMPU A MIKROINFÚZÍ FARMAK NA LOKOMOČNÍ AKTIVITU

- Po trvalých lézích často pozorována hyperaktivita, v novém i známém prostředí a také zvýšená citlivost k látkám, které stimulují lokomoci, jako jsou dopaminoví agonisté (např. amfetamin)
- Na druhu stranu, farmakologická stimulace ventrálního hipokampu pomocí NMDA, karbacholu či pikrotoxinu vede k hyperlokomoci, a např. injekce muscimolu do ventrálního hipokampu aktivitu snižuje.... To vede badatele k domněnce, že zvýšená neuronální aktivita na eferentních vláknech ventr.hipokampu způsobuje hyperaktivitu
- Avšak, např. injekce MK-801 (nonkompetitivní antagonista NMDA receptorů) do ventrálního hipokampu lokomoci zvyšuje, aplikace dopaminových antagonistů např.nemění bazální aktivitu, ale blokuje hyperlokomoci navozenou jinýi látkami (např. MK-801)
- Tzn. že existuje jistá míra disociace mezi permanentní lézí struktury a mikroinfůzí farmak
- Zdá se, že ventrální hipokampus se přímo podílí na regulaci lokomoční aktivity, přičemž efekt dané manipulace závisí na specifických buněčných typech, které jsou aktivovány nebo inhibovány, a také na jednotlivých typech receptorů

ROLE HIPOKAMPU V MODULACI ÚLEKOVÉ REAKCE *PER SE*



- Zvýšení úlekové reakce na silný (zpravidla zvukový) podnět bylo popsáno u kompletních lézí hipokampu a lézí ventrální části (některé studie to však nepotvrdily) – to naznačuje hyperaktivitu odpovědi
- Tyto léze však nevykazují vliv na habituaci této úlekové reakce
- Infúze MK-801 zvyšuje úlekový reflex, a to jak v dorzálním, tak ventrálním hipokampu
- Avšak mikroinfúze TTX do ventrálního hipokampu úlekovou reakci snižuje
- Uvlivnění úlekové reakce patrně závisí také na bazální, kontrolní hladině této odpovědi. Více než úleková reakce byla studována PPI této reakce
- Opět je zde patrné disociace mezi trvalou lézí a farmakologickou inaktivací … Zřejmě dochází po lézi k zapojení nějakých vnitřních kompenzačních mechanismů

ROLE HIPOKAMPU V MODULACI *PREPULZNÍ INHIBICE ÚLEKOVÉ REAKCE*

- PPI je relativně odolná vůči permanentním lézím hipokampu v dospělosti, ale bylo popsáno její snížení po neonatálních lézích ventrálního hipokampu (jeden z neurovývojových animálních modelů psychózy).
- Léze ventrálního, ale nikoliv dorzálního subikula ukázaly mírné snížení PPI
- Aplikace farmak do ventrálního hipokampu zpravidla narušují PPI.
- Farmakologická stimulace ventrálního hipokampu za použití NMDA, karbacholu vede ke snížení PPI, tnz. zvýšení aktivity eferentních vláken ovlivňuje struktury, které PPI regulují
- TTX, muscimol – menší, ale přesto deficit v PPI – to naznačuje, že normální neuronální aktivita je nezbytná pro správné fungování prepulzní inhibice
- Infúze farmak do dorzálního hipokampu mají mnohem menší efekt (pokud vůbec mají)

HIPOKAMPUS A MODULACE SENZORIMOTORICKÝCH PROCESŮ - SHRNUTÍ

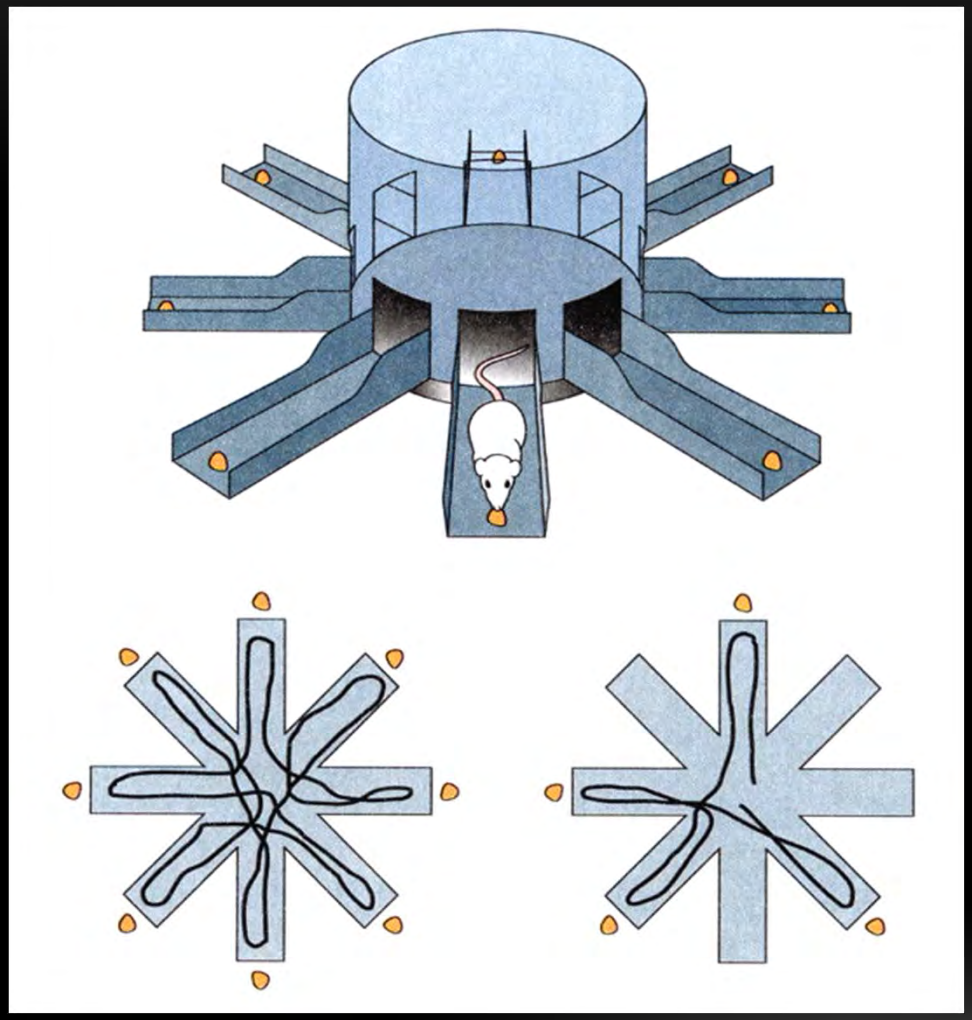
- Hipokampus moduluje senzorimotorické procesy – lokomoci, úlekovu reakci a PPI
- Důležitější roli se zdá hrát hipokampus ventrální, což naznačuje i jeho zapojení s podkorovými strukturami a PFC.
- Trvalé léze někdy ukazují odlišný efekt, než farmakologická inhibice, často se vliv lézí podobá spíše aktivaci, to naznačuje, že po permanentním zničení mohou být zapojeny sekundární anebo kompenzační mechanismy

HIPOKAMPUS A VYBRANÉ TYPY UČENÍ A PAMĚTI

HIPOKAMPUS A PROCESY UČENÍ A PAMĚTI

- Hipokampus se účastní řady typů paměťových procesů, a to jak prostorových úloh, tak některých úloh relačních (kdy jsou vytvářeny komplexní asociace mezi podněty) a také některých neprostorových úloh.
- Na následujících snímcích si ukážeme příklady takovýchto typů paměti, úloh, kterými jsou testovány a postižení vzniklých narušením hipokampální funkce
- Důležité je si pamatovat, že daná experimentální manipulace může mít odlišný efekt na učení (osvojení; acquisition), konsolidaci a vybavení si paměťové stopy v dané behaviorální úloze
- Řada paměťových úloha navíc existuje ve verzi „navigace ke skytým cílům“ (*place navigation*) a „navigace k perceptibilním cílům“ (*cued navigation*)

HIPOKAMPUS A RADIÁLNÍ BLUDIŠTĚ



Permanentní léze nebo dočasné inaktivace hipokampu vedou k deficitu v řešení radiálního bludiště (Jarrard, 1983), resp. prostorovou verzi (*place vs. cued version*, ve smyslu navigace ke skrytým cílům).

Pozdější studie ukázala, že léze některých přilehlých struktur (subikula, entorhinální kůry) poškozují jako *place,* tak cued *verzi, a to jak v modifikaci pro pracovní, tak referenční paměť.)*

Úloha je tady na hipokampu závislá

HIPOKAMPUS A RADIÁLNÍ BLUDIŠTĚ

Bylo také ukázáno, že u RI kmenů myší existují velké rozdíly mezi výkonností v tomto testu, které korelují s velikostí a vyvinutostí hipokampálních oblastí, především objemu projekce mechových vláklen z DG do pyramidových buněk CA3

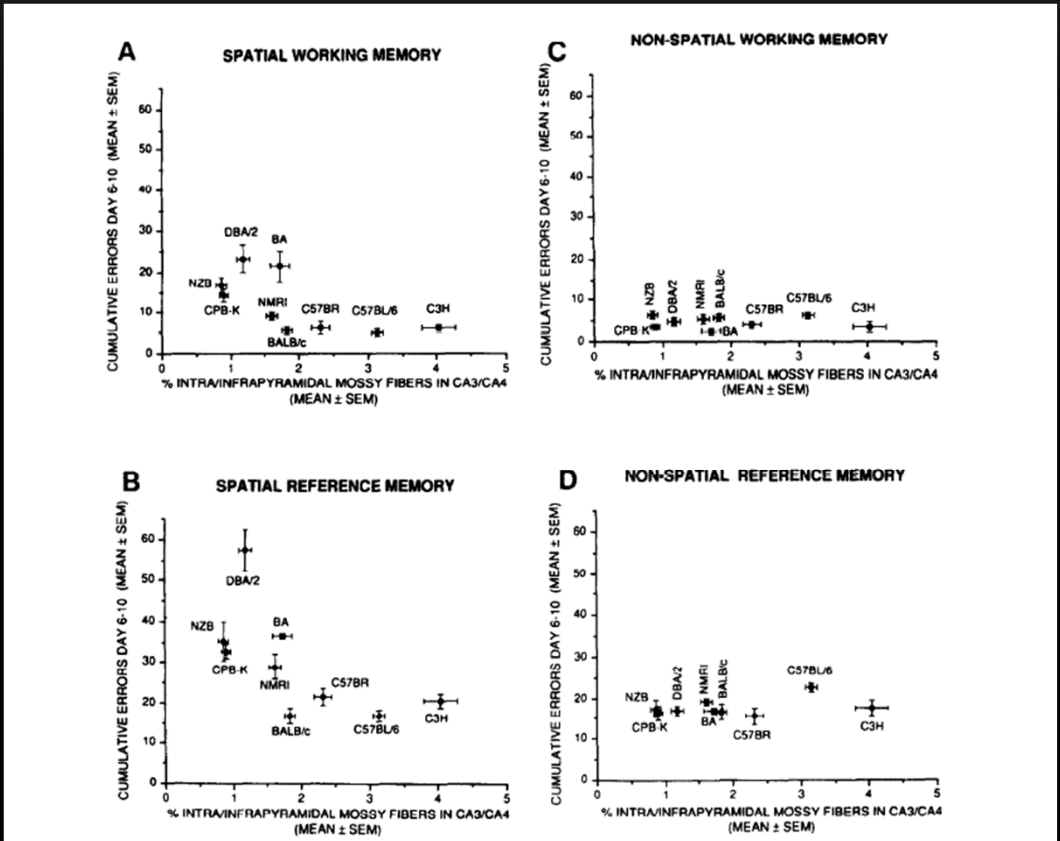
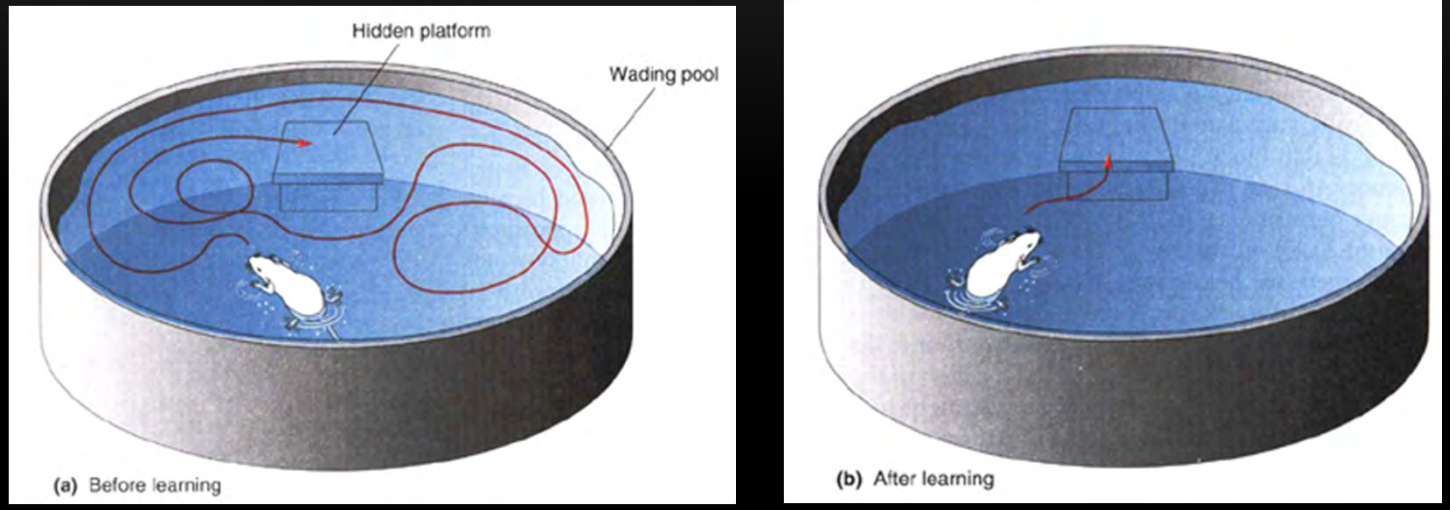


Fig. 3. Correlations between the sizes of the IIP-MF mossy fiber projection and learning performances of different mouse strains in eight-arm versions of the radial maze with four arms baited. Correlation plots between the IIP-MF and the number of spatial working memory errors (A), the number of spatial reference memory errors (B), the number of non-spatial working memory errors (C), and the number of non-spatial reference memory errors (D).

Tato korelace byla přítomná pouze u prostorových variant radiálního bludiště, a to ve verzích pro pracovní i referenční paměť.

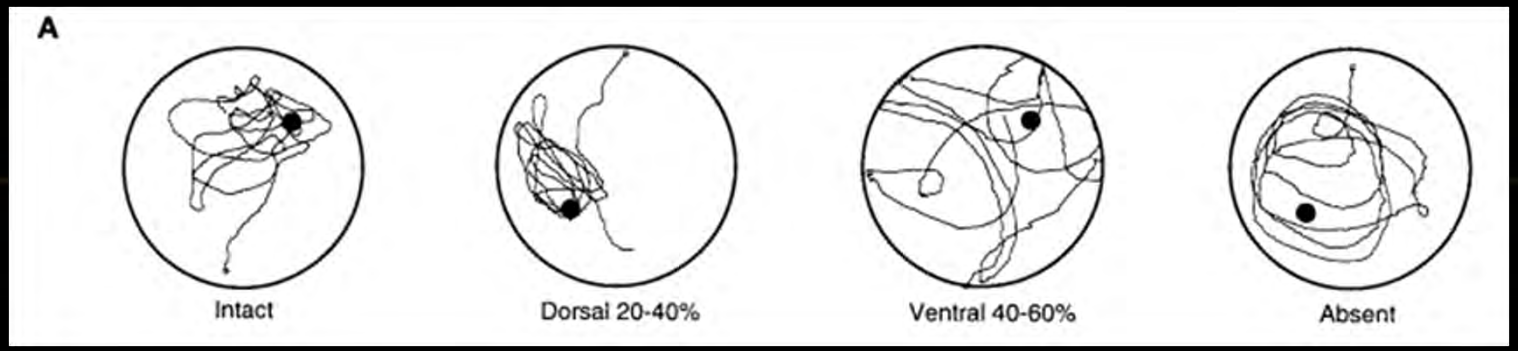
HIPOKAMPUS A VODNÍ BLUDIŠTĚ



- Původní práce (Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. Nature. 1982;297(5868):681-3.) ukázala, že potkani s lézí hipokampu nejsou schopna se naučit úlohu ve verzi referenční paměti (když je ostrůvek stále na stejném místě).
- Pozdější práce ukázaly, že po intenzivním předtrénování, nebo intenzivním *post-lesion* tréninku jsou schopna se úlohu naučit.
- Kombinované kompletní léze hipokampu a subikula vedly k deficiu, který nebyl citlivý ani k intenzivními pretréninku ve verzi pro dlouhodobou paměť – tzn. hipokampální formace se zcela jistě podílí na dlouhodobé paměti v MWM

MORRISOVO VODNÍ BLUDIŠTĚ – DISOCIACE VLIVU NA OSVOJENÍ A VYBAVENÍ

- Moser a Moserová (1998) ukázali, že zvířata, jimž byla provedena částečná léze hipokampu byla schopna se naučit úlohu MWM, pokud byla trénována po operaci. To naznačuje, že zbývající tkáň hipokampu postačovala k naučení úlohy.
- Avšak pokud byli potkani natrénováni před operací (tedy se naučila úlohu s intaktním hipokampem) a poté byla provedena částečná léze, vybavení bylo velmi zhoršeno – což naznačuje že je v hipokampu tato paměťová stopa distribuována (srovnej s Whitlock et al., 2006). Detailní analýza chování ukázala, že k dispozici musí zůstat nejméně cca 70% tkáně dorzálního hipokampu, aby si zvířata mohla úlohu naučenou s intaktním hipokampem vybavit
- Předchozí studie ukázala, že ke novému osvojení si úlohy MWMW postačuje relativně malá část tkáně dorzálního hipokampu (méně než 26%; *minislab*) (Moser et al. 1995). Pokud však byla provedena léze téměř celého dorzálního hipokampu a zůstalo 60% intaktní tkáně ventrálního, bylo učení poškozeno.



MWM – DELAYED MATCHING TO PLACE TEST

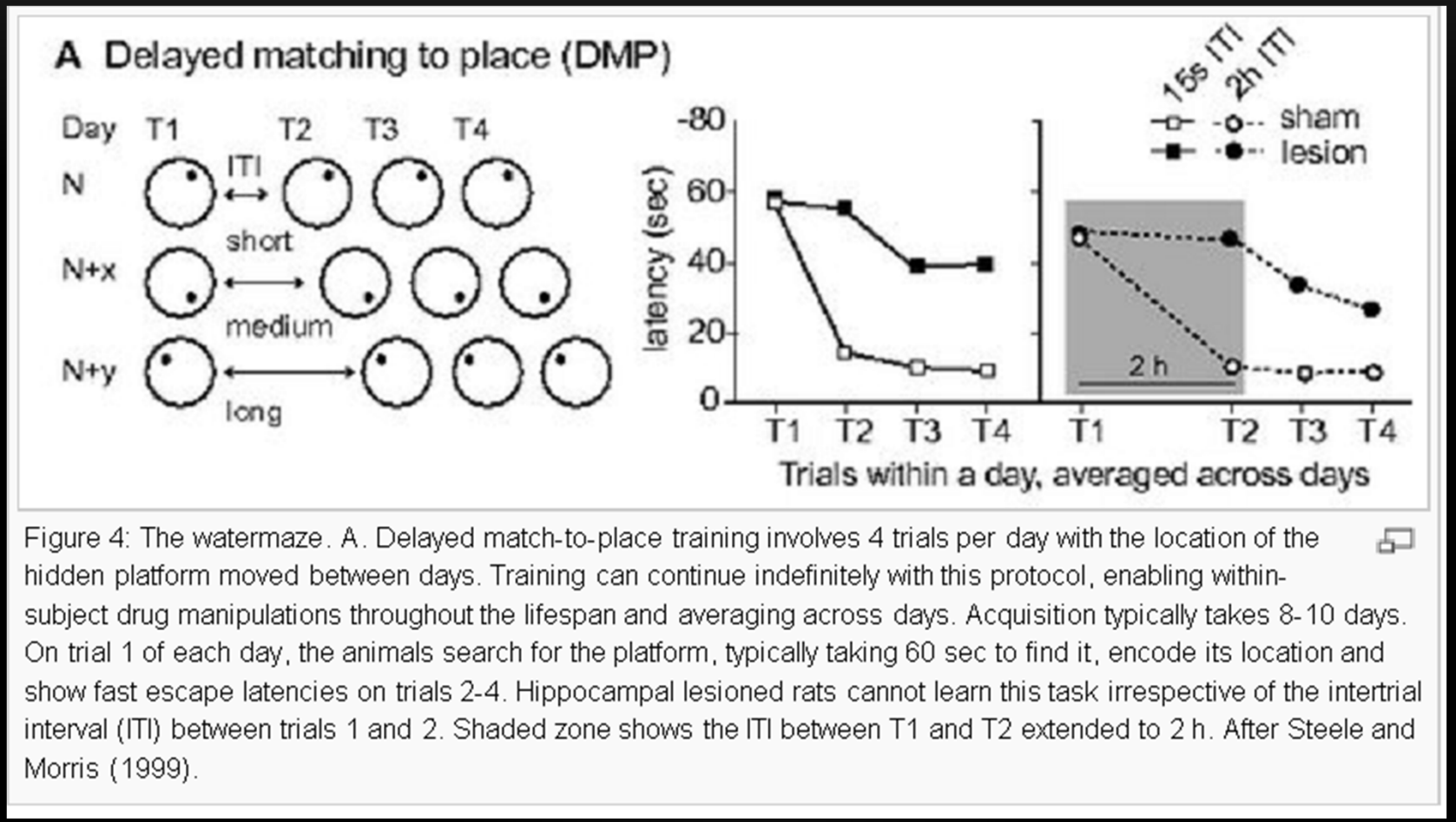
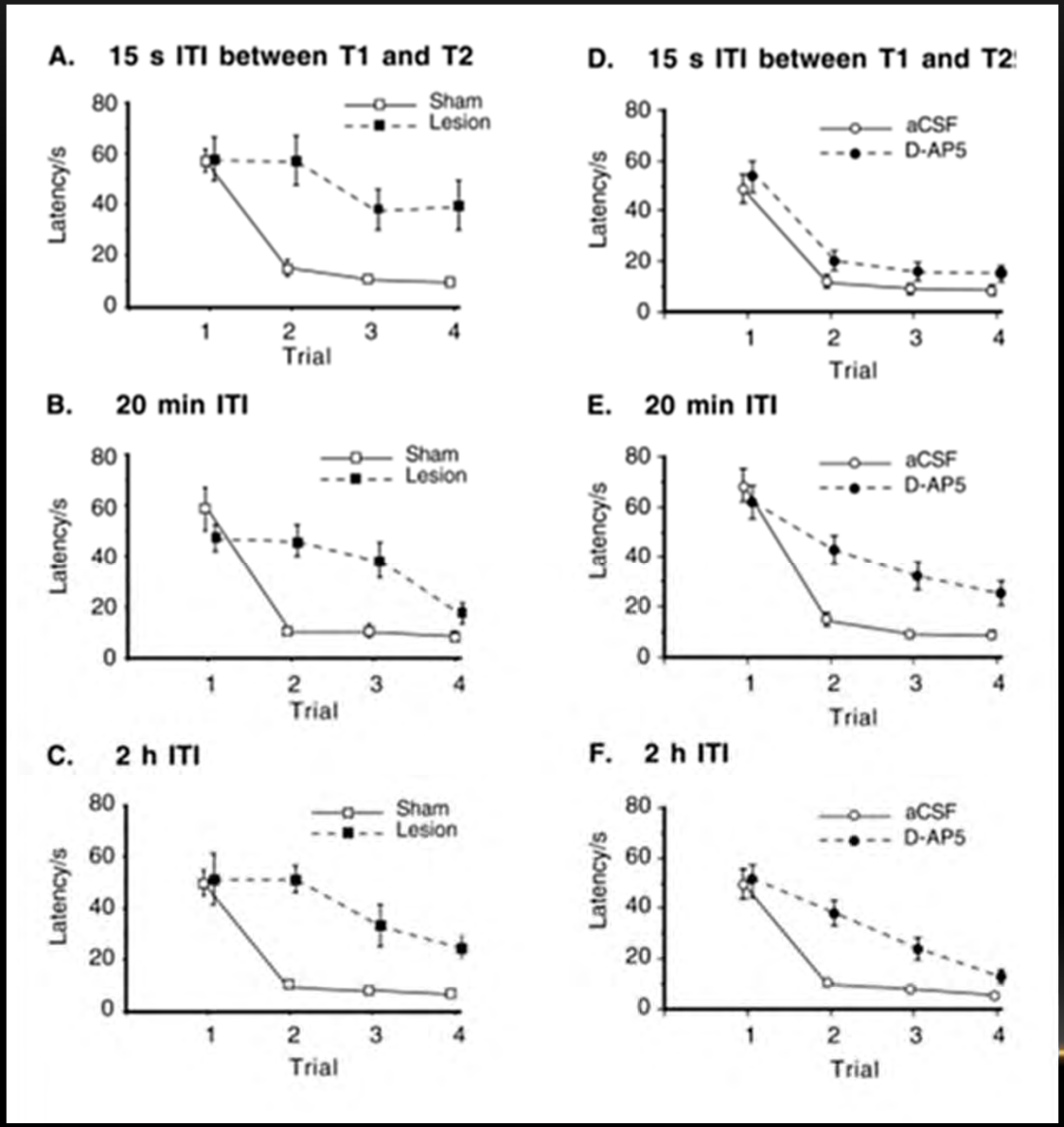


Figure 4: The watermaze. A. Delayed match-to-place training involves 4 trials per day with the location of the hidden platform moved between days. Training can continue indefinitely with this protocol, enabling within-subject drug manipulations throughout the lifespan and averaging across days. Acquisition typically takes 8-10 days. On trial 1 of each day, the animals search for the platform, typically taking 60 sec to find it, encode its location and show fast escape latencies on trials 2-4. Hippocampal lesioned rats cannot learn this task irrespective of the intertrial interval (ITI) between trials 1 and 2. Shaded zone shows the ITI between T1 and T2 extended to 2 h. After Steele and Morris (1999).

Navržena badateli Steelem a Morrisem (1999) - Pokud je interval mezi plavbami 1 a 2 krátký, jedná se vlastně o test pracovní paměti

Tento test je zpravidla označován jako one-trial learning – někteří autoři považují za jistý model *episodic-like* memory, ale jsou možná i alternativní vysvětlení

DMP TEST VE VODNÍM BLUDIŠTI



DMP test je vysoce závislý na integritě hipokampu, ani intenzivní trénink neodstraní deficit v tomto uspořádání (pokud je poloha ostrůvku měněna každý den)

Steele a Morris ukázali, že rovněž intrahipokampální injekce antagonisty NMDA receptoru, látky D-AP5, poškodila výkonnost v tomto testu, nikoliv však u nejkratšího intervalu

Z toho lze usuzovat, že **hipokampální NMDA receptory se přímo neúčastní pracovní paměti**

Aplikace antagonistů NMDA a mAch receptorů v jiných studiích poškodila také postupný trénink v MWM (s ostrůvkem stále na stejném místě, verze douhodobé paměti), avšak pozdější studie ukázaly, že tento deficit mizí po předtrénování zvířat procedurálnímu aspektu úlohy

HIPOKAMPUS A SATURACE LTP V HIPOKAMPU

- Za předpokladu, že LTP je substátem paměťové stopy, měla by saturace LTP v hipokampu poškodit následné učení ve vodním bludišti.
- První důkazy svědčily pro tuto hypotézu (Castro CA, Silbert LH, McNaughton BL, Barnes CA, 1989, Nature 342:545-548). V jiných studiích však tento efekt nalezen nebyl
- Avšak pokud byla zvířata předtrénována ještě před touto saturací v tzv. neprostorovém předtréninku (tzn. naučila se pravidla úlohy, nikoliv však úlohu samotnou), tento deficit vymizel.

STRACHOVÉ PODMIŇOVÁNÍ

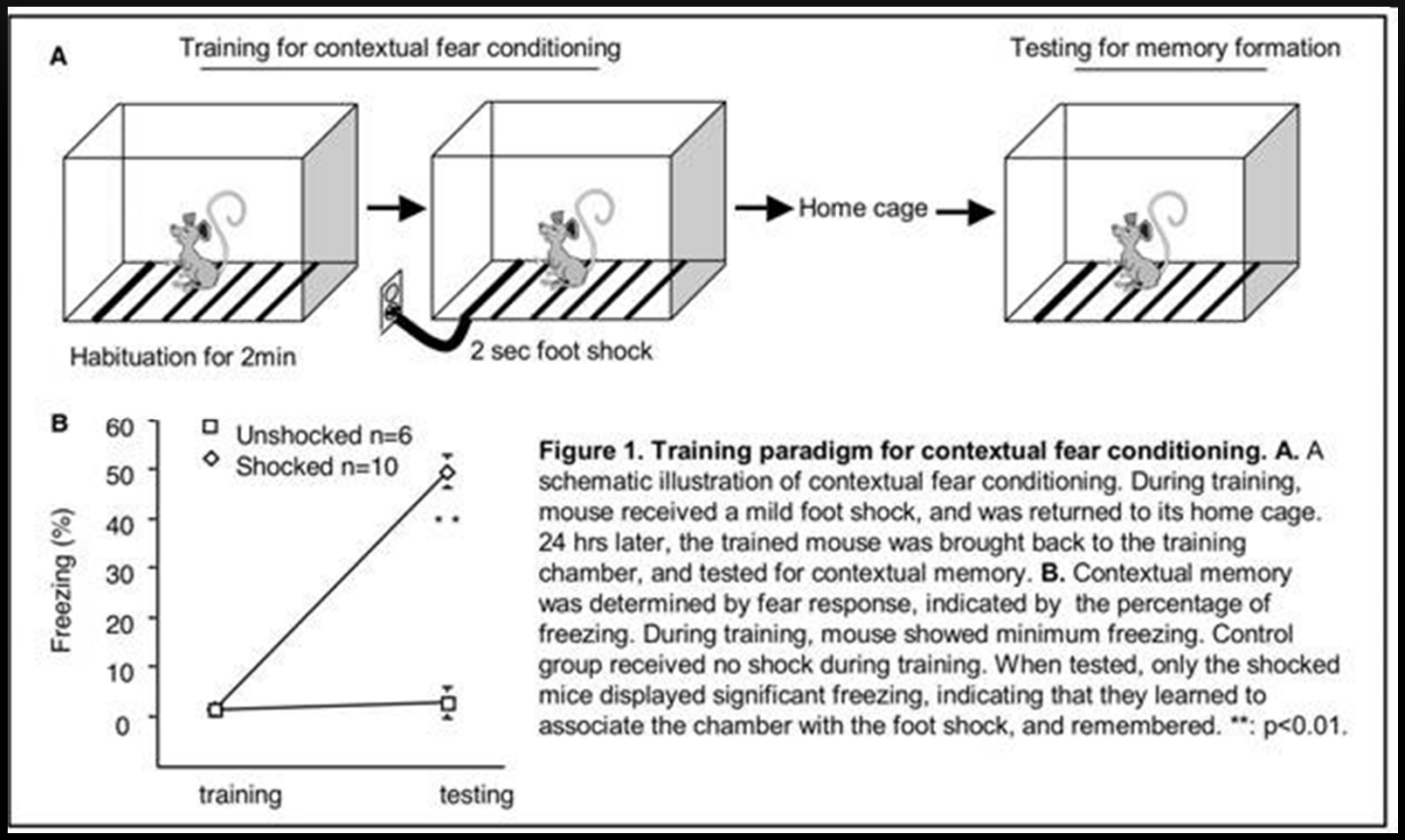
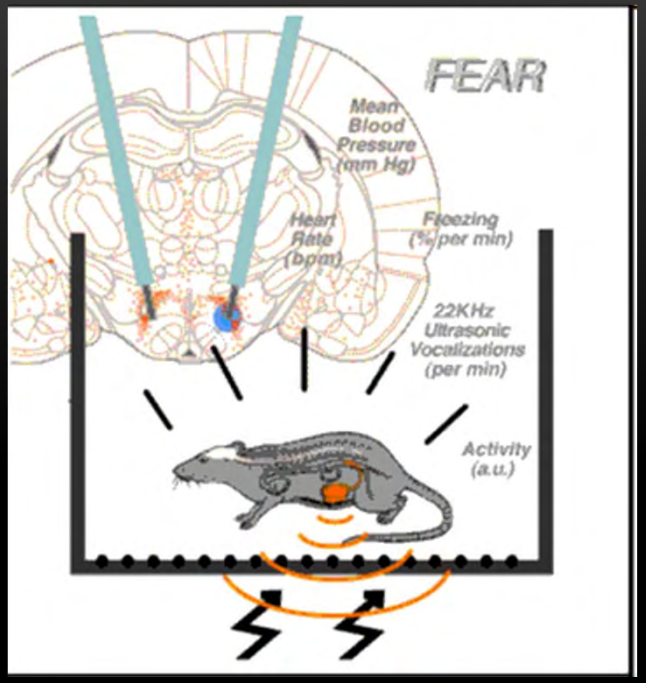


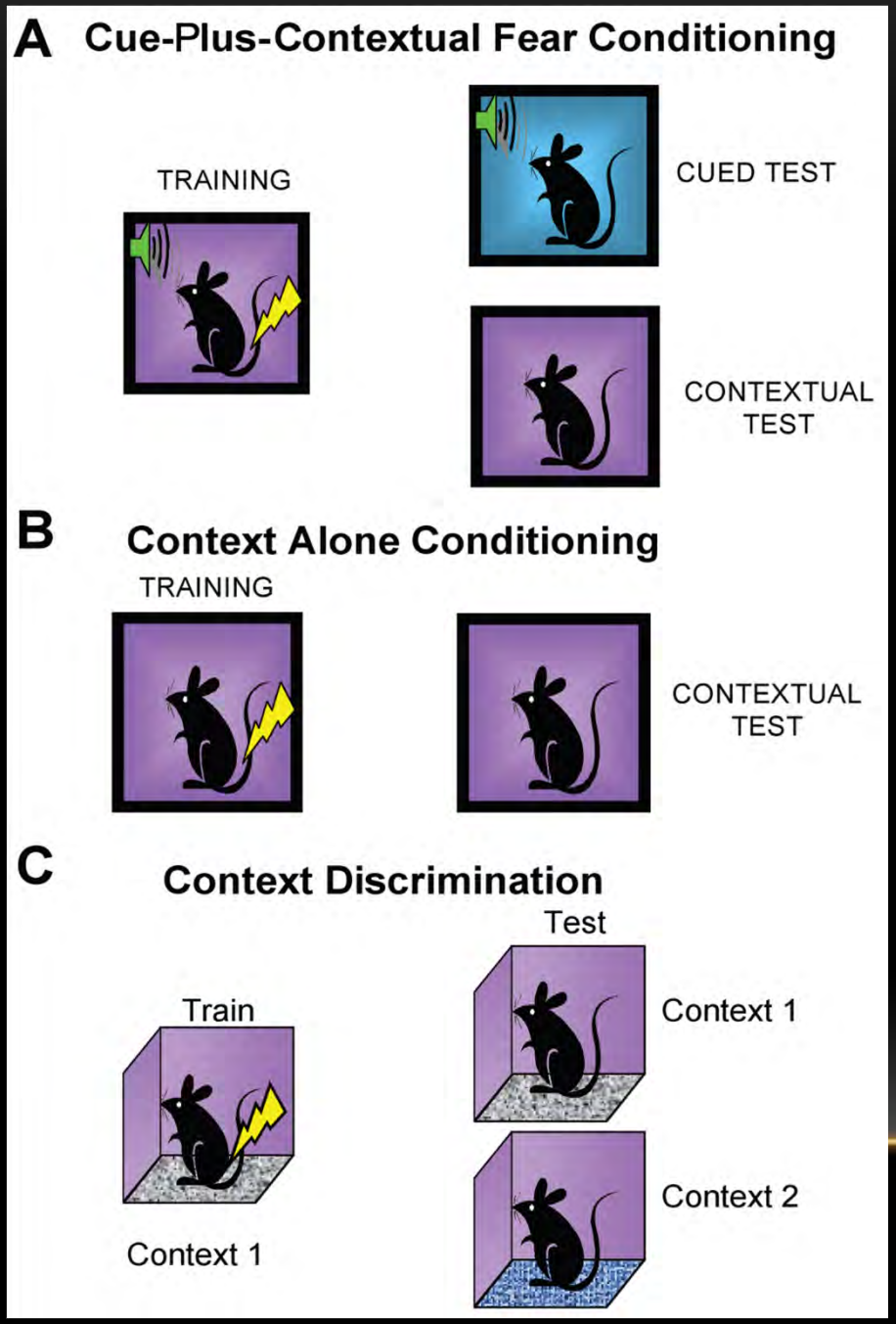
Figure 1. Training paradigm for contextual fear conditioning. A. A schematic illustration of contextual fear conditioning. During training, mouse received a mild foot shock, and was returned to its home cage. 24 hrs later, the trained mouse was brought back to the training chamber, and tested for contextual memory. **B.** Contextual memory was determined by fear response, indicated by the percentage of freezing. During training, mouse showed minimum freezing. Control group received no shock during training. When tested, only the shocked mice displayed significant freezing, indicating that they learned to associate the chamber with the foot shock, and remembered. **: p<0.01.



Strachové podmiňování – averzivní úloha – zvíře je umístěno do boxu, kde je ponecháno na habituační periodu a posléze je aplikován šok (podmiňovací fáze)

Při testovacím sezení je umístěno do boxu a měří se doba po kterou je zvíře nehybné (*freezing*). *Freezing* je měřenou veličinou, která reflektuje strach a tedy zapamatování si šoku

STRACHOVÉ PODMIŇOVÁNÍ



Experimentální uspořádání strachového podmiňování:

1. Cued + context (možno i cued, pokud je kontext změněn)

2. Kontextuální strachové podmiňování (*contextual fear conditioning*)

3. Kontextuální strachová diskriminace

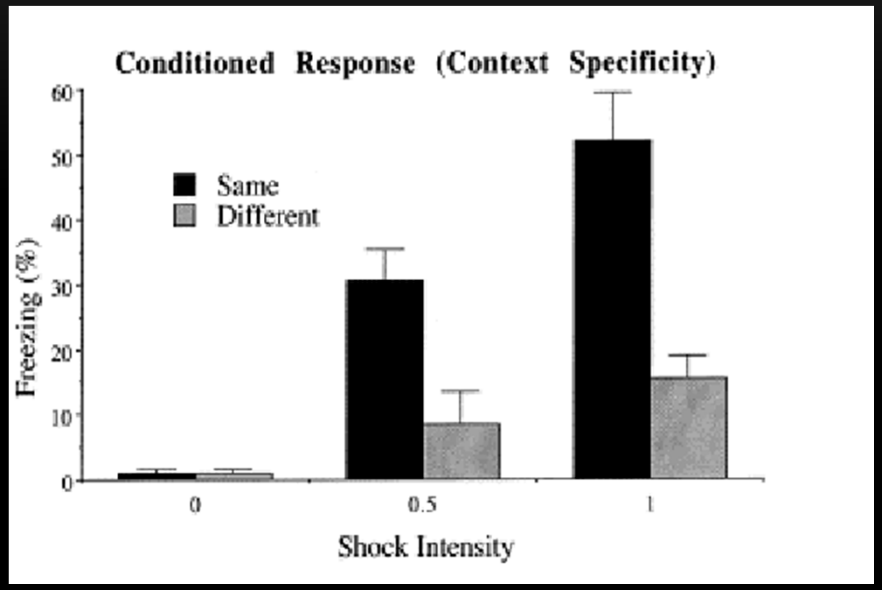
1. Na hipokampu nazávisí, ale závisí na amygdale (jak jsme si říkali, zpracovává emoční komponentu podmiňování)

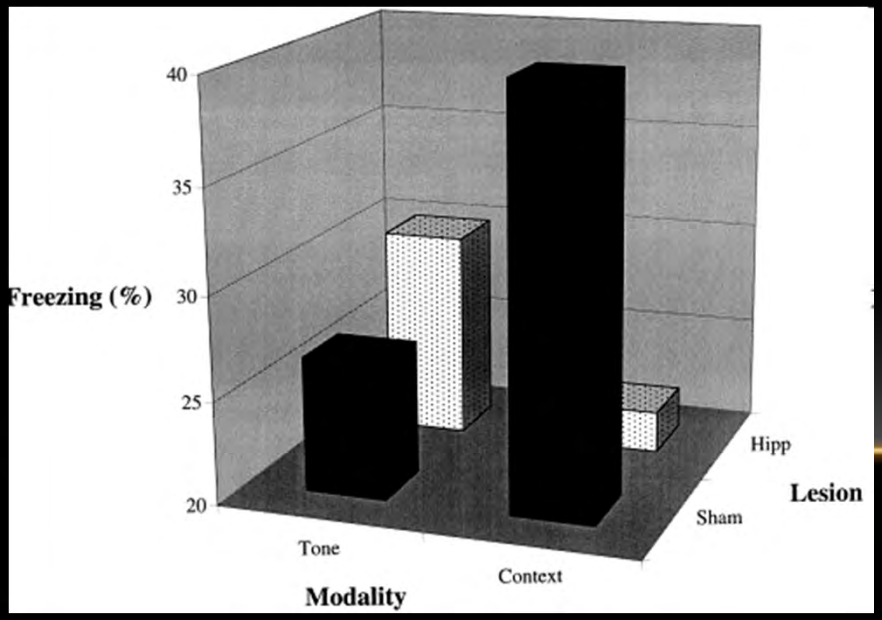
2. Někteří autoři našli závislost na hipokampu, jiní nikoliv (např. Frankland et al., 1998). Tato nejedenoznačnost může být dána tím, že hipokampus je sice důležitý pro syntézu z různých smyslových modalit, ale zvířata si mohou pamatovat jen jeden aspekt kontextu. Pokud je však hipokampální léze provedena po tréninku, k poškození dojde – retrográdní amnézie

3. Kontextuální diskriminace je hipokampově závislá

Všechny tři typy učení reprezentují one-trial learning, poslední jmenovaná je někdy považována za model *episodic-like memory*

STRACHOVÉ PODMIŇOVÁNÍ





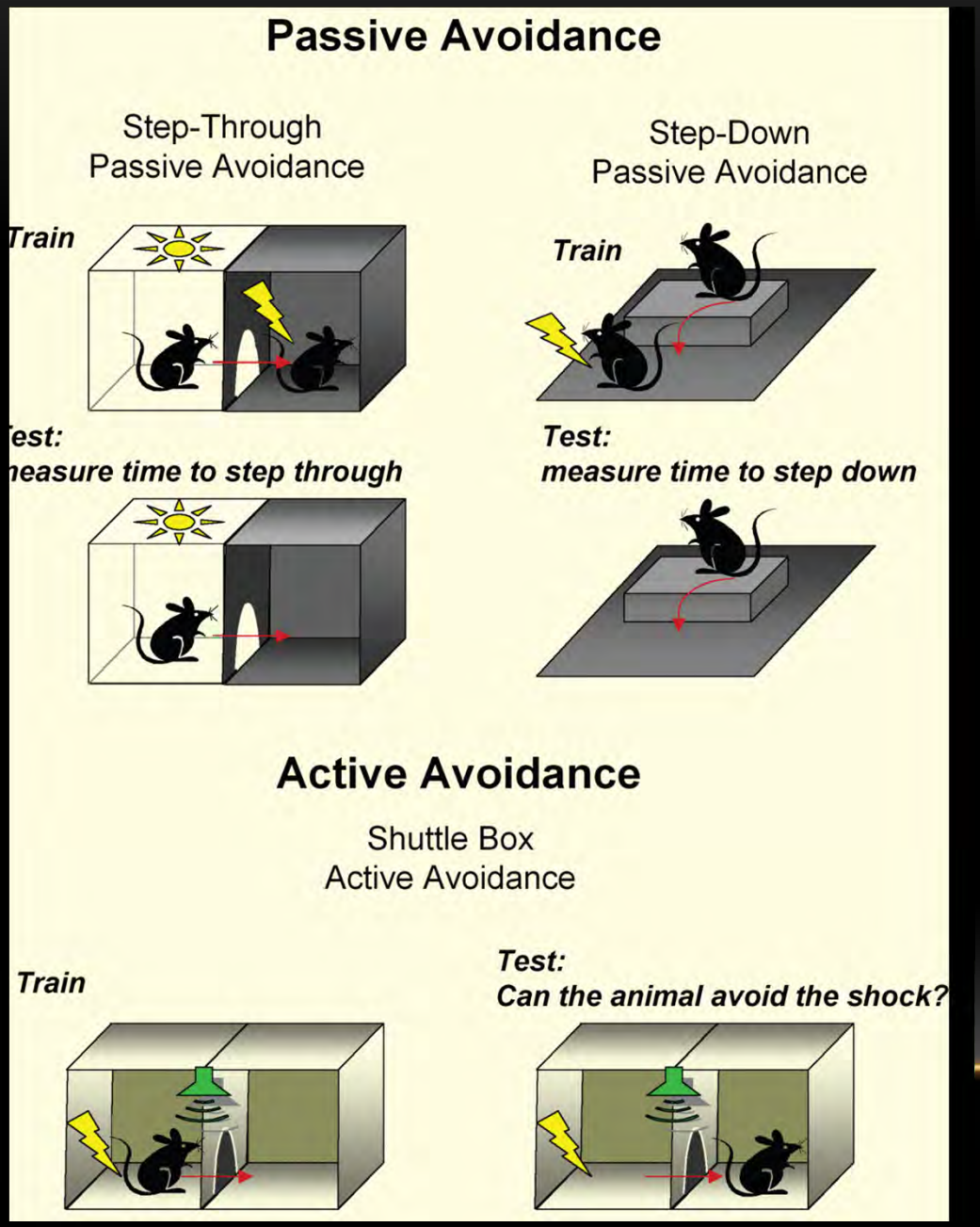
V **kontextuální diskriminaci je zásadní koncept specificity kontextu**, tzn. že intaktní zvířata vykazují „zmrznutí“ pouze v kontextu shodném s tím, kde dostala předtím šok, zatímco v odlišném nikoliv

Příklad vlivu hipokampální léze na kontextové a *cued* (podnětové) podmiňování, v tomto případě intaktní zvířata vykazovala lepší paměť pro kontext než jediný podnět, zatímco zvířata s lézí hipokampu naopak. Zde byla zvířata během podmiňování v kontextu ponechána poměrně dlouho, než obdržela šok, aby si zapamatovala více informací („udělala si komplexní otisk prostředí“)

PASIVNÍ A AKTIVNÍ VYHÝBÁNÍ

- Opět typicky averzivní úlohy
- Neprostorové úlohy – neplést s pasivním a aktivním vyhýbání se místu. Ačkoliv nezahrnují prostor, zvíře při nich může vnímat kontext
- Pasivní vyhýbání se – subjekt má za úkol potlačit nějaké své přirozené spontánnní chování, aby se vyhnul potrestání – nečinnost vede k úspěchu
- Aktivní vyhýbání – zvíře se učí aktivně vykonat nějakou činnost, aby se vyhnulo trestu – aktivita vede k úspěchu – jedná se vlastně o formu operantního podmiňování

PASIVNÍ A AKTIVNÍ VYHÝBÁNÍ



Pasivní vyhýbání – nejčastěji používané modifikace

1. Step-through, Step-down

Obě úlohy jsou do jisté míry závislé na hipokampu, např. kainátová léze HIPO neuronů poškodila jak active, tak passive avoidance

.Izquierdo a Medina (1993) ukázali, že hipokampus je klíčový pro osvojení (acquisition), konsolidaci i vybavení passivního avoidance, a to v součinnosti s amygdalou a s entorhinální kůrou (její role je zvláště v konsolidaci)

Aktivní vyhýbání – two-way shuttle box avoidance – forma operantního podmiňování, někteří autoři popsali paradoxně zlepšení po lézi hipokampu

HIPOKAMPUS A TRANZITIVNÍ INFERENCE – PAMĚŤ PRO POŘADÍ ČI HIERARCHII STIMULŮ (*ORDERLY STIMULUS RELATIONS*)

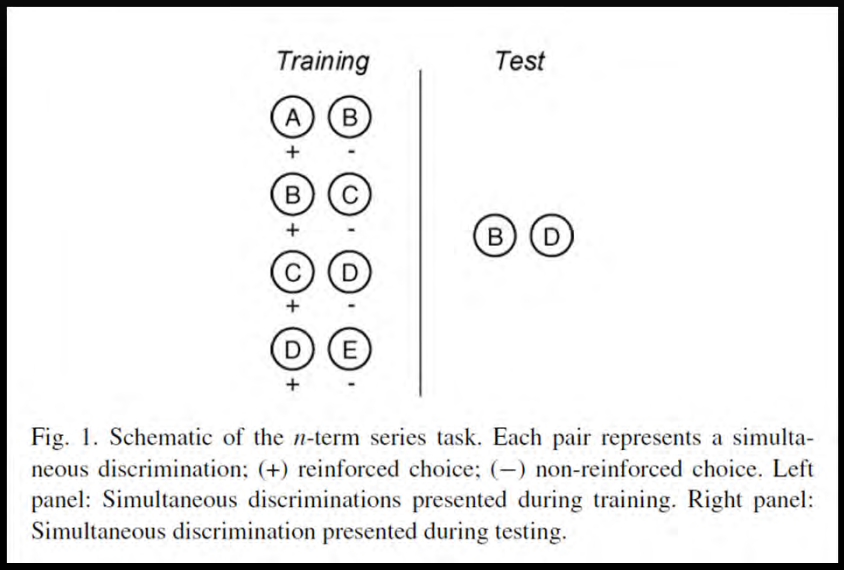


Fig. 1. Schematic of the *n*-term series task. Each pair represents a simultaneous discrimination; (+) reinforced choice; (−) non-reinforced choice. Left panel: Simultaneous discriminations presented during training. Right panel: Simultaneous discrimination presented during testing.

Table 1. Stages of training and probe tests

Premise pair training
A > B
B > C
C > D
D > E
Ordered representation
A > B > C > D > E
Probe tests
B vs. D: test of transitivity
A vs. E: nontransitive novel pairing

Tranzitivní inference, rozpracována badatelem Piagetem, jako schopnost objevující se u člověka až v dětství (později popsána i u zvířat (Davis 1992, Dusek a Eichenbaum,1998)

Zvířata se učí rozlišovat na základě odměny hierarchii stimulů (A je více než B, B je lepší než C, C je lepší než D; A > B > C > D > E) a následně jsou testována na abstraktní a *de facto* deduktivní schopnost tak, že se jim dá vybrat mezi B a D. Intaktní zvířata si skuitečně vyberou B spíše než D, přestože se s touto kombinací nikdy nesetkala

Dusek a Eichenbaum studovali na základě čichové diskriminace, přičemž výběr byl odměněn potravou.

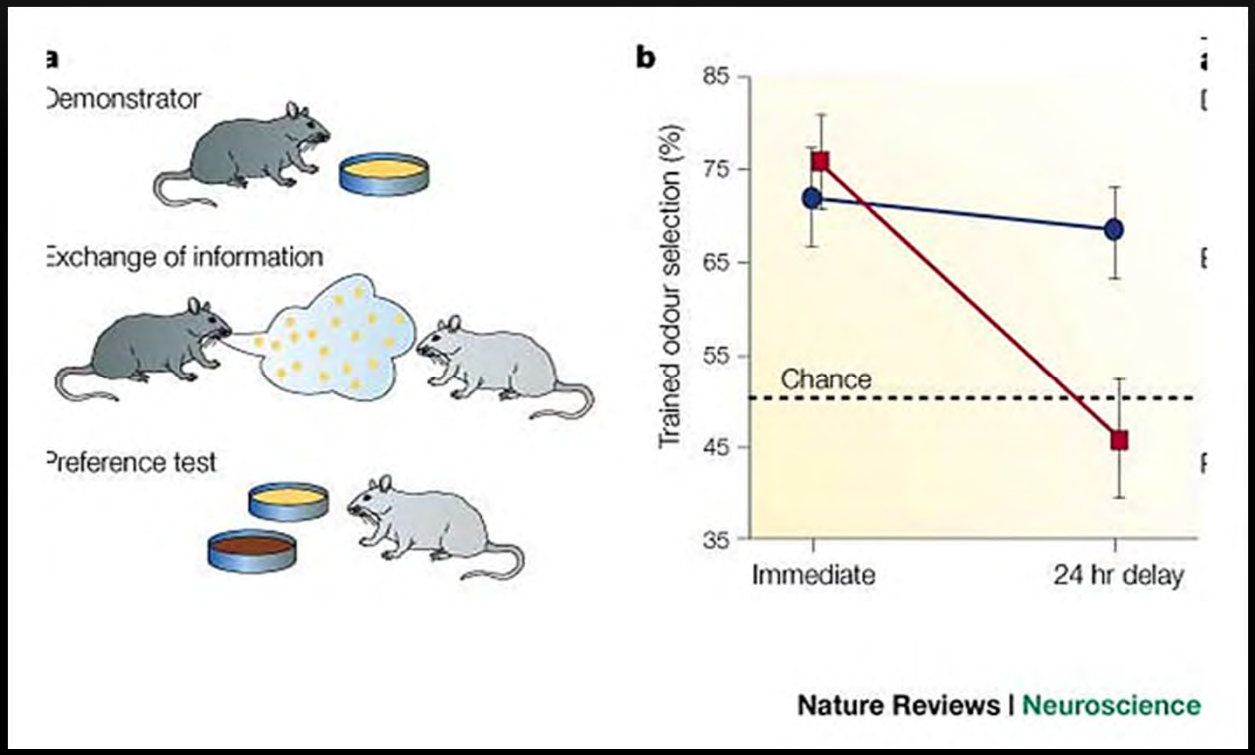
Zvířata s hipokampální lézí rozlišují mezi B a D na úrovni náhody, avšak stále jsou schopna nuačit se rozlišovat A > B – úloha je tedy hipokampově závislá

Pomocí kontrolních pokusů bylo ukázáno, že ji zvířata neřeší alternativní strategií, jako např. výběrem možnosti, se kterou se setkali jako s poslední

HIPOKAMPUS A TRANZITIVNÍ INFERENCE

- Tranzitivní inference byla popsána u více druhů opic, potkanů, holubů – tzn. že jistá forma abstrakce je zřejmně obecně rozšířena u více živočichů.
- Je to dobrá ukázka kognitivní flexibility, Eichenbaum ji považuje za analogii deklarativní paměti a domnívá se, že její hipokampální závislost je důkazem toho, že tato struktura slouží v obecné rovině k vytváření flexibilních vztahů mezi jednotlivými podněty – obecně relační role hipokampu
- U člověka tato úloha výrazně aktivuje levý hipokampus (popsáno fMRI), tzn. že asi i zde hraje svoji roli
- Nově bylo popsáno, že se vyskytuje i u ryb, a že se jí mohou naučit pouhým pozorováním dvou soupeřících samců, zde se jednalo o hierarchii sociální

SOCIÁLNĚ PŘENÁŠENÁ PREFERENCE POTRAVY – SOCIALLY TRANSMITTED FOOD PREFERENCE



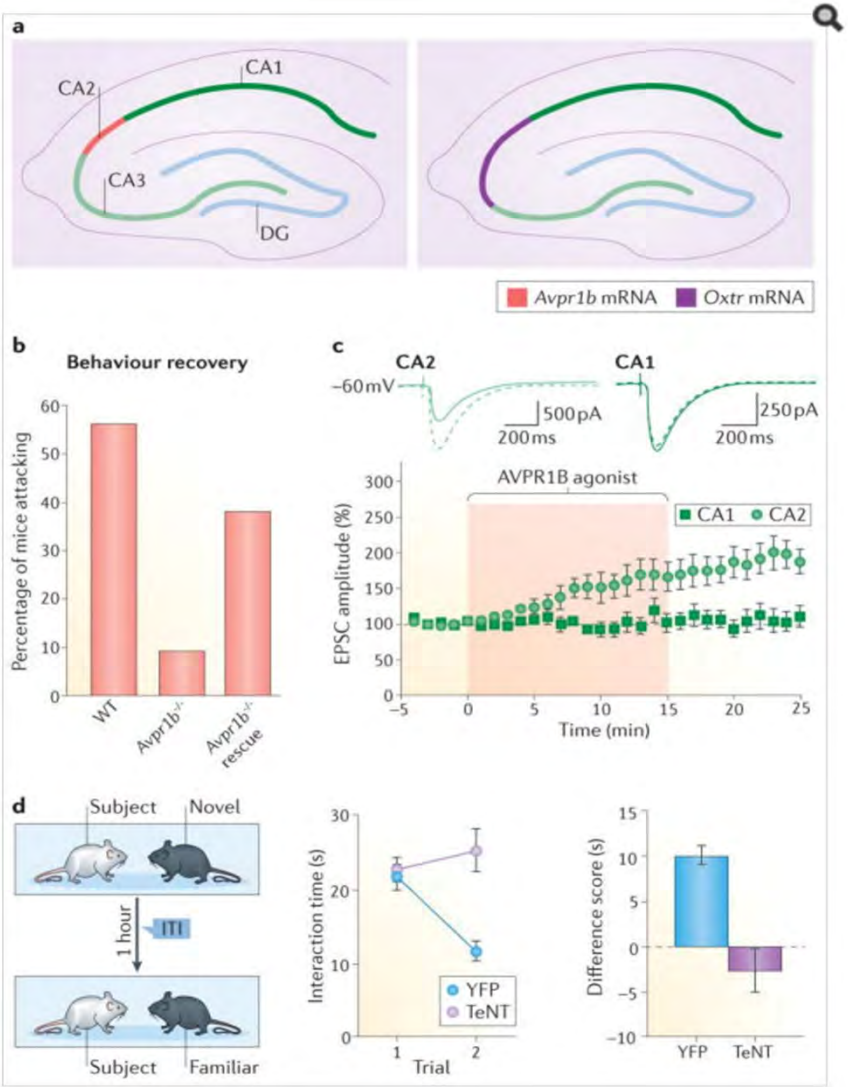
Zvláštní typ chování, zapojuje i sociální složku – interakci mezi jedinci - Demonstrující potkan zkonzumuje aromatizovanou potravu a je umístěn společně s testovaným zvířetem, během následné testovací fáze je tomuto zvířeti umožněn výběr ze dvou odlišně aromatizovaných druhů - ¨zvíře si vybere „známou potravu“

Evolučně velmi výhodné učení

Pokud trvá kontakt obou jedinců cca 30 min, je tato paměťová stopa přítomna ještě nejméně po měsíci – vhodné i pro studium dlouhodobé paměti

Tato úloha ja také závislá na hipokampu (v případě, že testovací fáze nenásleduje ihned po kontaktu

HIPOKAMPÁLNÍ OBLAST CA2 A SOCIÁLNÍ PAMĚŤ



A role for CA2 in social memory

a | The receptors for 'social' neuropeptides vasopressin and oxytocin (arginine vasopressin receptor 1B (AVPR1B) and oxytocin receptor (OXTR)) are highly expressed in CA2 pyramidal neurons. Both *Avpr1b*$^{-/-}$ and *Oxtr*$^{-/-}$ mice have deficits in social recognition memory and social aggression[91,92]. **b** | Virus-mediated re-expression of *Avpr1b* in the dorsal CA2 of *Avpr1b*$^{-/-}$ mice rescued social aggression behaviours[76]. **c** | An AVPR1B agonist, as well as oxytocin (not illustrated), induces a slowly developing synaptic potentiation in CA2, but not in CA1, neurons[76]. **d** | Silencing of CA2 pyramidal neuron output in mice impairs social recognition memory, but not sociability[53]. Control animals spent less time investigating familiar mice than novel mice, but the animals with tetanus toxin (TeNT) expressed in CA2 were unable to differentiate between novel and familiar mice. EPSC, excitatory postsynaptic current; ITI, inter-trial interval; WT, wild type; YFP, yellow fluorescent protein. Parts**b** and **c** are from REF. 76, Nature Publishing Group. Part **d** is from REF. 53, Nature Publishing Group.

BARNESOVÉ BLUDIŠTĚ

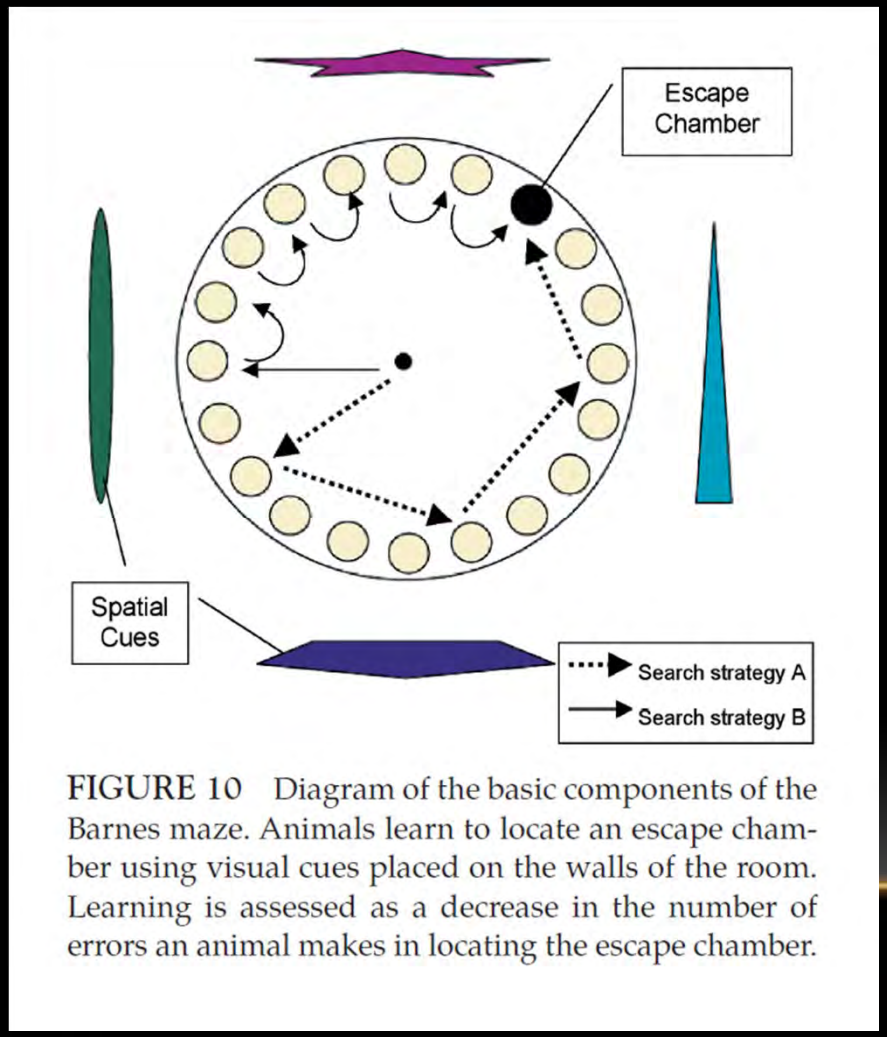
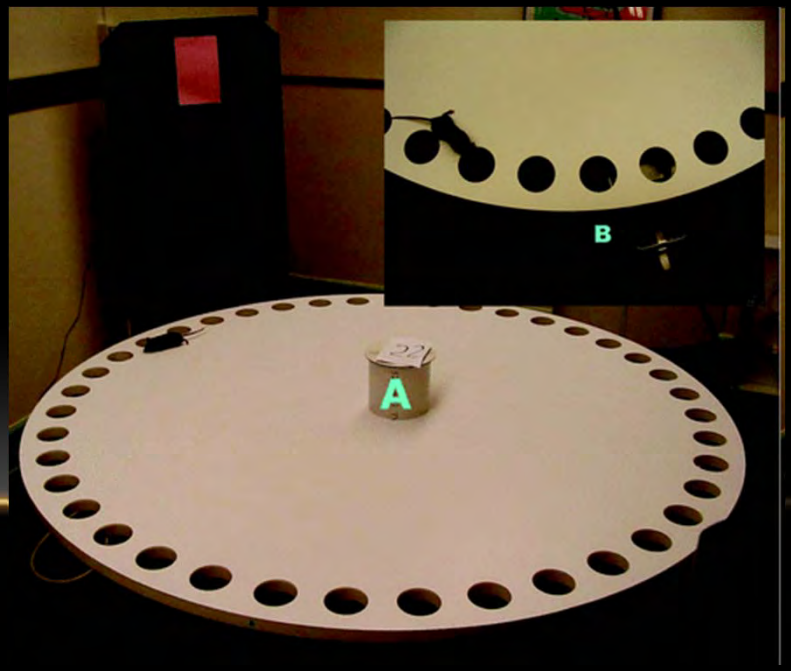


FIGURE 10 Diagram of the basic components of the Barnes maze. Animals learn to locate an escape chamber using visual cues placed on the walls of the room. Learning is assessed as a decrease in the number of errors an animal makes in locating the escape chamber.

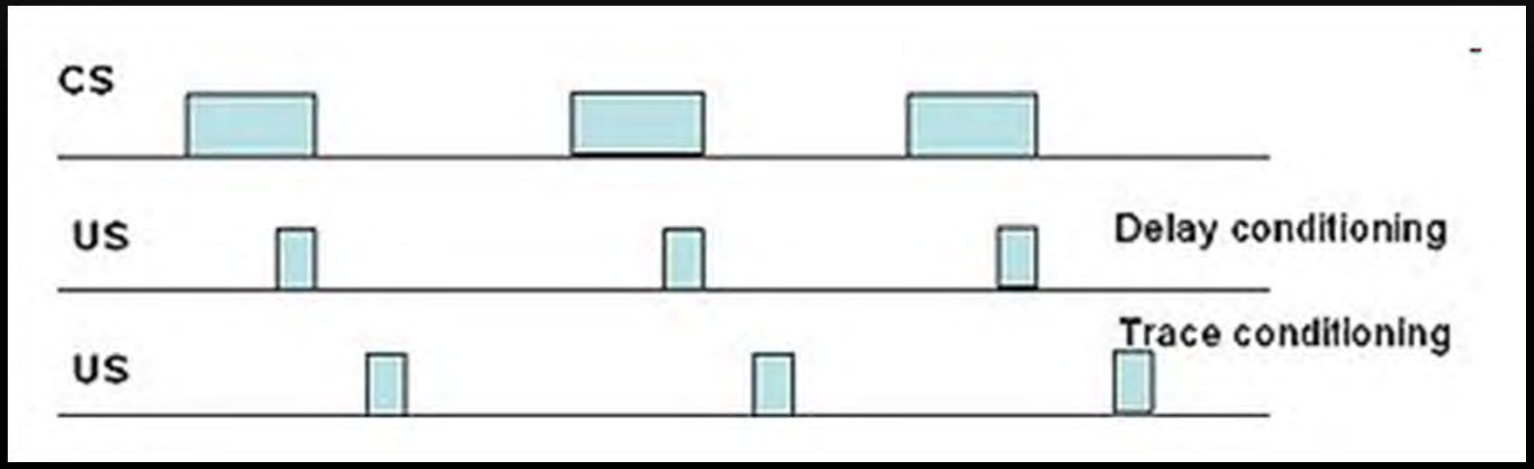
Vyvinuto badatelkou Carol Barnesovou v r. 1979, původně pro studium kognitivního postižení u potkanů ve vyšším věku

Zvíře má za úkol najít otvor, pod kterým se skrývá úniková klec, motivací je strach z otevřeného a jasně osvíceného prostoru.

Úloha je závislá na hipokampu, je to vlastně prototyp prostorové úlohy, dosti podobná vodnímu nebo radiálnímu bludišti



TRACE CONDITIONING – STOPOVÉ PODMIŇOVÁNÍ



Speciální typ klasického pavlovovského podmiňování (kdy dochází ke spojení podmíněného podnětu s nepodmíněným), v tomto případě jsou od sebe oba tyto podněty časově oddělené tzv. interstimulovým intervalem

Tento typ asociativního učení závisí na hipokampu, narozdíl od „normálních“ forem klasického podmiňování

Hipokampus může zprostředkovat právě reprezentaci a spojení obou dvou časově oddělených stimulů.

EPISODIC-LIKE MEMORY U ZVÍŘAT

Figure 2 | **A western scrub-jay caching wax worms.** Birds hide the food items in trial-unique, visuo-spatially distinct caching trays filled with sand in which they can bury caches.

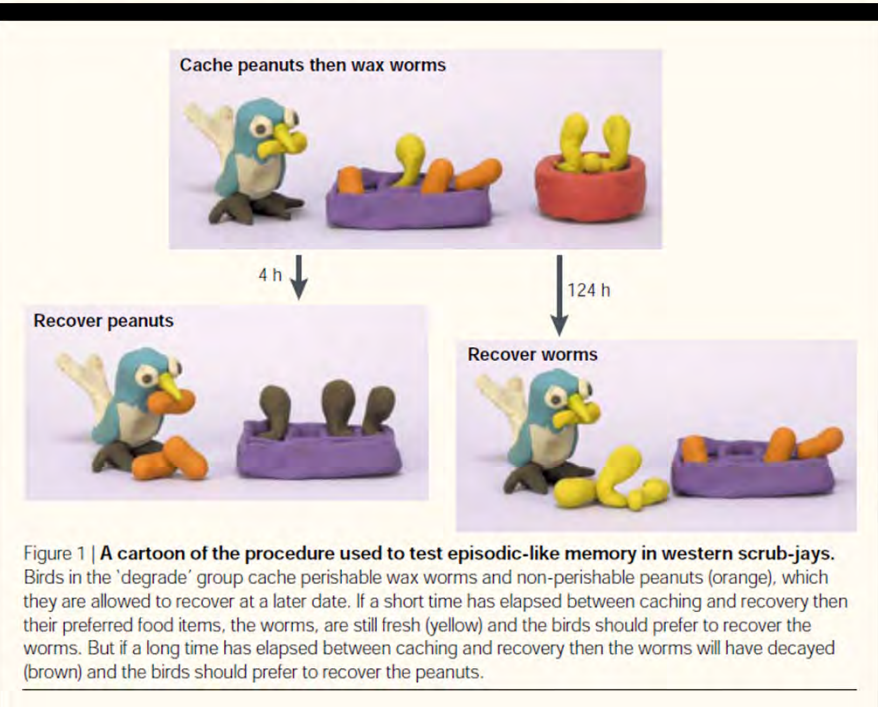


Figure 1 | **A cartoon of the procedure used to test episodic-like memory in western scrub-jays.** Birds in the 'degrade' group cache perishable wax worms and non-perishable peanuts (orange), which they are allowed to recover at a later date. If a short time has elapsed between caching and recovery then their preferred food items, the worms, are still fresh (yellow) and the birds should prefer to recover the worms. But if a long time has elapsed between caching and recovery then the worms will have decayed (brown) and the birds should prefer to recover the peanuts.

Sojky západní – *Aphelocoma californica* - *scrub jays*

Ptáci uchovávající potravu ve skrýších

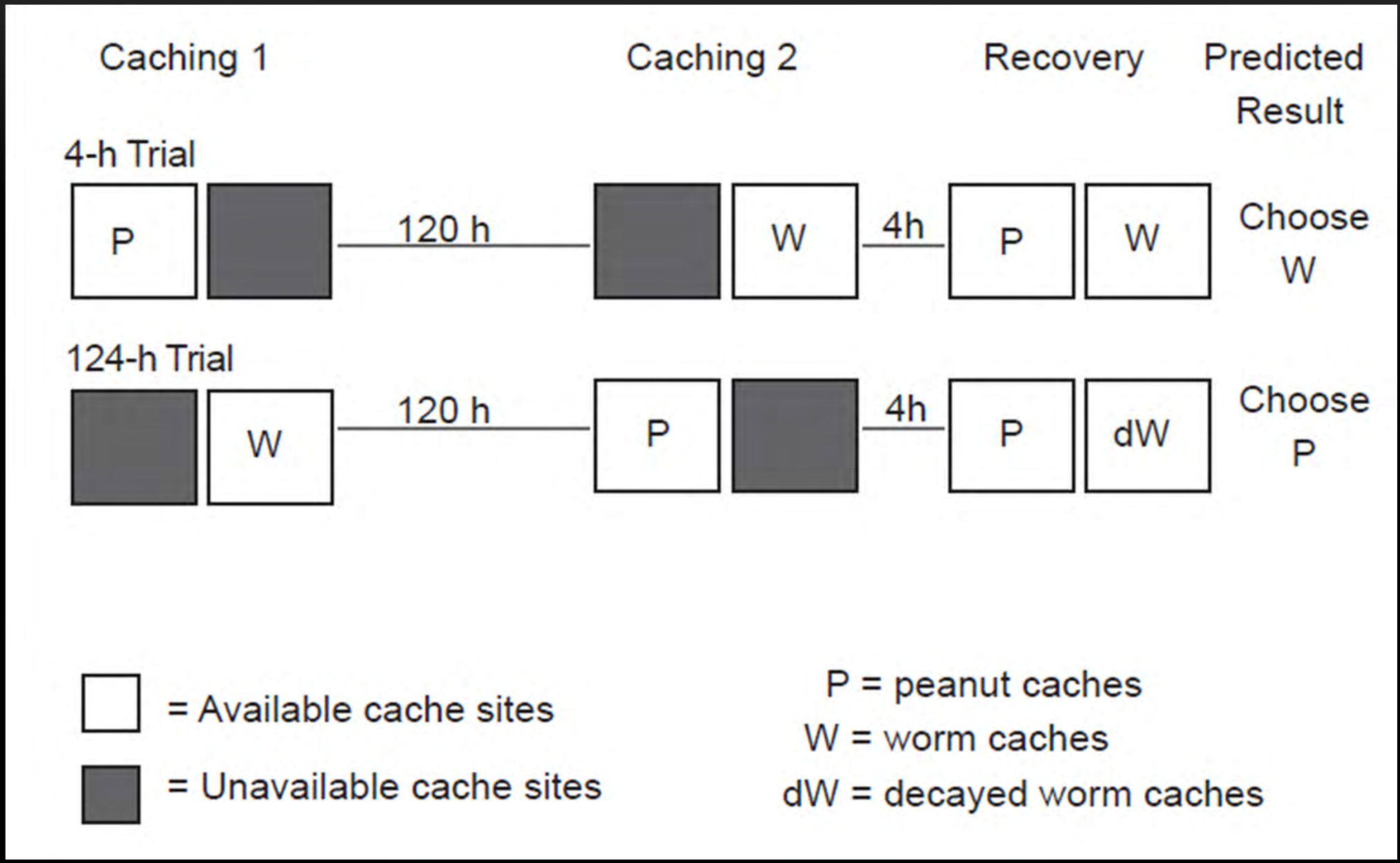
Sojky jsou schopny si pamatovat všechny tři klíčové aspekty epizodické paměti, CO, KDY, KDE

-Kdy si potravu uložily

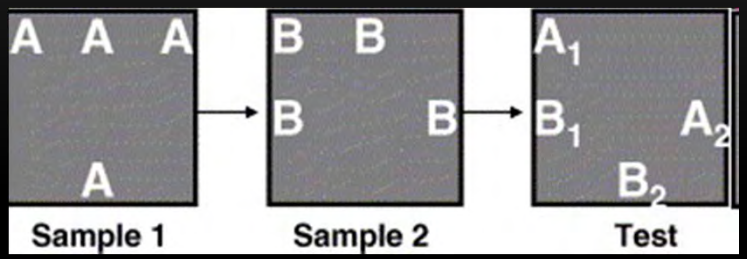
-Kam si ji uložily

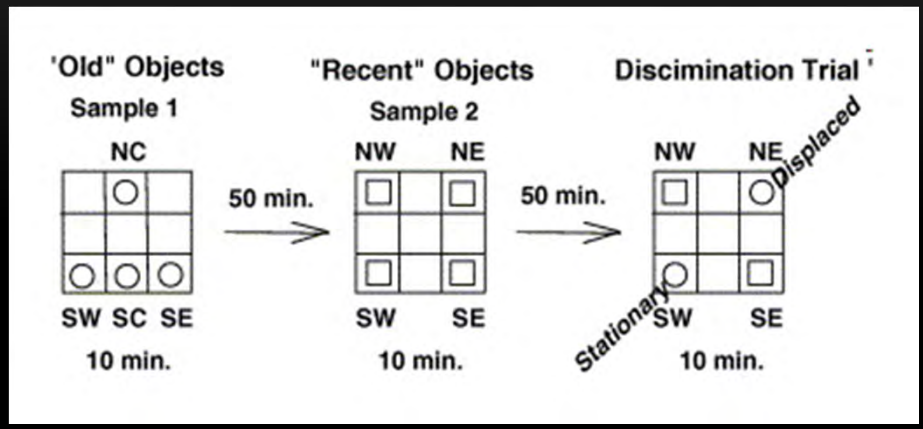
-Co je to za potravu (červík vs. oříšek)

Vědomá složka nepřístupná, hovoříme proto o episodic-like memory


Caching 1
Caching 2
Recovery
Predicted Result
4-h Trial
P
120 h
W
4h
P
W
Choose W
124-h Trial
W
120 h
P
4h
P
dW
Choose P
= Available cache sites
= Unavailable cache sites
P = peanut caches
W = worm caches
dW = decayed worm caches

EPISODIC-LIKE MEMORY U HLODAVCŮ





Kart-Teke E, De Souza Silva MA, Huston JP, Dere E. Wistar rats show episodic-like memory for unique experiences. Neurobiol Learn Mem. 2006 Mar;85(2):173-82. Epub 2005 Nov 14.

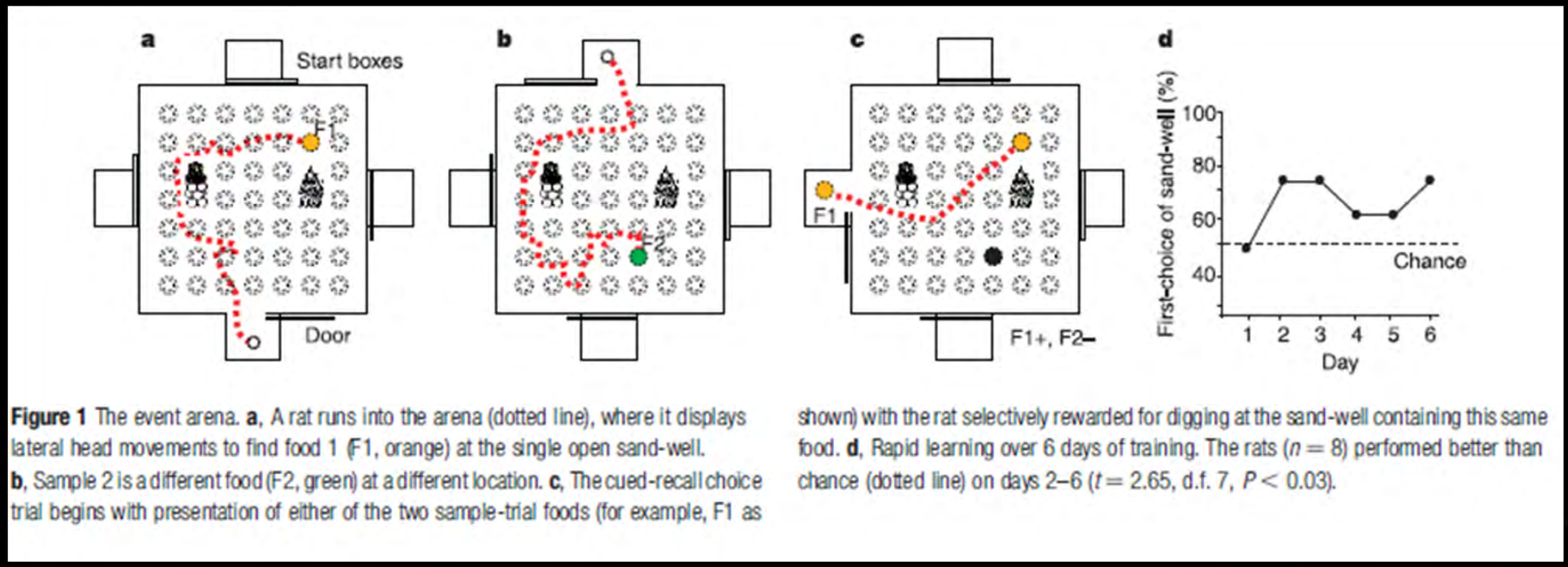


Figure 1 The event arena. **a**, A rat runs into the arena (dotted line), where it displays lateral head movements to find food 1 (F1, orange) at the single open sand-well. **b**, Sample 2 is a different food (F2, green) at a different location. **c**, The cued-recall choice trial begins with presentation of either of the two sample-trial foods (for example, F1 as shown) with the rat selectively rewarded for digging at the sand-well containing this same food. **d**, Rapid learning over 6 days of training. The rats ($n = 8$) performed better than chance (dotted line) on days 2–6 ($t = 2.65$, d.f. 7, $P < 0.03$).

Event arena – navržena R. Morrisem

SHRNUTÍ

- Hipokampus je struktura s poměrně výraznou účastí v řad typů chování
- Dorsální vs. ventrální
- Je intenzivně propojen s podkorovými strukturami i neokortikálními oblastmi
- Hipokampus moduluje spontánní aktivity a senzorimotorické procesy (klíčová role ventrální části)

- Účast v řadě typů učení a paměti