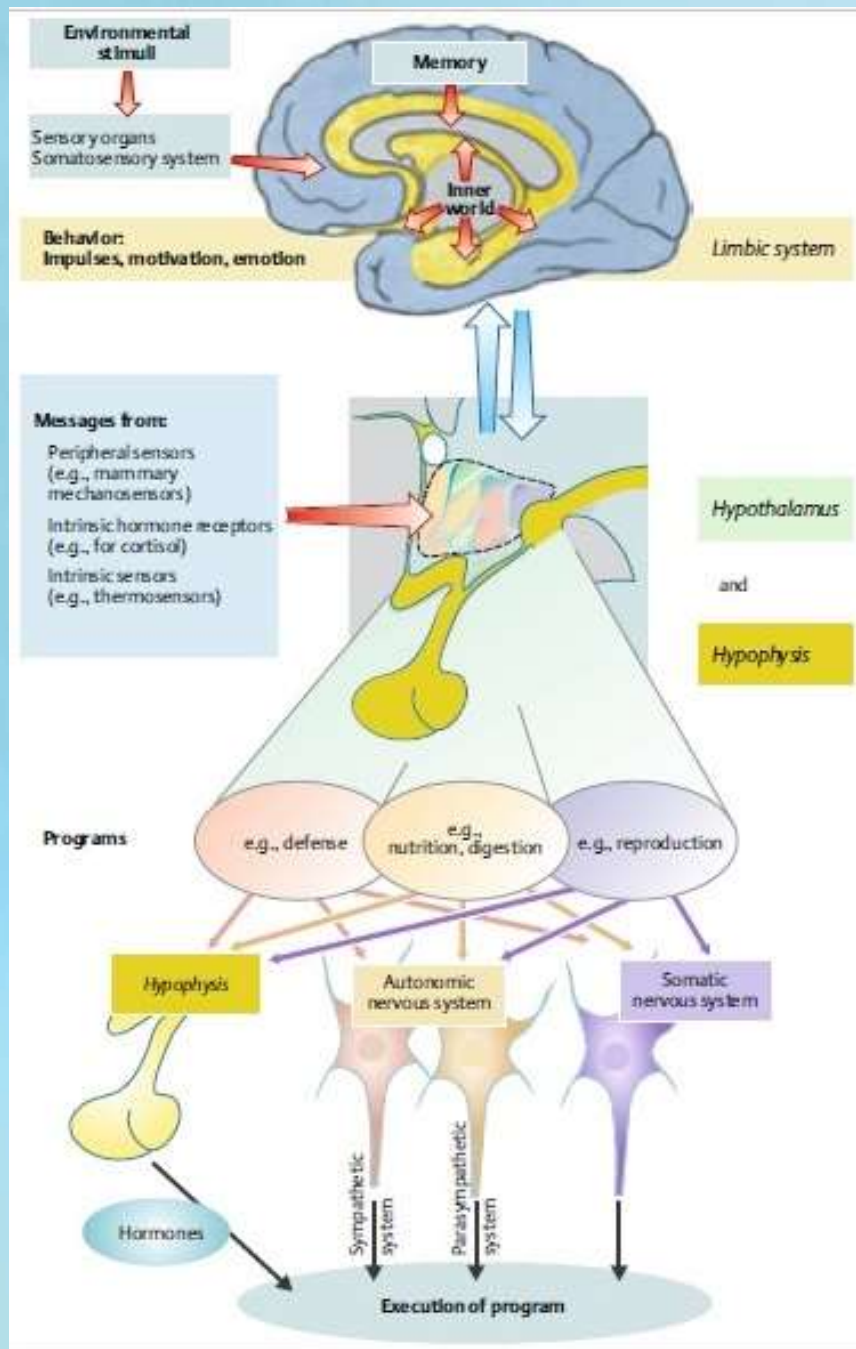




Bazele neurobiologice ale memoriei

- Ce este memoria?
- Tipuri diferite de memorie
- Notiuni anatomice
- Mecanisme fizologice si moleculare
- Perturbari mnezice : Implicatii clinice

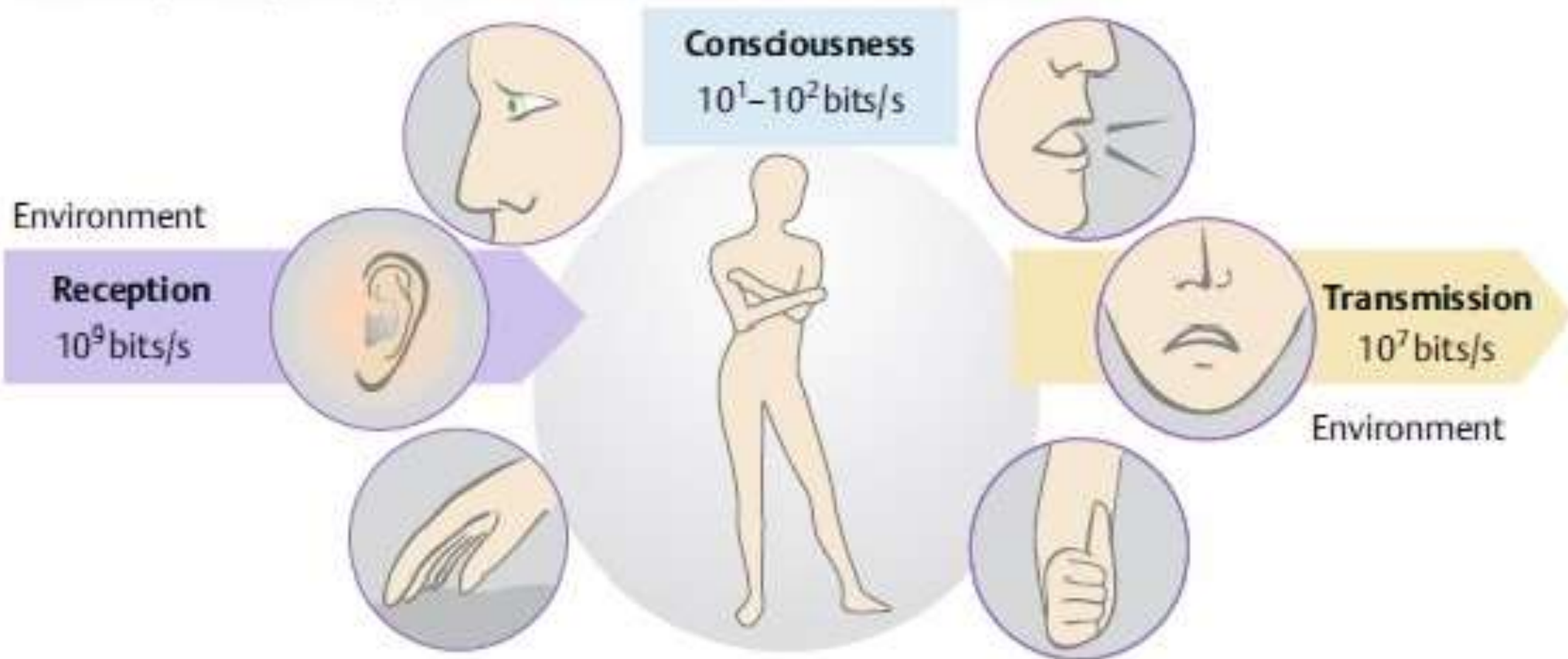




Este Memoria doar SUMA AMINTIRILOR noastre?
Sau memoria este CINE/CEEAE CE SUNTEM?



A. Reception, perception and transmission of information



Capacitatea creierului nostru de a stoca, reține și reaminti informații și experiențe.

Ne gândim la memorie drept „cunoașterea unei foste stări de spirit după ce a ieșit deja din conștiință”. [„Memoria propriu-zisă” a lui William James] - răscruce de drumuri între psihologie, fiziologie și filozofie.

„Fostele stări de spirit” constituie, biologic, doar un subset de *memorie explicită de lungă durată*.

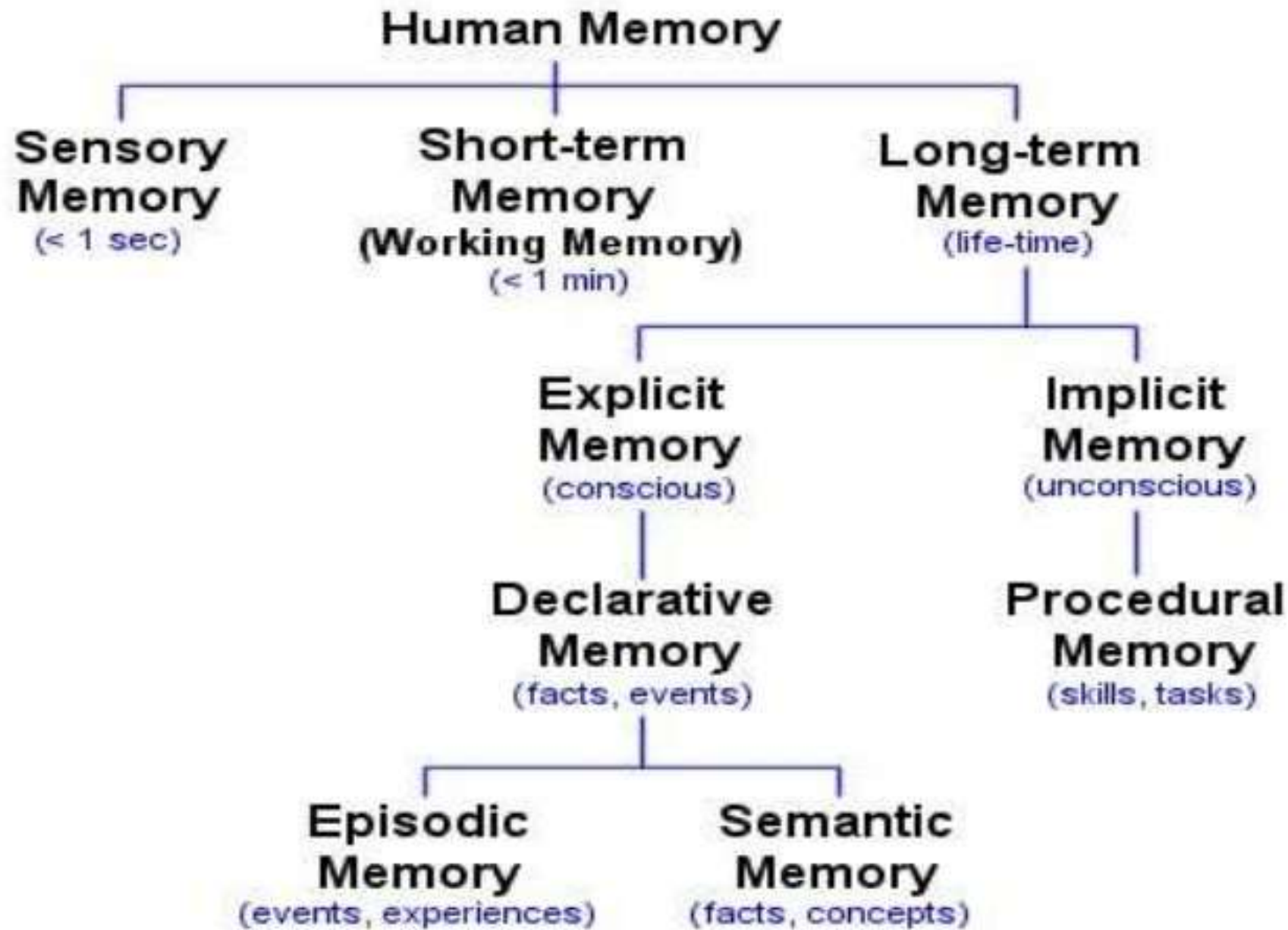
Stocarea memoriei implică mai multe părți diferite ale creierului - nu toate sunt la fel de importante

PROCESE:

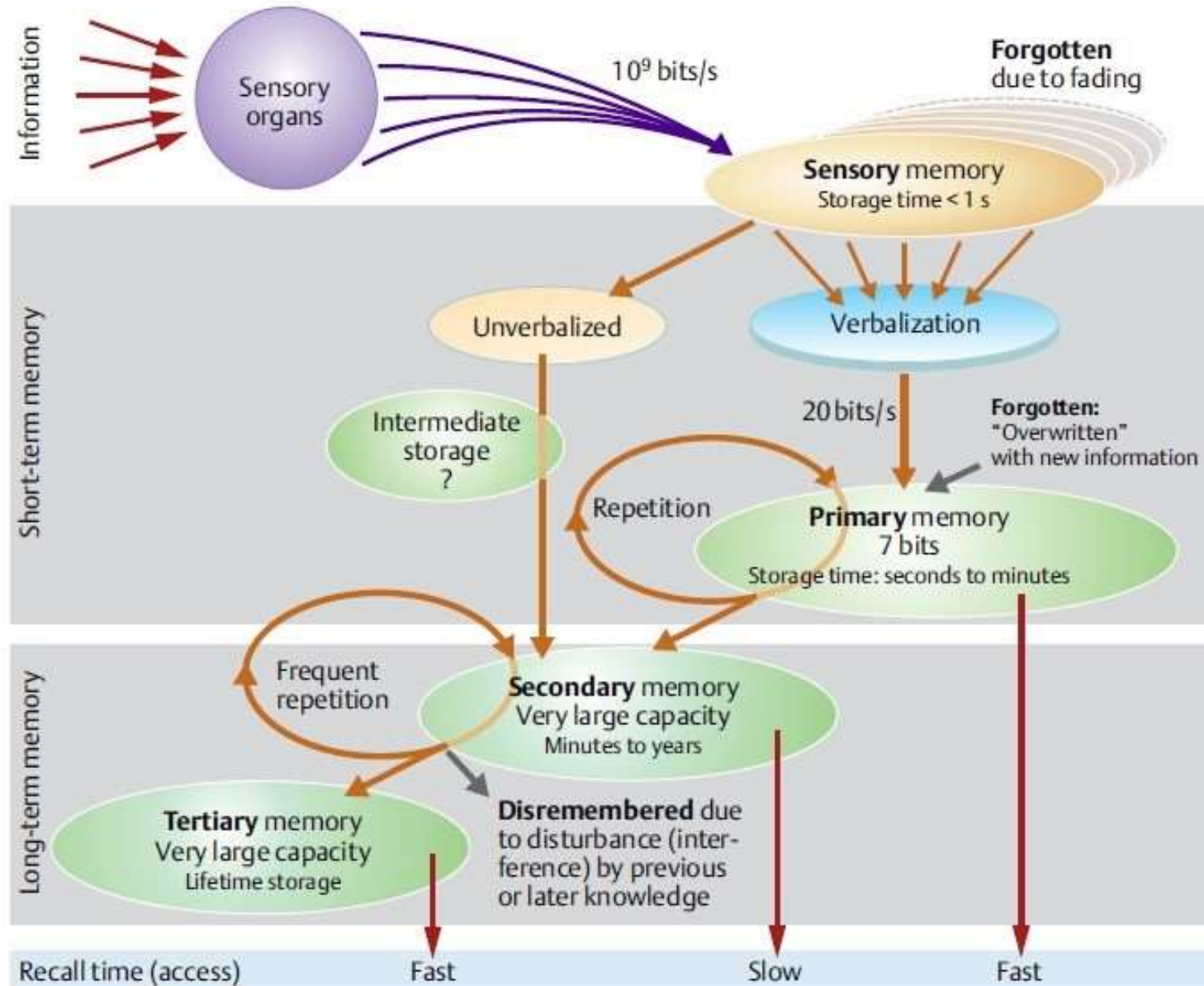
- Codificare
- Consolidare / stocare
- Recuperare

DIMENSIUNI:

- ❖ Aspectul temporal
- ❖ Natura informațiilor stocate



C. Storage of information in the brain (explicit memory)



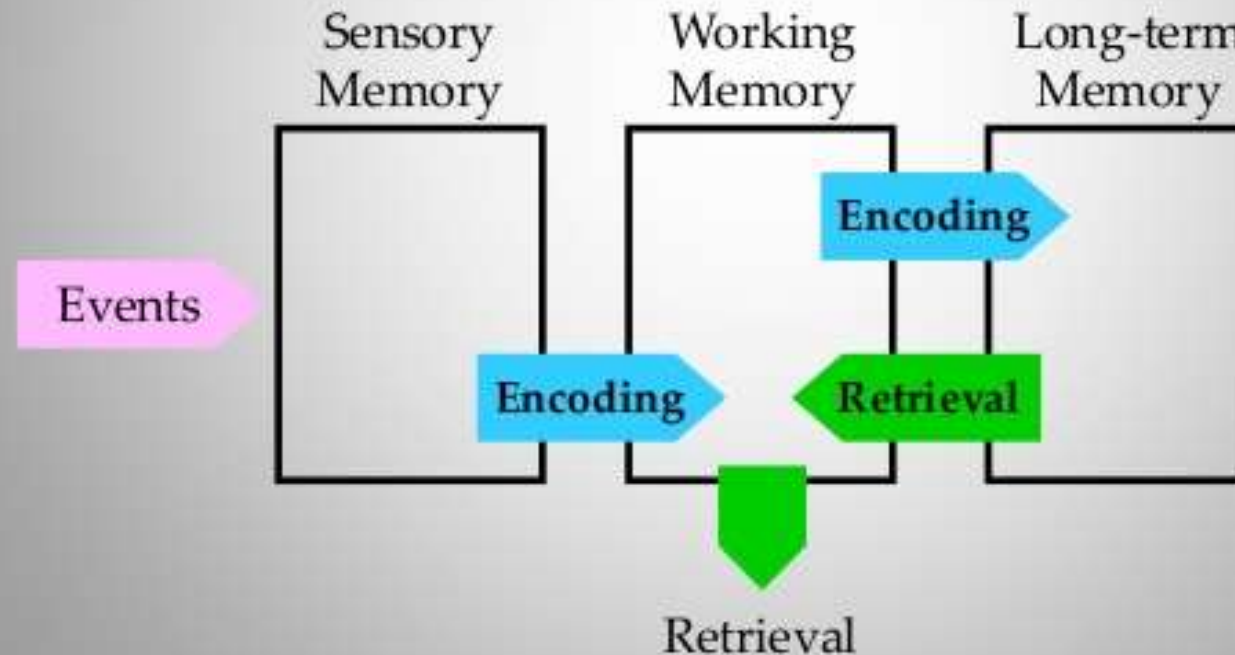
Stocarea

si

Accesarea
informatiei
stocate

Storage: Retaining Information

Storage is at the heart of memory. Three stores of memory are shown below:



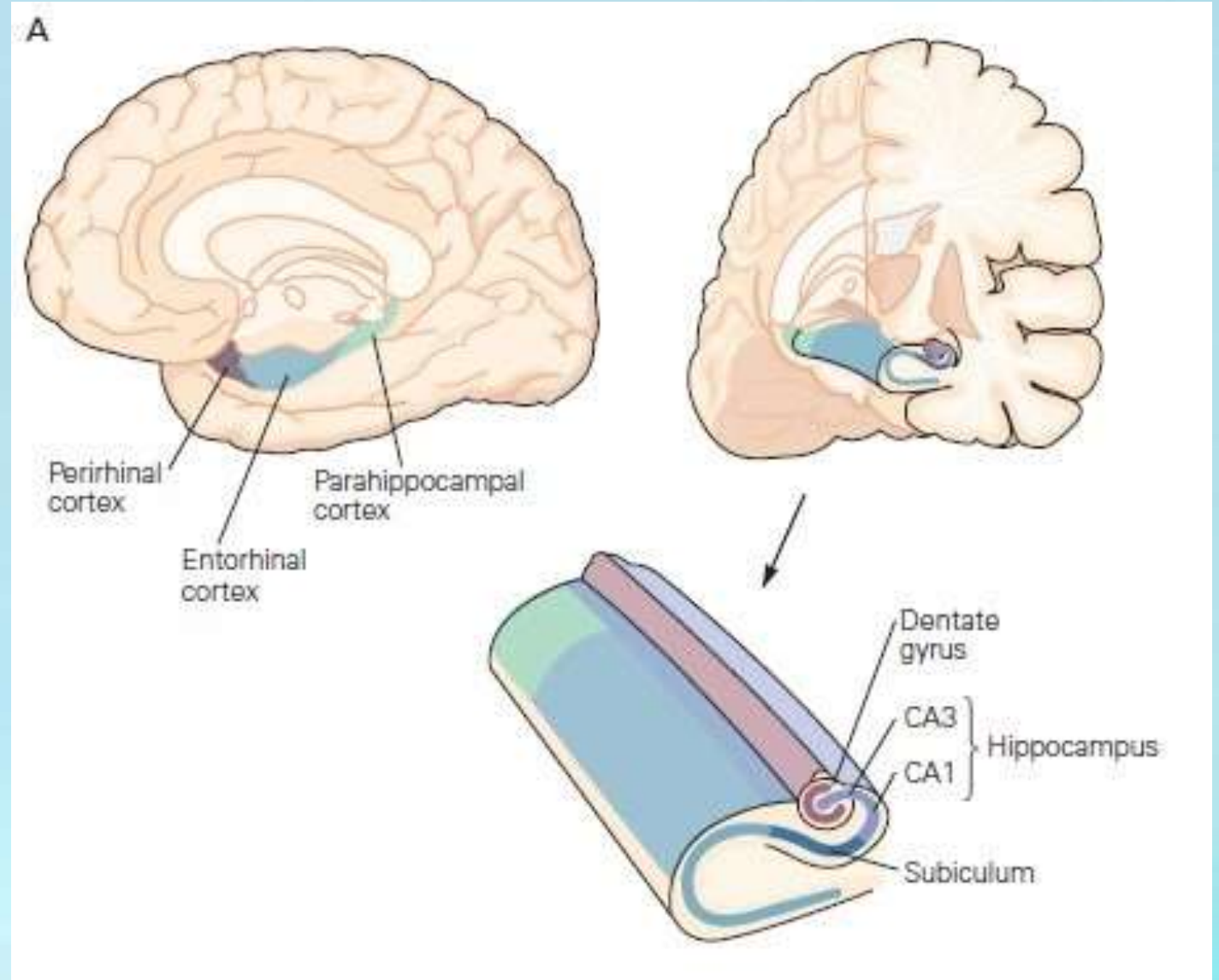
Memorie pe termen scurt sau de lucru:

Timpul scurt de a “ține ceva în minte” înainte de producerea a uneia din 2 finalități posibile:

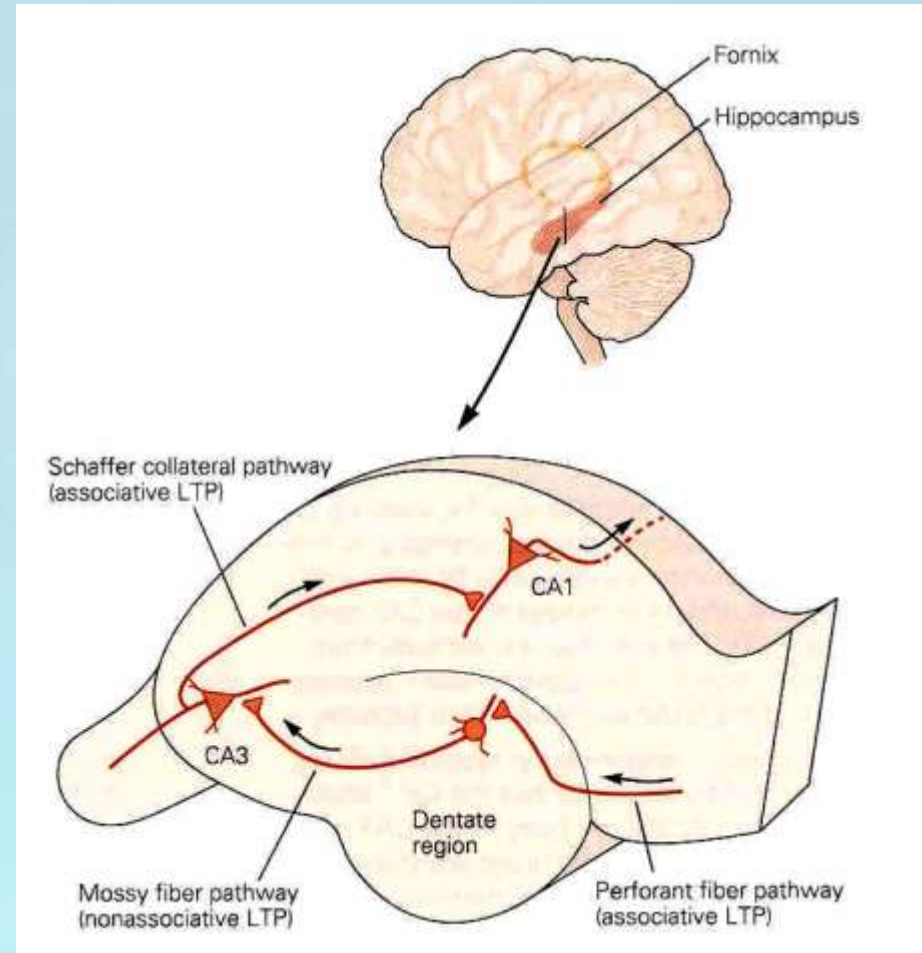
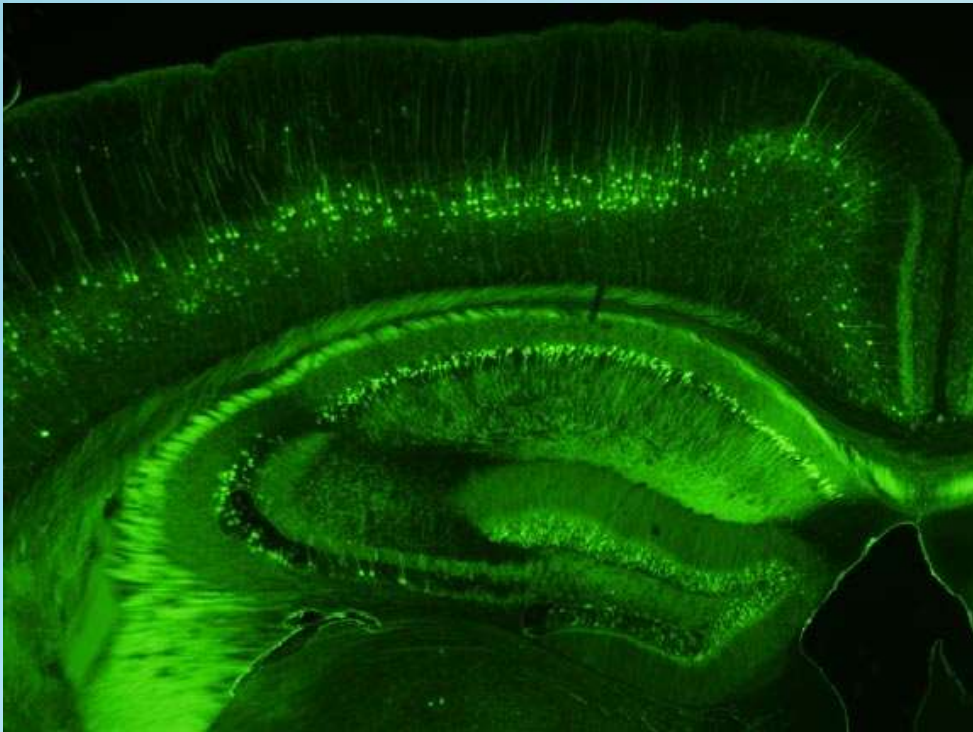
- Respingerea informației;
sau
- Transferul în memoria pe termen lung (LTM).

Cortexul **PREFRONTAL** menține informațiile în memoria de lucru (**STM**).

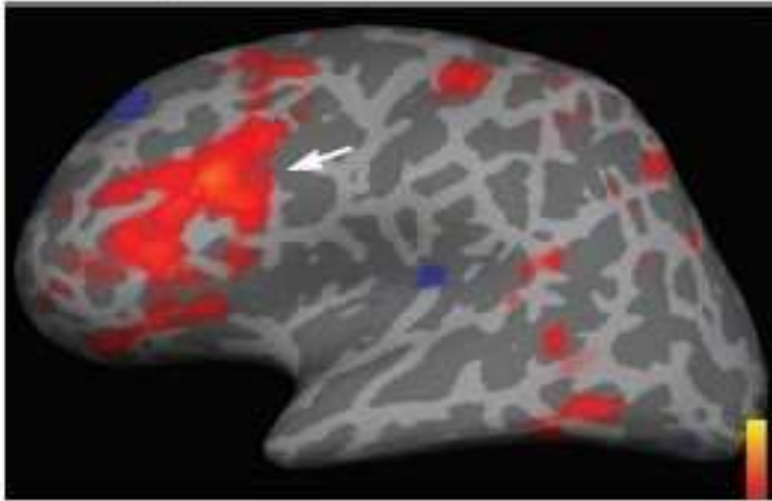
Structurile **mediale temporale** joacă un rol cheie în **transferul de informații de la STM la LTM**



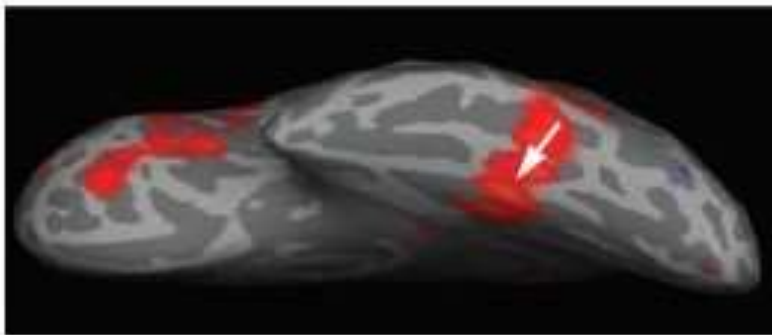
Hippocamp – căi aferente



Left inferior prefrontal cortex



Left medial temporal lobe



Activitatea în cortexul prefrontal și lobul temporal medial în timpul unei activități este esențială pentru codificare și consolidare („realizarea” unei memorii pe termen lung), dar structurile temporale sunt mai puțin esențiale pentru stocarea pe termen lung și recuperarea informației:

Pacientul HM - rezecția bilaterală a lobului temporal medial pentru epilepsie - avea încă o memorie de scurtă durată (de lucru) relativ intactă și încă mai păstra amintiri anterioare, făcute până la câțiva ani înainte de operație; în schimb era complet incapabil de a realiza amintiri noi

Memoria de lungă durată:

Capacitatea de a stoca informații pentru perioade lungi de timp.

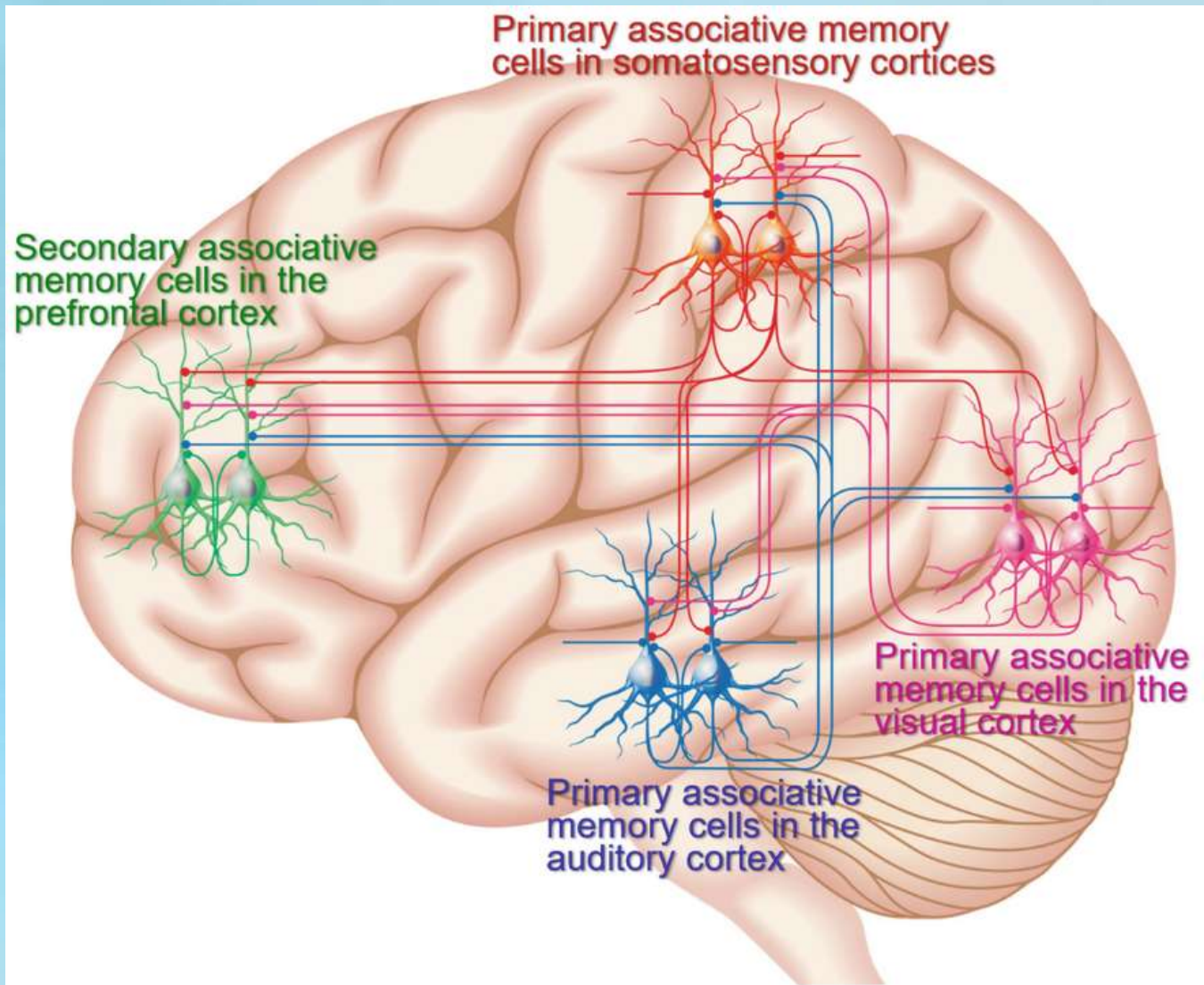
Distribuită în multe părți ale creierului (zonele de asociatie)

Memoria pe termen lung este împărțită în două tipuri principale:

1. memorie explicită (sau declarativă):

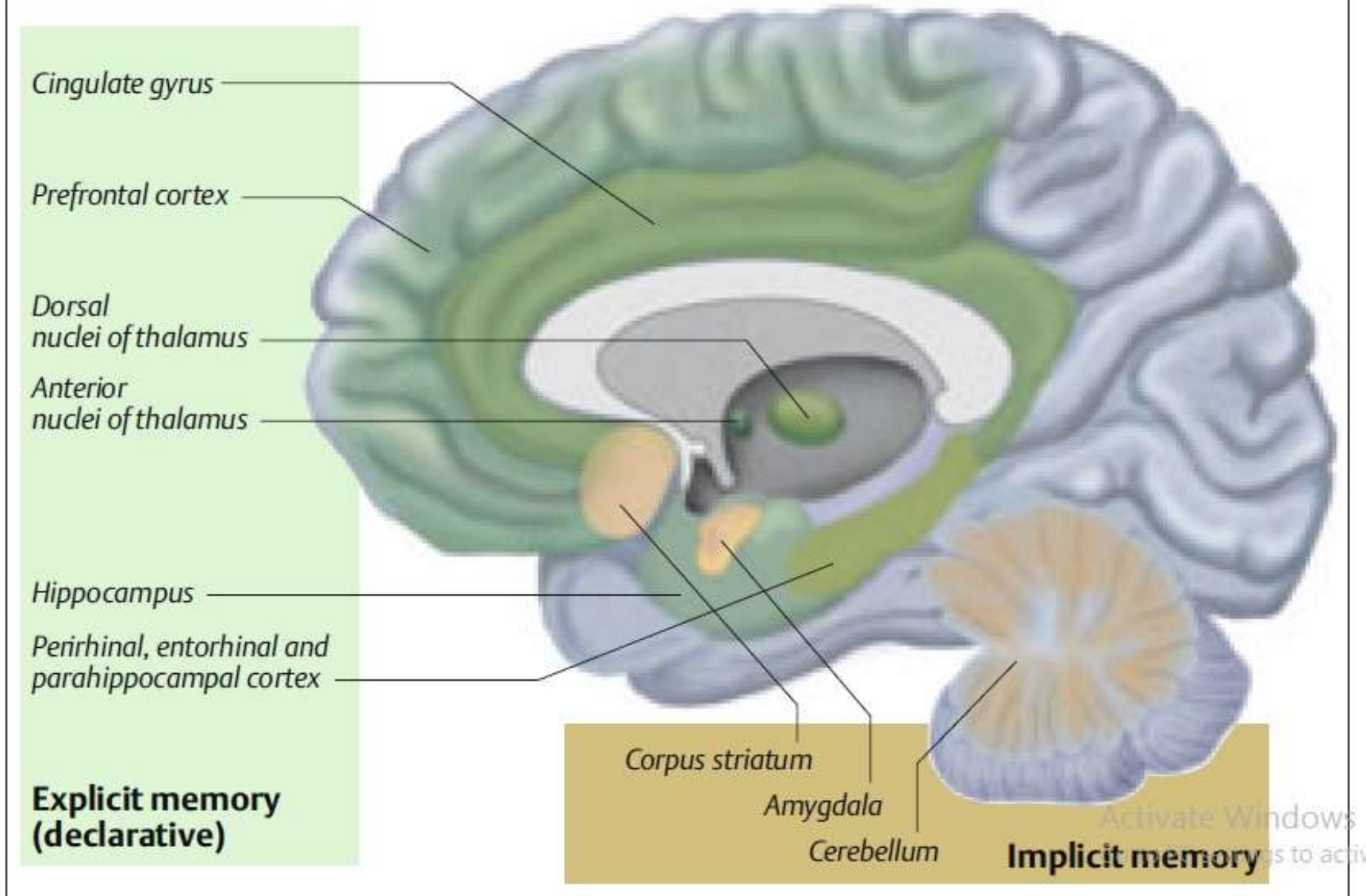
- Semantica (Cunoașterea generală a lumii)
- Episodica (Evenimente și experiențe specifice)

2. memorie implicită (sau procedurală), de ex. mersul pe bicicletă



Memoria explicită este stocată în diferite zone de asociere ale creierului, iar recuperarea informației este dependentă de cortexul prefrontal

B. Areas of the brain involved in memory



De ce
aceasta
diagrama
“clasica”
este
incompleta?

Cortexul frontal (PFC) este mai mult decât un simplu jucător cheie pentru formarea și recuperarea memoriei.

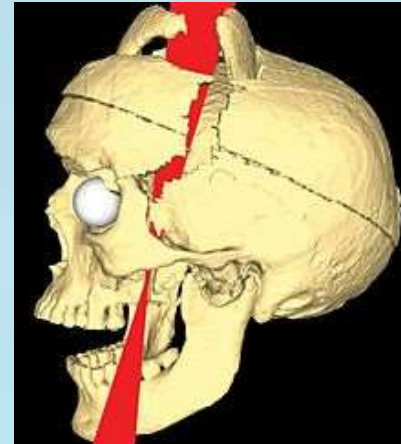
PFC ne face cine suntem.

➤ **FUNCȚIA EXECUTIVĂ**

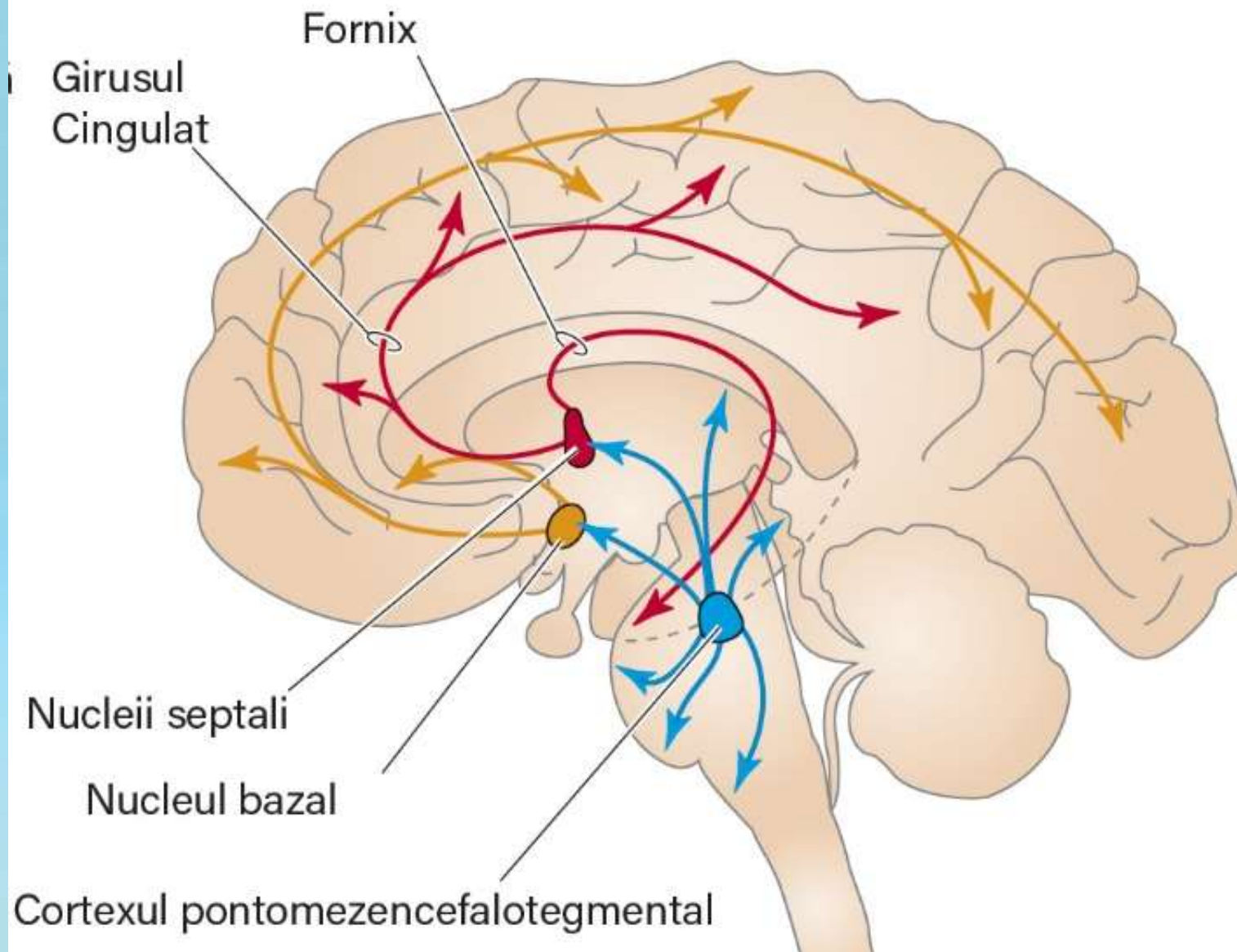
- ❖ **Controlul cognitiv al comportamentului: selectarea și monitorizarea cu succes a comportamentelor care facilitează atingerea obiectivelor alese.**
- **Controlul atenției și formarea memoriei**
- **Flexibilitate cognitivă**
- **„Planificarea în avans”**
- **„Inteligență fluidă” (adaptare, rezolvare de probleme, raționament)**

Măsurători neuropsihologice: testul Stroop și scara BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function)

Povestea improbabilă, dar adevărată a lui Phinneas Gage (1823-1860)



D ACETILCOLINĂ



Modularea memoriei de către sistemul atentional –

Acetilcolina

(Excitabilitatea generală a SNC):

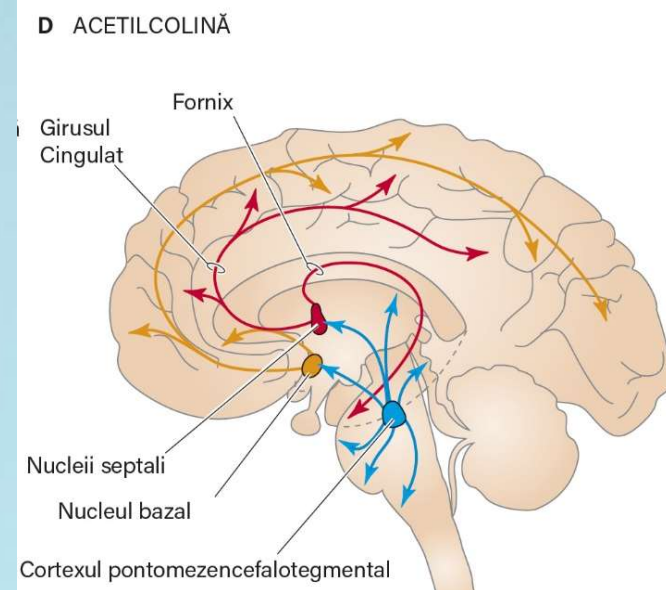
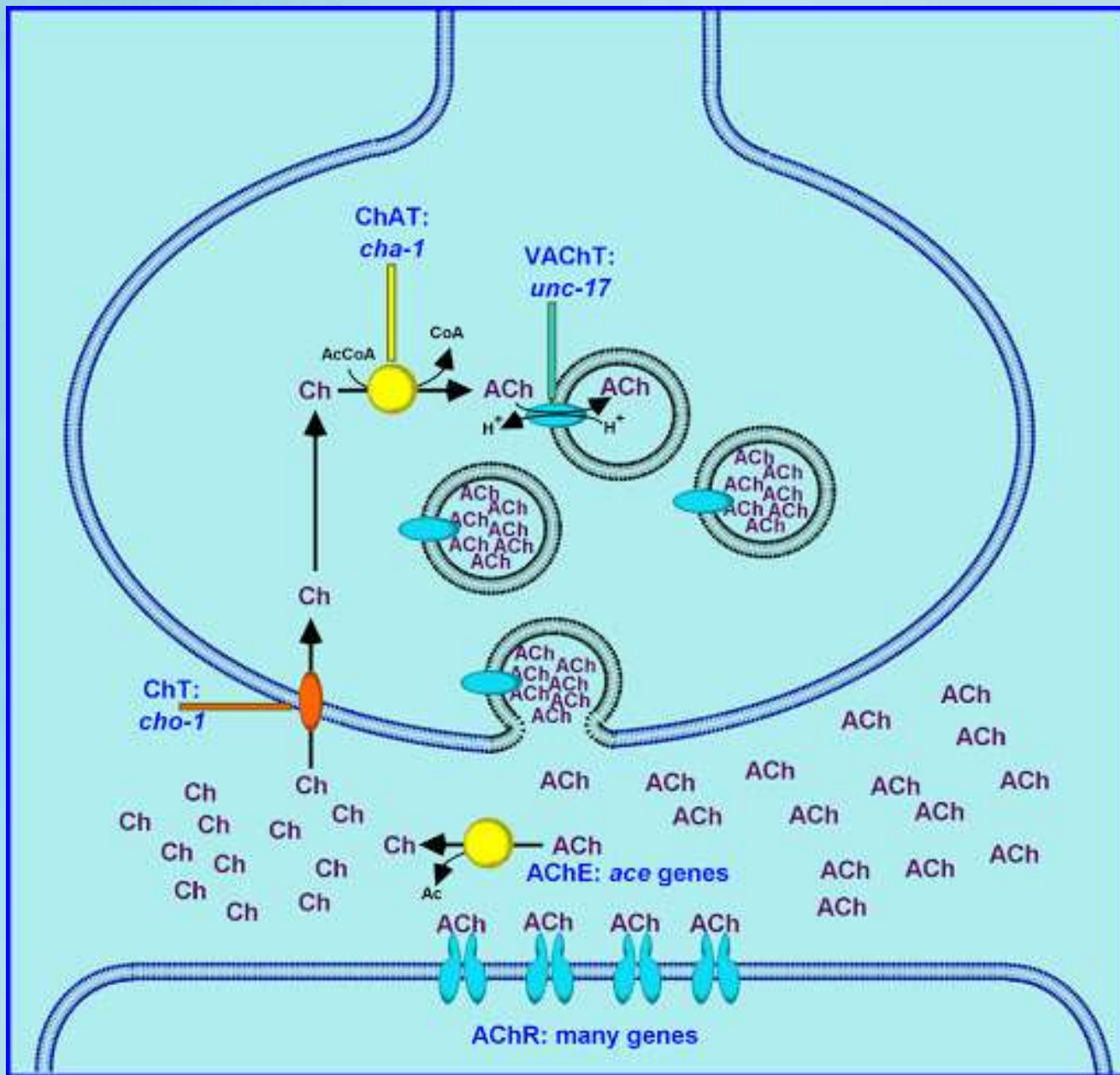
**Ne amintim DOAR
informatia careia ii
acordam ATENTIE**

“Sediul central” Ach:

- ❖ *Nucleii colinergici pontomezencefalotegmentali*
- ❖ *Nucleul bazal (Meynert)*

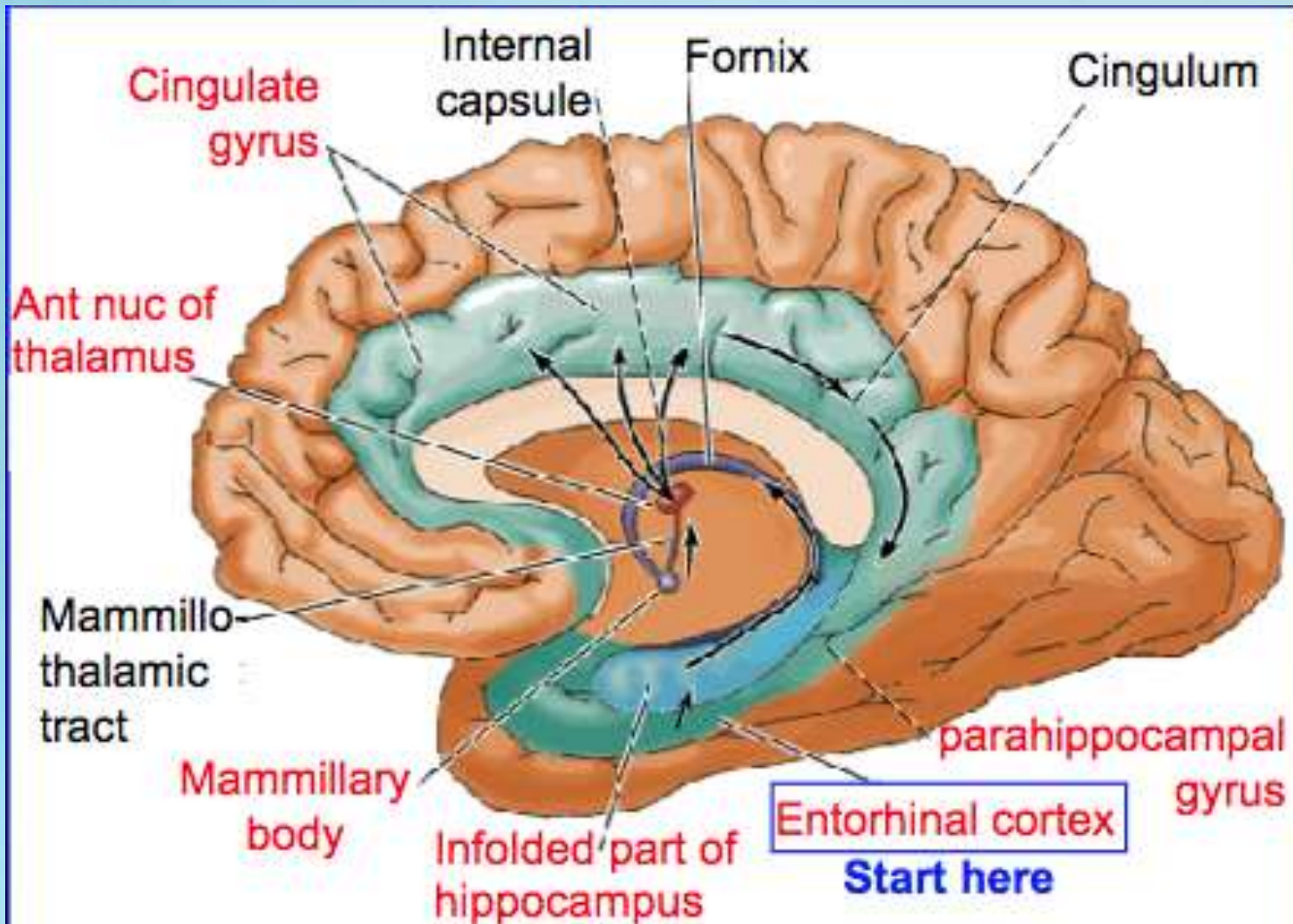
Receptori centrali (cerebrali)

- ✓ *Muscarinici*
- ✓ *Nicotinici*
- *****M1*****



Medicamente cu efecte anticolinergice – somnolenta, tulburari mnezice +/- (de ce +/-? Activitatea compensatorie a altor neurotransmitatori, e.g. Serotonina, Dopamina)

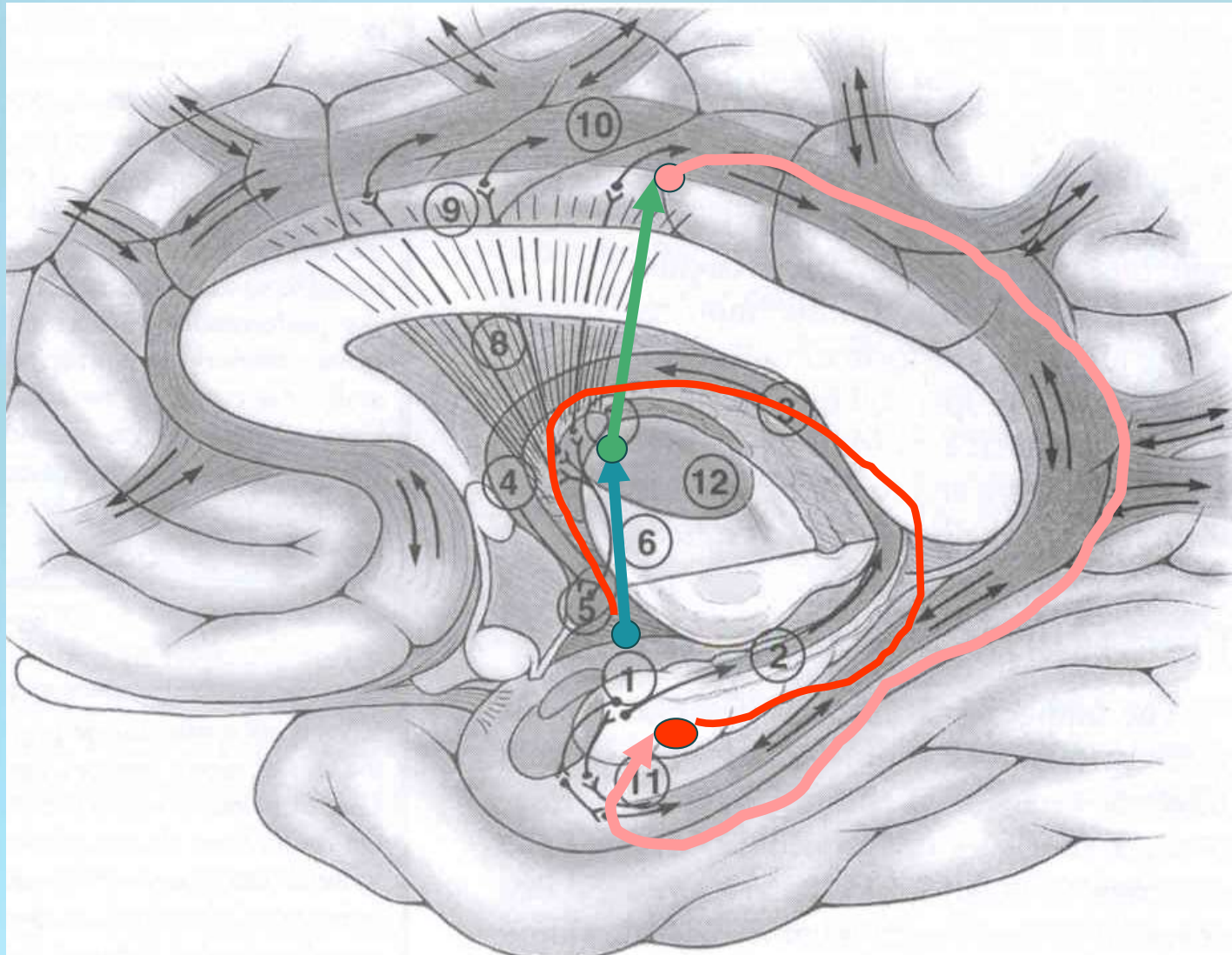
Tratament in demente (donepezil, rivastigmina): anticolinesterazice – creste disponibilitatea acetilcolinei [eficacitate discutabila]



Modularea de către sistemul limbic a stocării informației în memoria de lungă durată :

Ne amintim DOAR ceea ce este IMPORTANT EMOTIONAL pentru noi

Circuitul Papez



Subiculum → Mamillary Nucleus → Anterior nucleus of thalamus → Cingulate gyrus
 ↑
 Hippocampus — Dentate ← Entorhinal Cortex

Funcțiile sistemului limbic

- Control de ordine superioară a funcției autonome (vegetative)
- Homeostazie
- Reproducere
- Emoție
- Excitabilitate corticală
- Comportament motivat
- Învățare și memorie

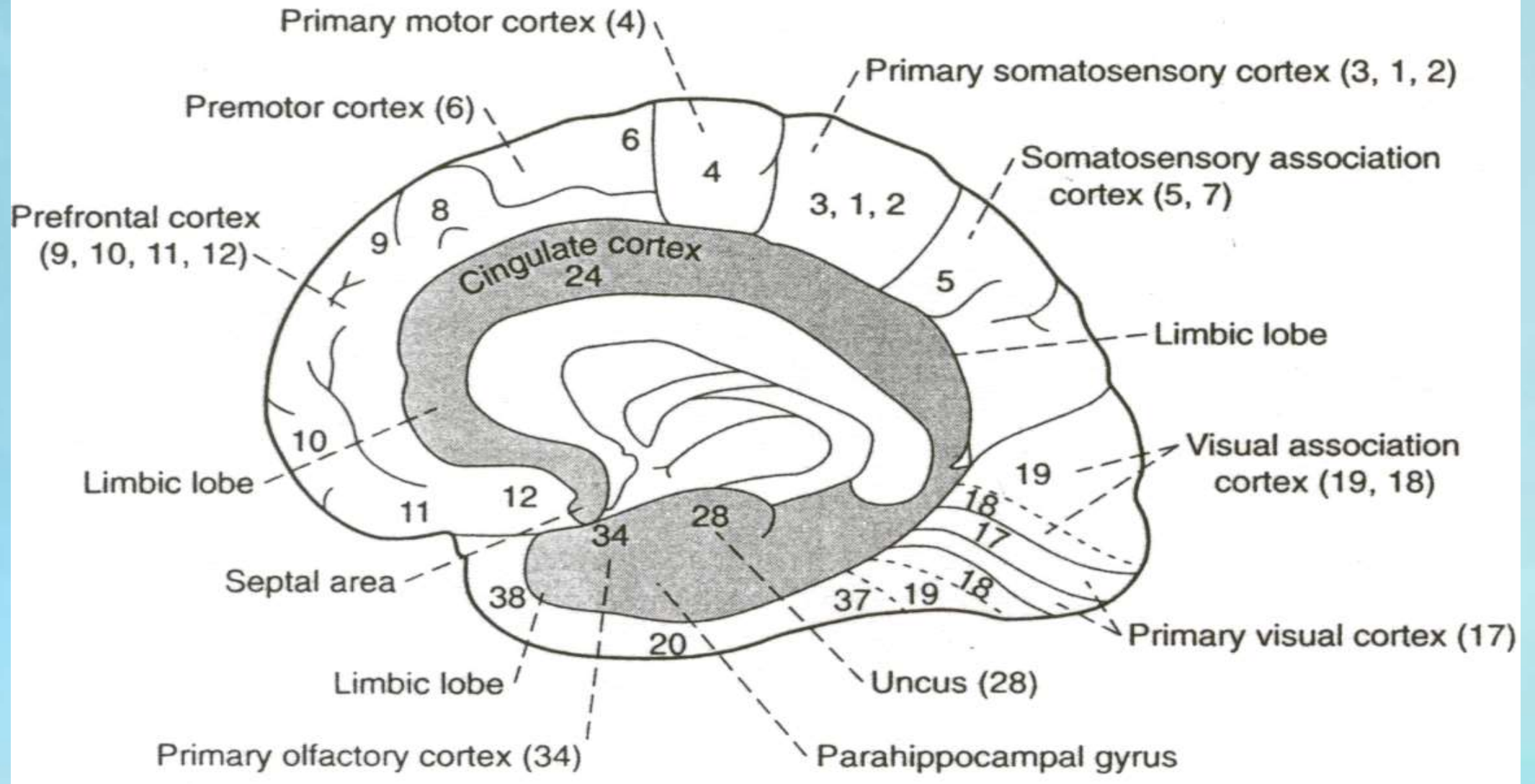
Lobul Limbic vs. Sistemul Limbic

Lobul limbic

- “Inel de cortex” pe aspectul medial al emisferelor cerebrale
- Include Cortexul :
 - Cingulat
 - Parahippocampal
 - Uncus
 - Hipocamp

Sistemul Limbic

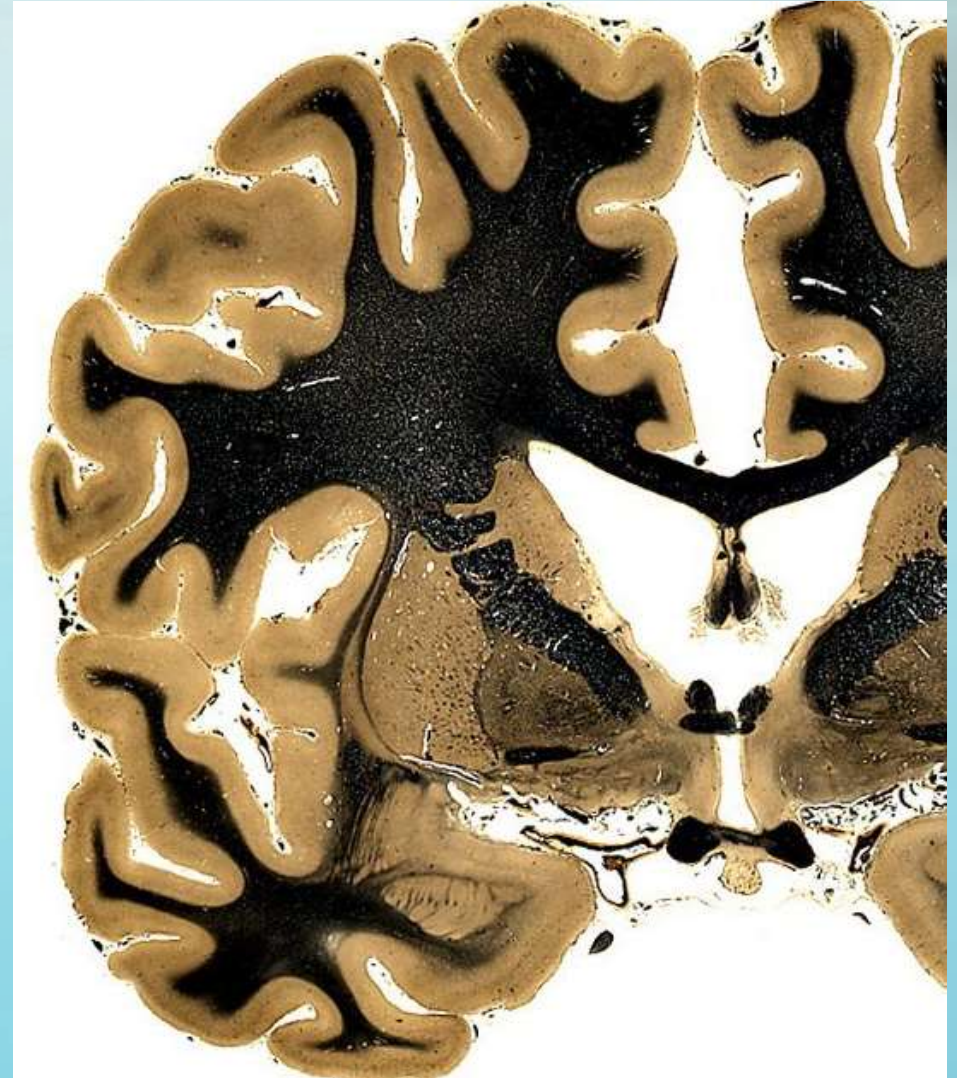
- Lobul limbic PLUS Structurile interconectate:
 - Hipotalamus
 - Regiunea septală
 - Creierul bazal
 - Amigdala
 - Talamus (DM și AN)
 - [Cortexul frontal] (*clarificare: PFC este „level zero” pentru funcția executivă. Dar interacționează mult cu structurile lobului limbic ...*)

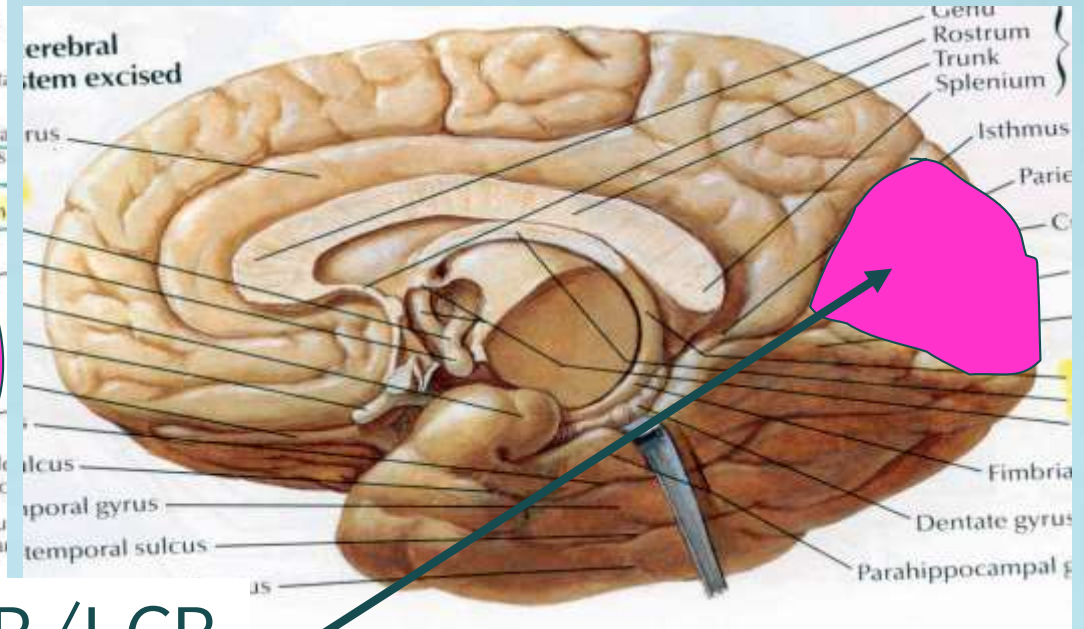
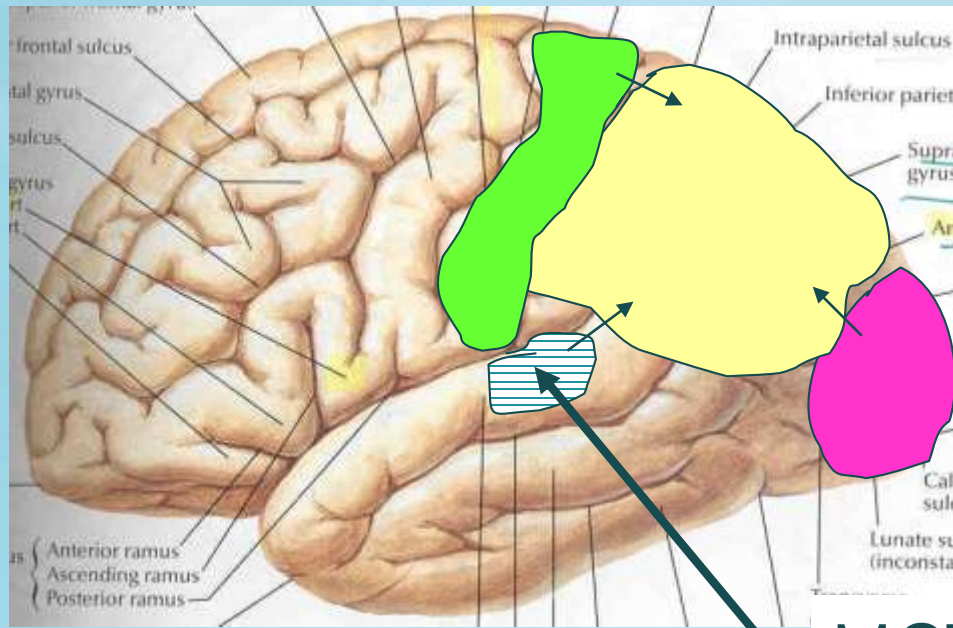


Modularea memoriei de către sistemul limbic: rolul amigdalei

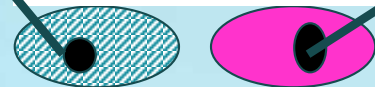
➤ Funcții:

- ❖ Oferă semnificație emoțională pentru stimulii senzoriali externi sau interni
- ❖ Stabilirea amintirilor cu anumiți stimuli senzoriali
- ❖ Influențează componentele viscerale și somatice ale comportamentului



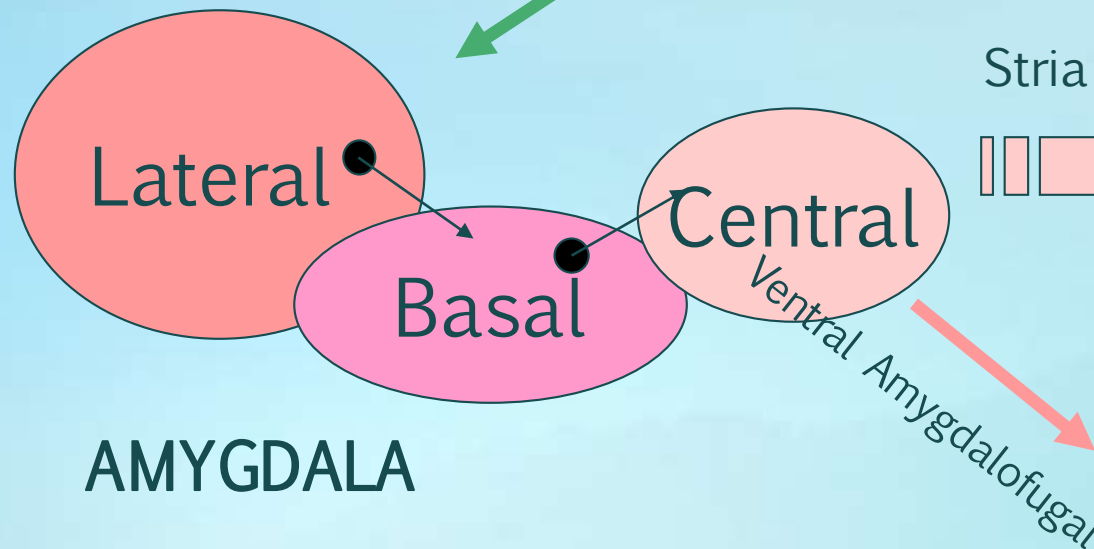


MGB/LGB





Nucleul dorsomedial al Talamusului
Nucleus Accumbens



Stria Terminalis

Hypothalamus

Behavior

Autonomic

Endocrine

Brainstem, Basal Ganglia



Amigdala – puncte cheie



- Leagă răspunsul emoțional și motivațional de stimulii externi
- Va oferi un impuls emoțional pentru a forma o amintire (sau nu)
- Nucleul lateral primește aport din zone extinse:
 - ❖ Cortexuri senzoriale, cortex prefrontal, nucleul dorsomedial al talamusului, nucleul accumbens
- Nucleul central este sursa principală de ieșire a informației (output)
 - ❖ Hipotalamus, nuclei septali, ganglioni bazali, cortex
- Stria terminalis leagă amigdala de hipotalamus

Cortexul Paralimbic

➤ Conexiuni:

- ✓ Transmite informații senzoriale foarte procesate din zonele de asociere neocorticală la cortexul limbic și invers

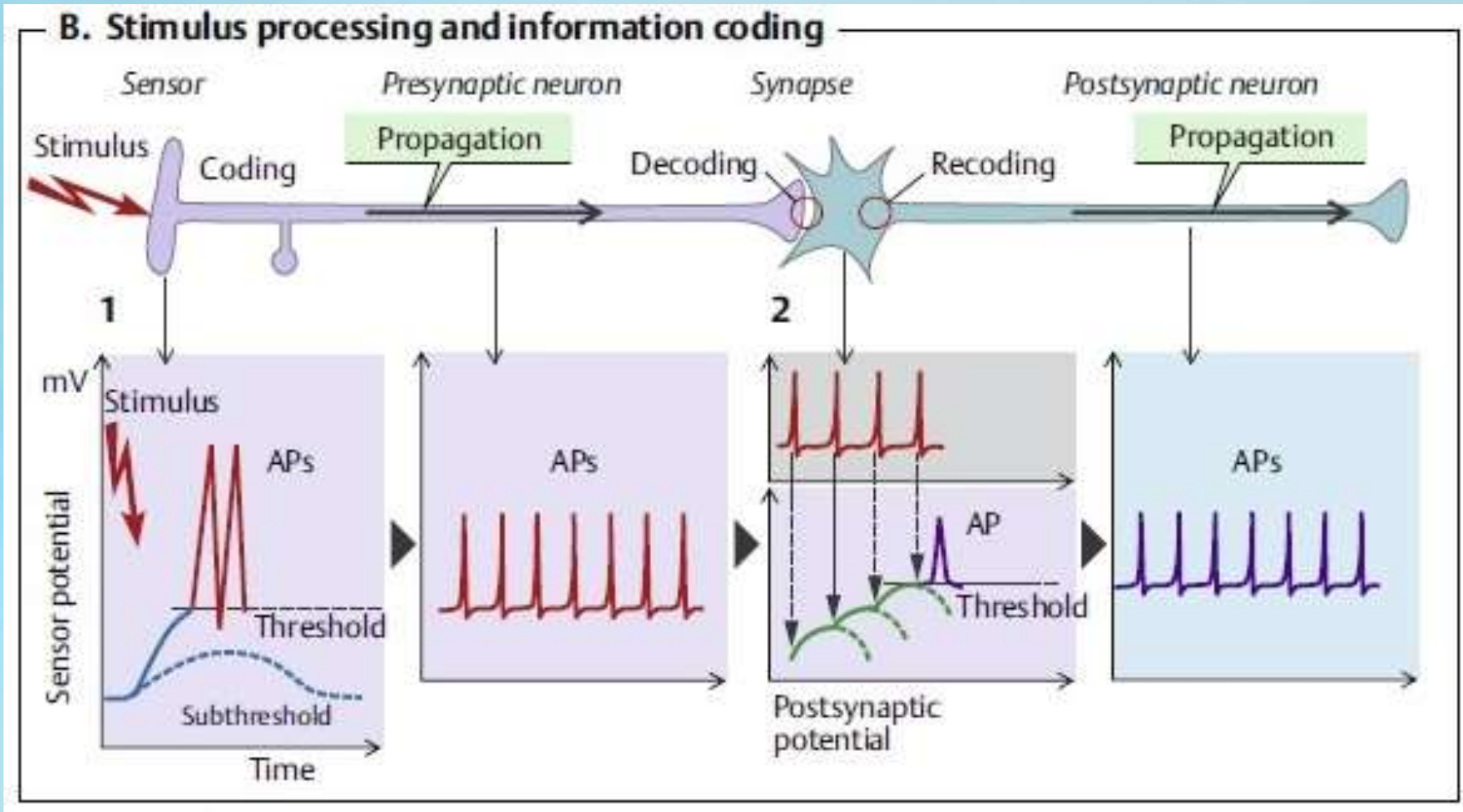
➤ Funcție:

- ✓ Implicat în memorie și învățare; Motivație și afect
- ✓ Prelucrarea informațiilor relevante pentru sistemul nervos vegetativ

➤ Regiuni majore:

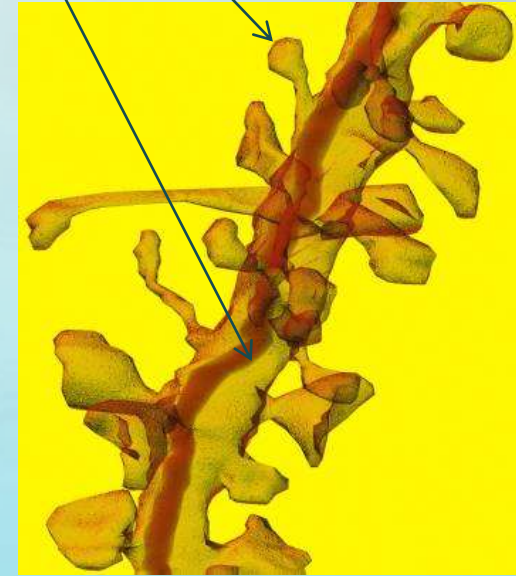
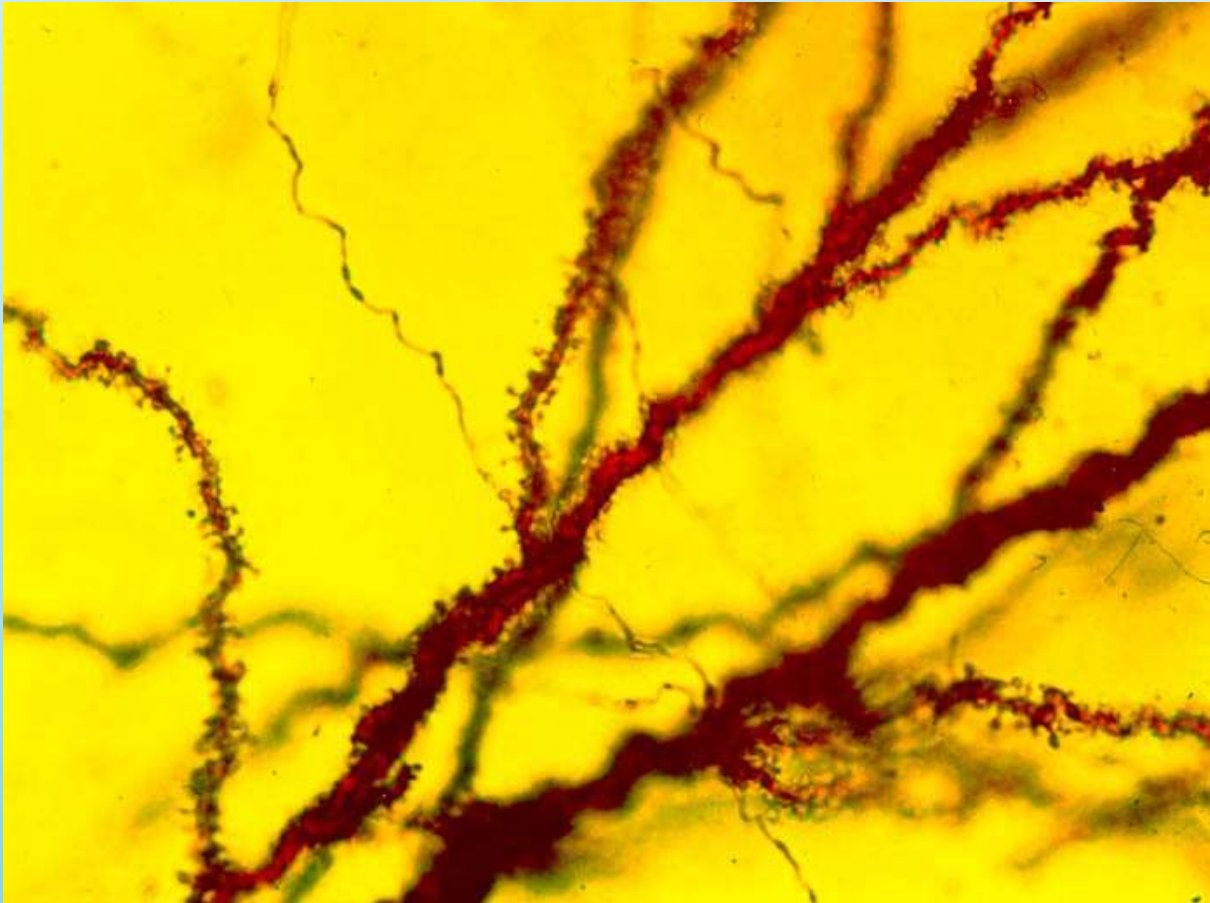
- ❖ Cortexul orbitofrontal
- ❖ Girusul cingulat anterior

Mecanisme fiziologice si moleculare



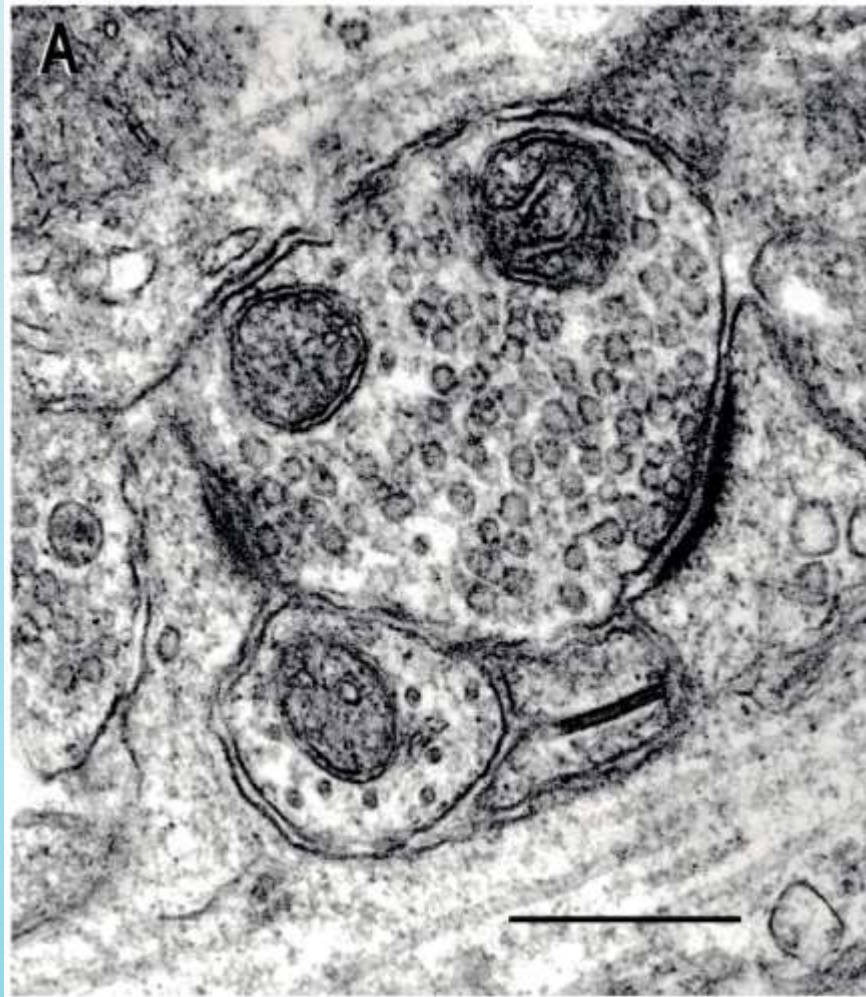
Stocarea memoriei implică schimbări în transmisia sinaptică

Multe sinapse apar pe spinele dendritice, care se formează pe arborii dendritici. Spinele sunt dinamice, plastice, schimbătoare.

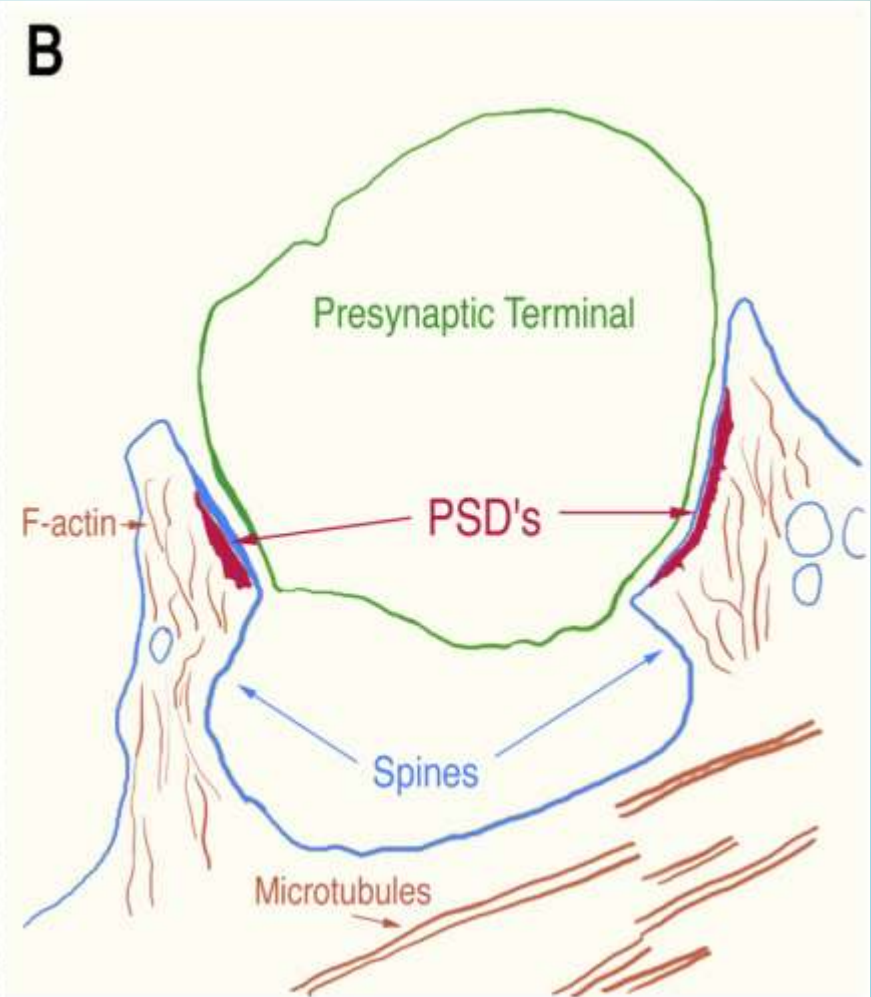


*Reconstrucția spinelor dendritice
din serii imagistice de microscopie
electronica în hipocamp*

Morfologie sinaptica

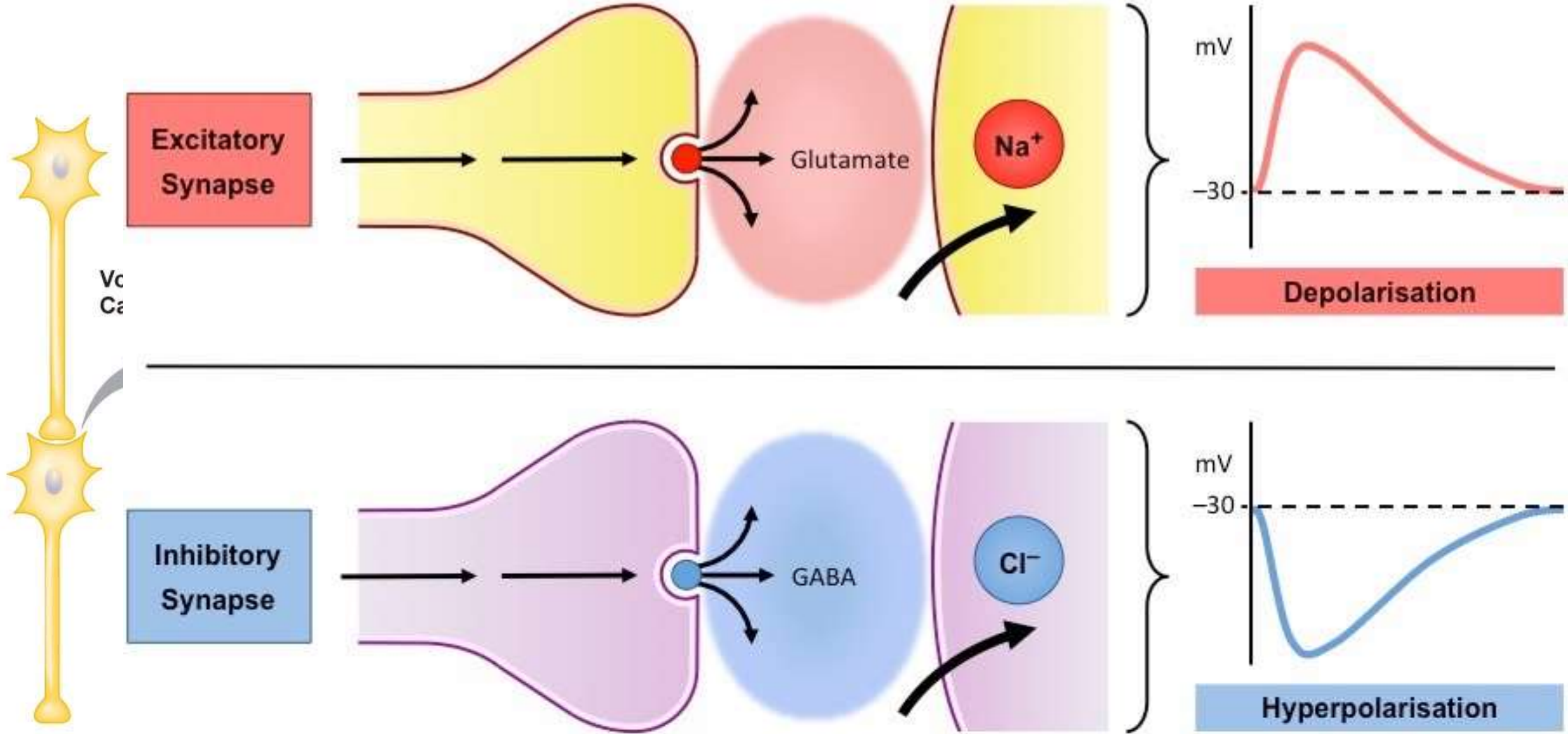


Microscopie electronica:
sinapsa hippocampala



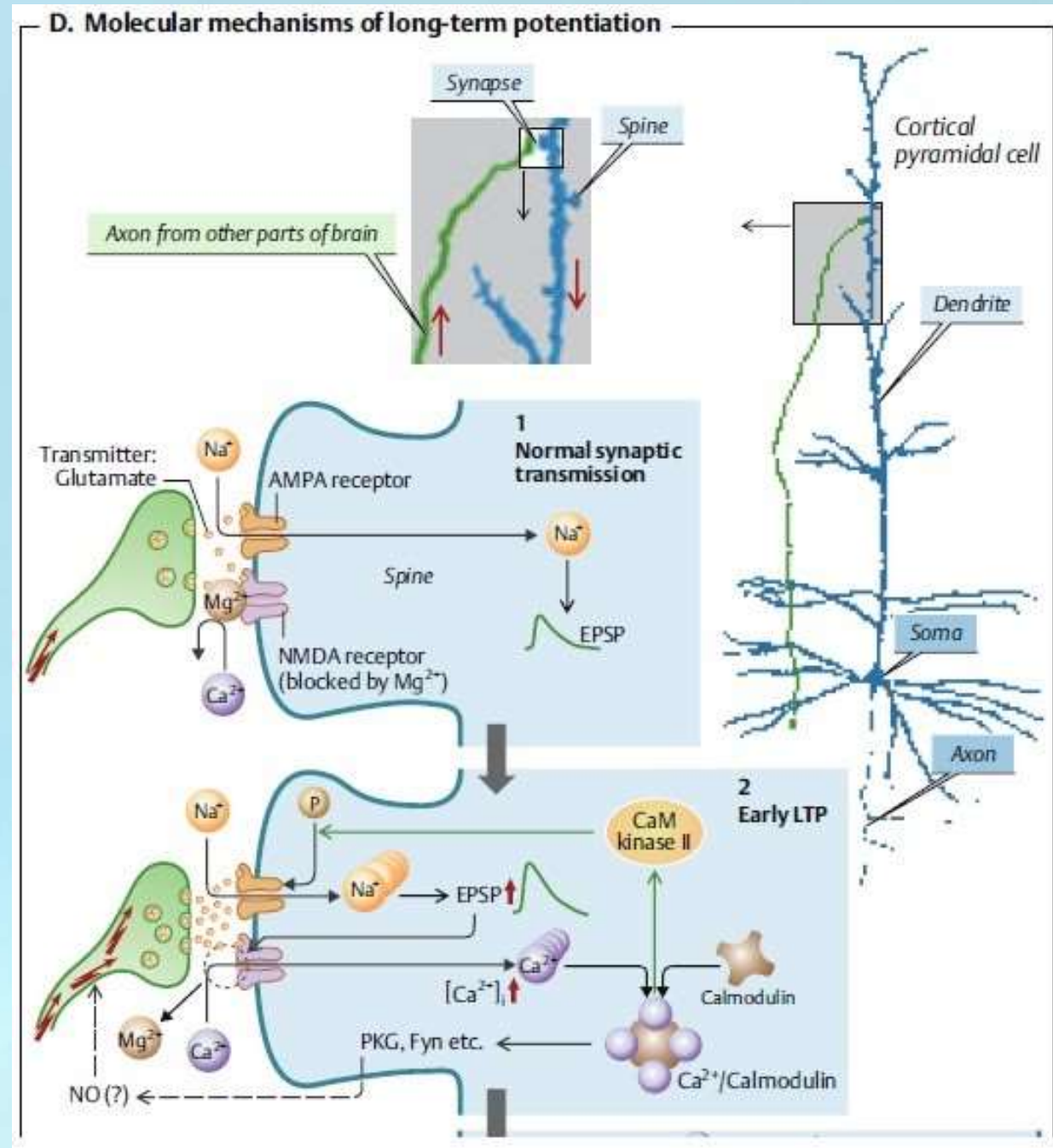
*"A" (in stanga)", schematic
PSD = densitati post-sinapice*

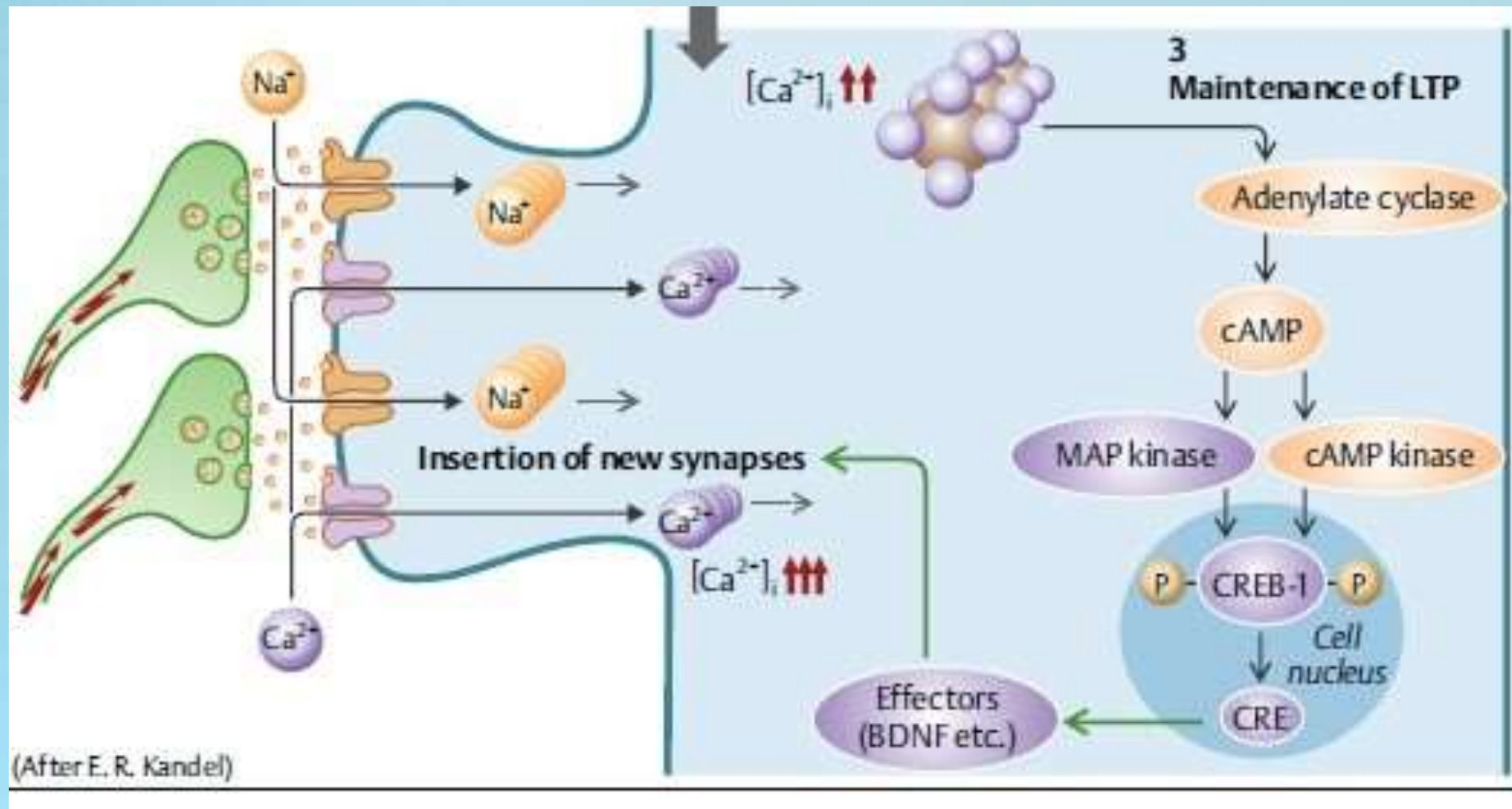
Transmisia sinaptica



Stocarea
memoriei
implică
schimbări în
transmisia
sinaptică

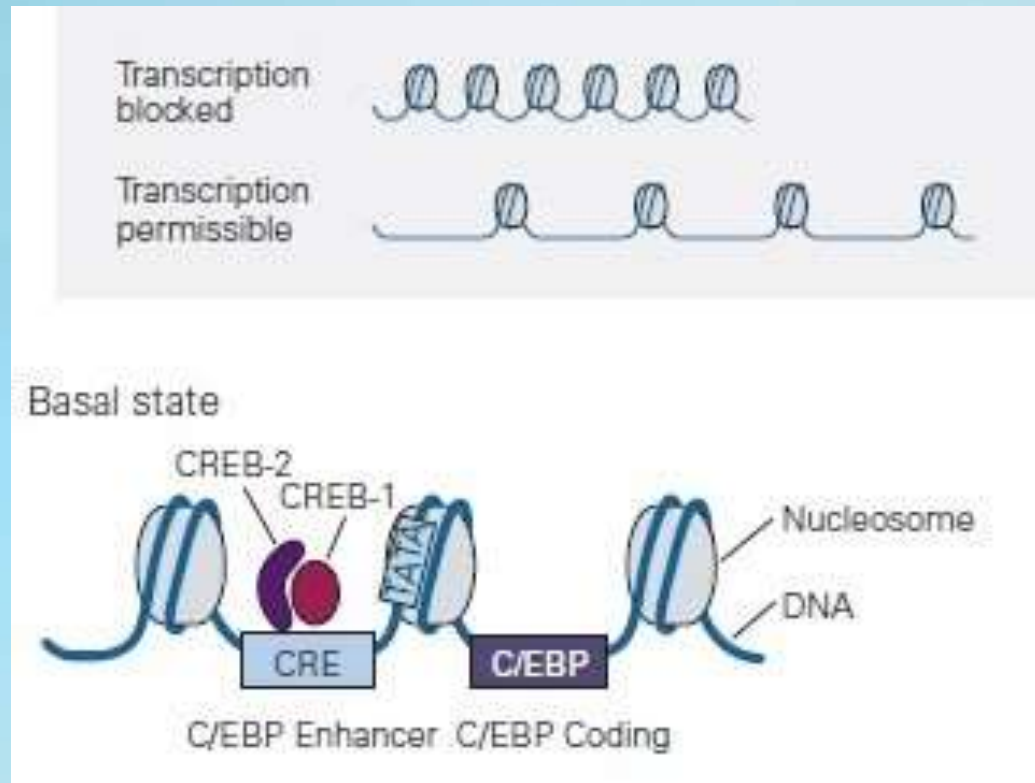
Memoria de lunga durata si
mecanismul de LTP, *long-term
potentiation*



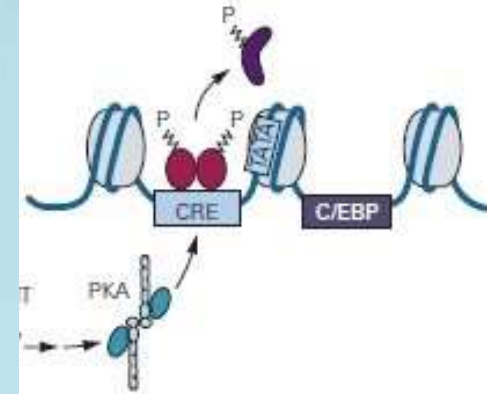


Depozitarea informatiei in LTM (MLD, memoria de lunga durata) implică modificări ale structurii cromatinei și ale expresiei genelor mediate de calea cAMP-PKA-CREB

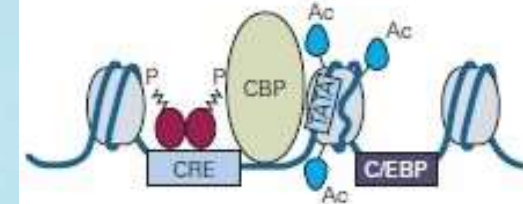
Cascada duce la transcrierea C / EBP,
esențială pentru sinteza proteinelor din
aval pentru a dezvolta noi sinapse



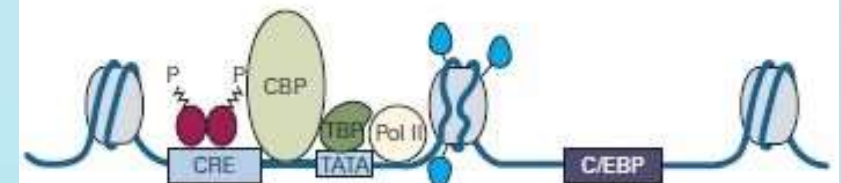
CREB-1 phosphorylation and exclusion of CREB-2



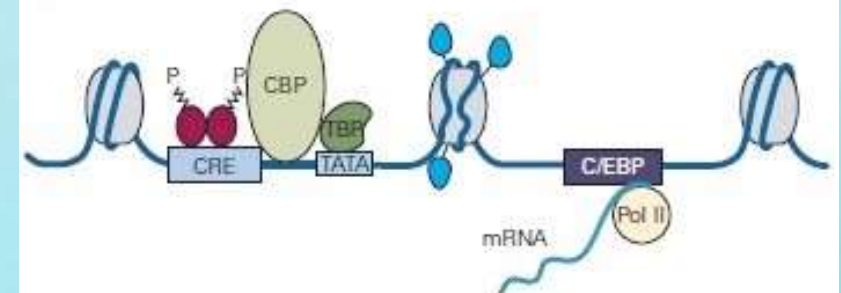
Recruitment of CBP and histone acetylation



Initiation of transcription by Pol II



mRNA elongation



“Potentarea de lunga durată”, Long-term Potentiation (LTP)

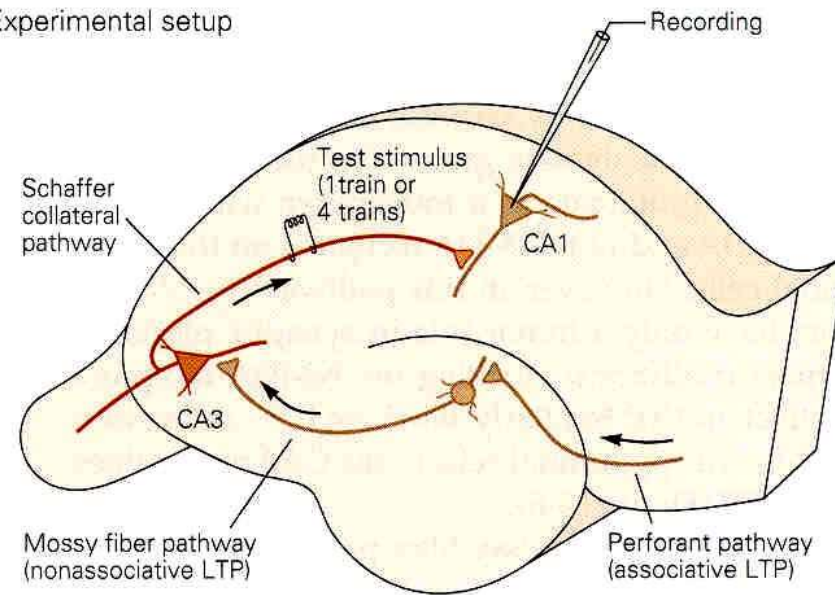
LTP initiala dureaza

2-3 ore.

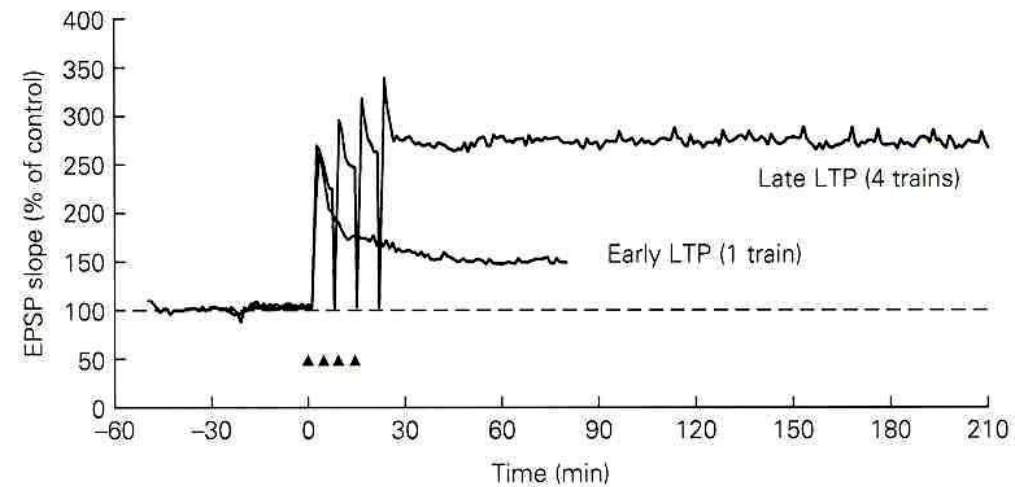
LTP tardiva dureaza

>24 ore.

A Experimental setup

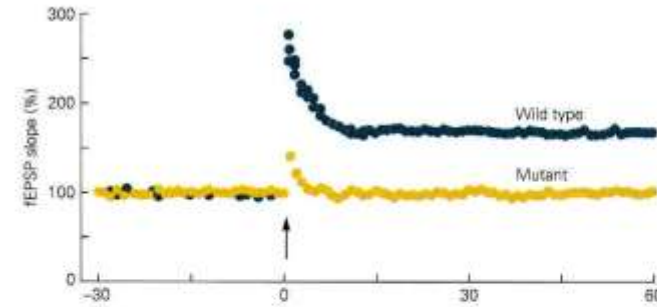


B LTP in the hippocampus CA1 area



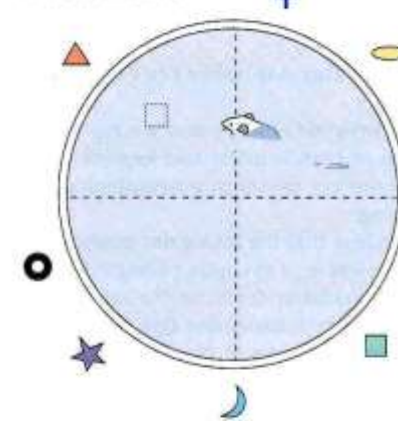
Mutatiiile in Receptorul NMDA Afecteaza LTP

A LTP defect in the Schaffer collateral pathway

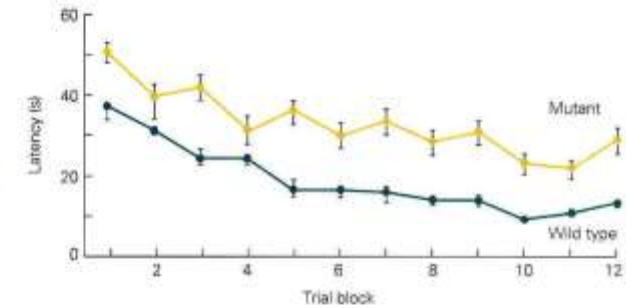


B Spatial memory defects

1 The Morris maze

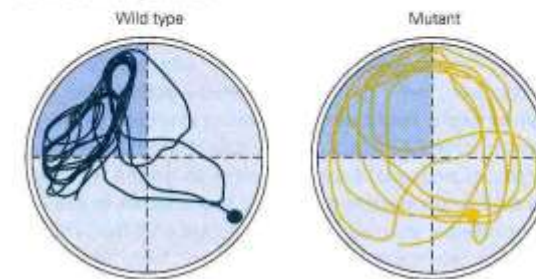


2 Escape latencies

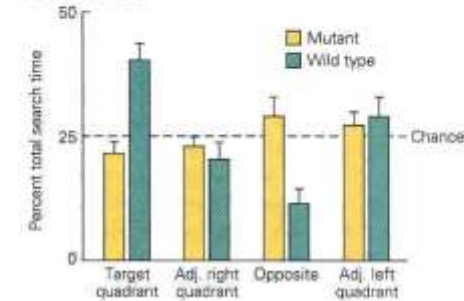


3 Transfer test of Morris maze

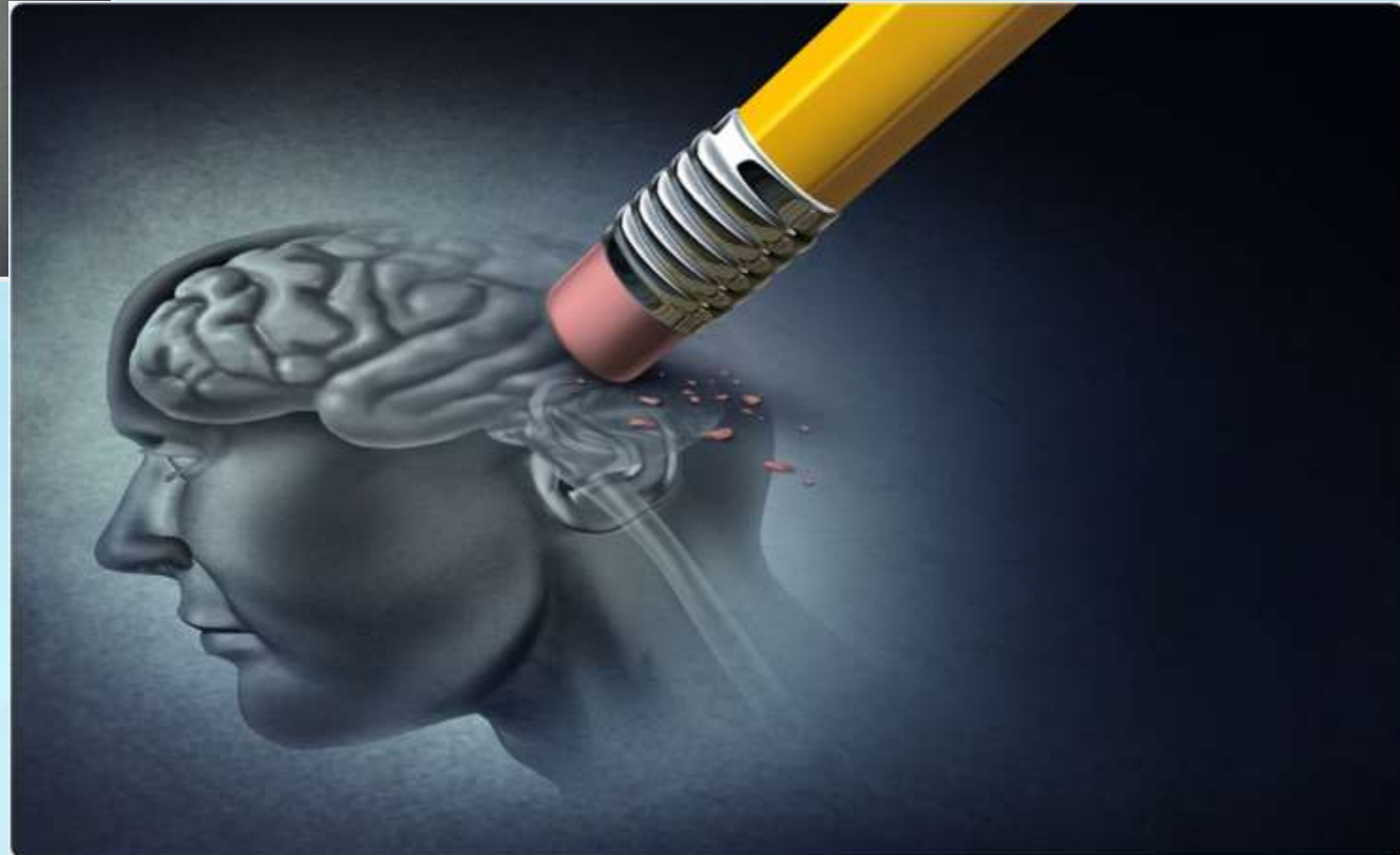
a Movement patterns



b Search time



APECTAREA MEMORIEI



PIERDERE DE MEMORIE FIZIOLOGICĂ (UITARE)

1. Teoria degradării (*decay*): memoria se degradează cu timpul
2. Teoria interferenței: o amintire concurează (interferează) cu alta:
 - Interferență retroactivă (informațiile noi interferează cu cele vechi)
 - Interferență proactivă (informațiile vechi interferează cu cele noi)
3. Uitarea motivată: motivația de a uita amintirile neplăcute și dureroase (mecanism de apărare psihologică)
4. Eșec de codificare: informațiile din STM nu sunt codate în LTM
5. Eșec de recuperare: amintirile stocate în LTM sunt *momentan* inaccesibile (fenomenul de “pe vârful limbii” sau *lapsus linguae*)

PIERDEREA DE MEMORIE PATOLOGICĂ

Amnezia anterogradă este incapacitatea de a crea noi amintiri, în timp ce amintirile pe termen lung dinaintea evenimentului rămân intacte.

Asociat cu deteriorarea lobilor temporali mediali, diencefalului medial.

Amnezia retrogradă este incapacitatea de a accesa amintiri stocate înainte de apariția amneziei.

- *(când este izolat și acut) De obicei cauzate de leziuni cerebrale (traumatice, vasculare, infectioase etc.) în diverse părți ale creierului, altele decât hipocampusul.*
- *Memoria episodică este mai probabil să fie afectată decât memoria semantică.*

1. PIERDEREA DE MEMORIE PATOLOGICĂ

- Reversibil -

- Privarea de somn.
- Medicamente. Anumite medicamente sau combinații de medicamente pot provoca uitare sau confuzie. [ex. *medicamente anti-colinergice*]
- Traumatism cranian sau leziuni (chiar minore). Un traumatism cranian cauzat de o cădere sau un accident - chiar dacă nu vă pierdeți cunoștința - poate cauza probleme de memorie.
- Tulburări emoționale. Stresul, anxietatea sau depresia pot provoca uitare, confuzie, dificultăți de concentrare și alte probleme care perturbă activitățile zilnice.
- Alcoolism. Sindromul Korsakoff / Amnezia Wernicke. [Pericol de ireversibilitate]
- Deficitul de vitamina B-12. Vitamina B-12 ajută la menținerea sănătății celulelor nervoase și a celulelor roșii din sânge. Un deficit de vitamina B-12 - frecvent la adulții în vârstă - poate provoca probleme de memorie.
- Hipotiroidism.
- Anestezie
- Hipoxie
- Hidrocefalie
- Amnezie epileptică tranzitorie (epilepsie a lobului temporal)
- Amnezie tranzitorie globală
- (Alte) boli ale creierului. O tumora, leziune vasculară sau o infecție în creier poate provoca probleme de memorie sau alte simptome asemănătoare dementei. *Locația este importantă*
- Tratamente oncologice, de ex. radioterapie cerebrală, chimioterapie

CE SĂ ÎNTREBATI UN PACIENT CU PIERDERE DE MEMORIE

- Când au început problemele de memorie? (*aspectul temporal: acut / subacut / cronic, insidios*)
- Ce medicamente, inclusiv medicamente eliberate pe bază de prescripție medicală, medicamente fără prescripție medicală și suplimente alimentare, luați și în ce doze? Ați început recent un nou medicament?
- Ce alte probleme de sanatate aveți?
- Ce sarcini vi se par dificile de indeplinit?
- Ce ati făcut pentru a face față problemelor de memorie?
- Cât de mult alcool beți?
- Ați fost recent într-un accident, ati căzut sau v-ati rănit la cap?
- Ați fost recent bolnav?
- Va simțiți trist, deprimat sau anxios?
- Ați avut recent o pierdere majoră, o schimbare majoră sau un eveniment stresant în viața dumneavoastră?



*Persistenta
sau...
Disolutia
memoriei?*

2. PIERDEREA PATOLOGICĂ A MEMORIEI - (în prezent) ireversibil -

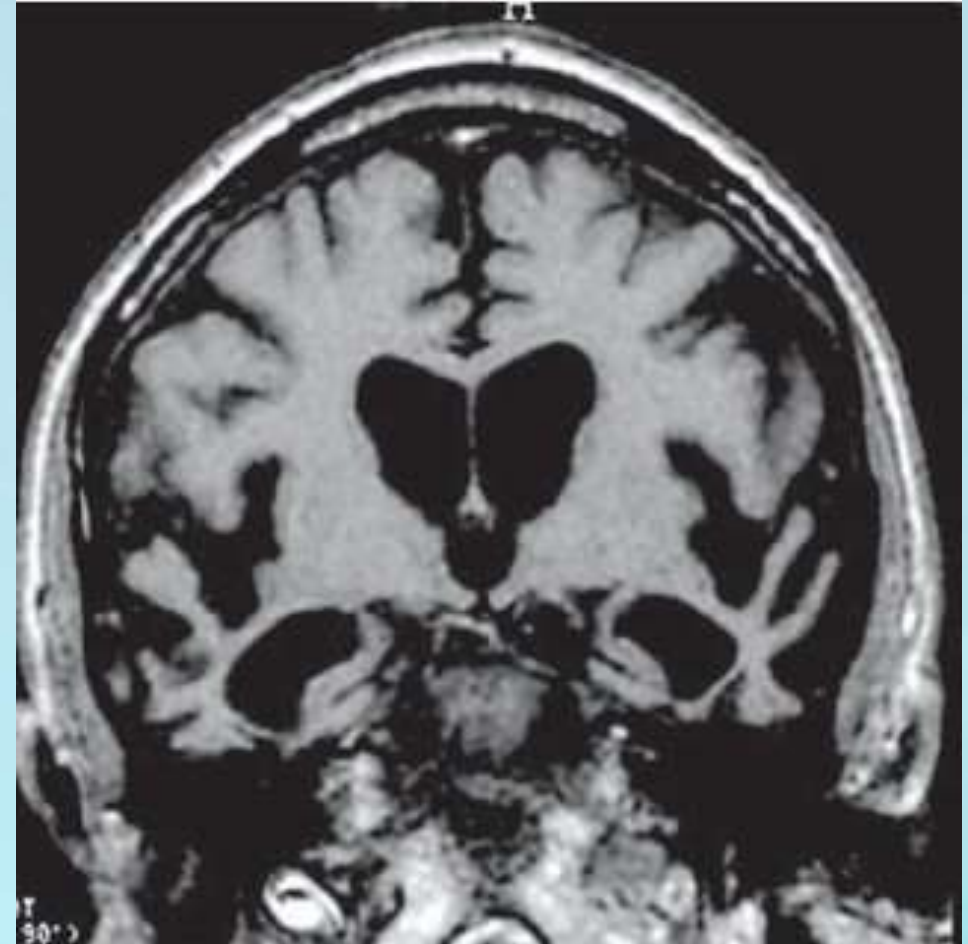
Demența:

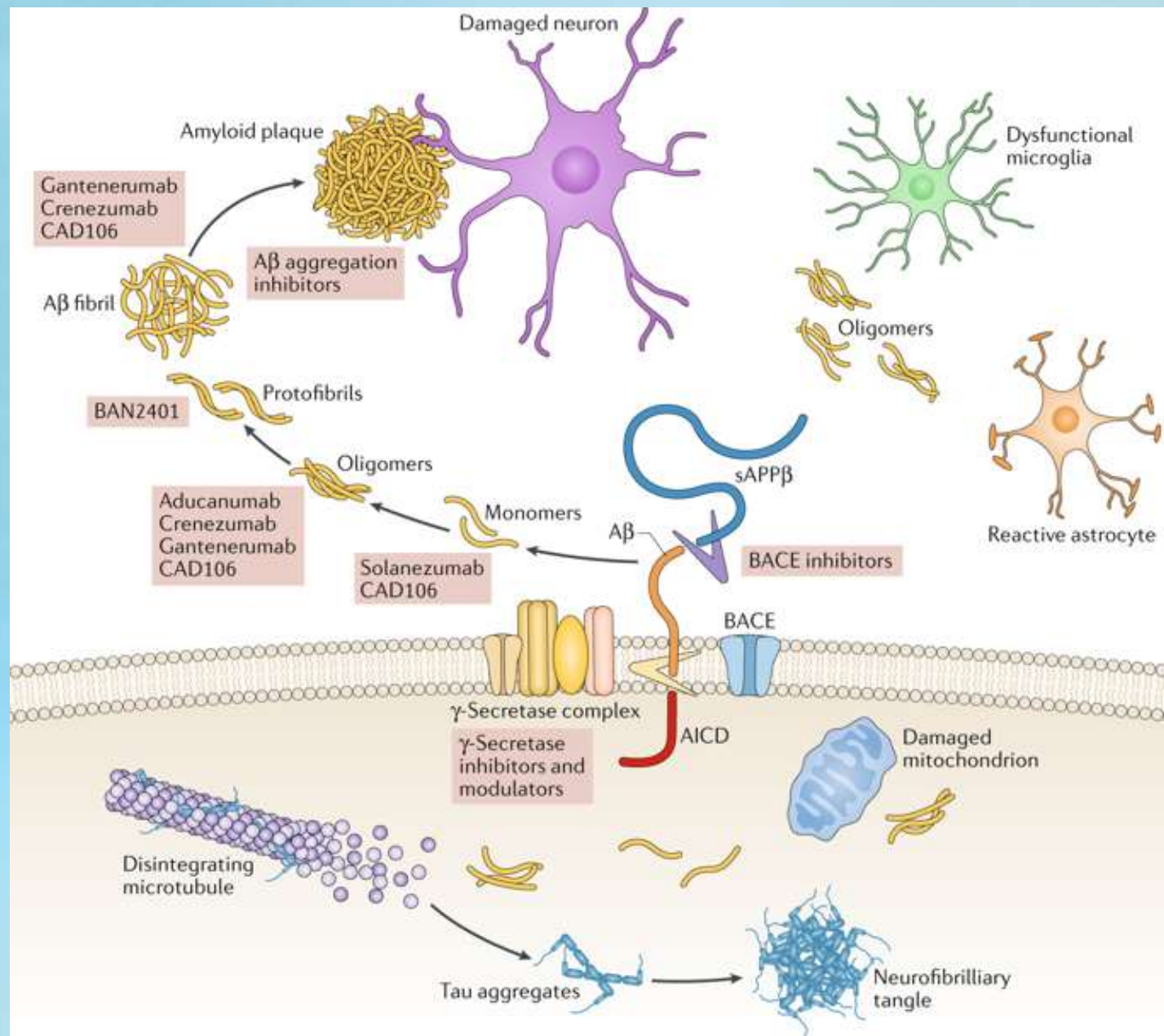
- Neurodegenerativa - de ex. Alzheimer: atrofie a structurilor lobului temporal, urmată de atrofie globală; Altele (Fronto-Temporală, Parkinson avansat, demența cu corpi Lewy etc.)
- Vasculară
- Mixt
- Toxic (de ex., D. alcoolică)
- Sindroame encefalitice postinfecțioase (sifilis, encefalita herpetică etc.)

“Holding on to a memory”
by Sara Ritches

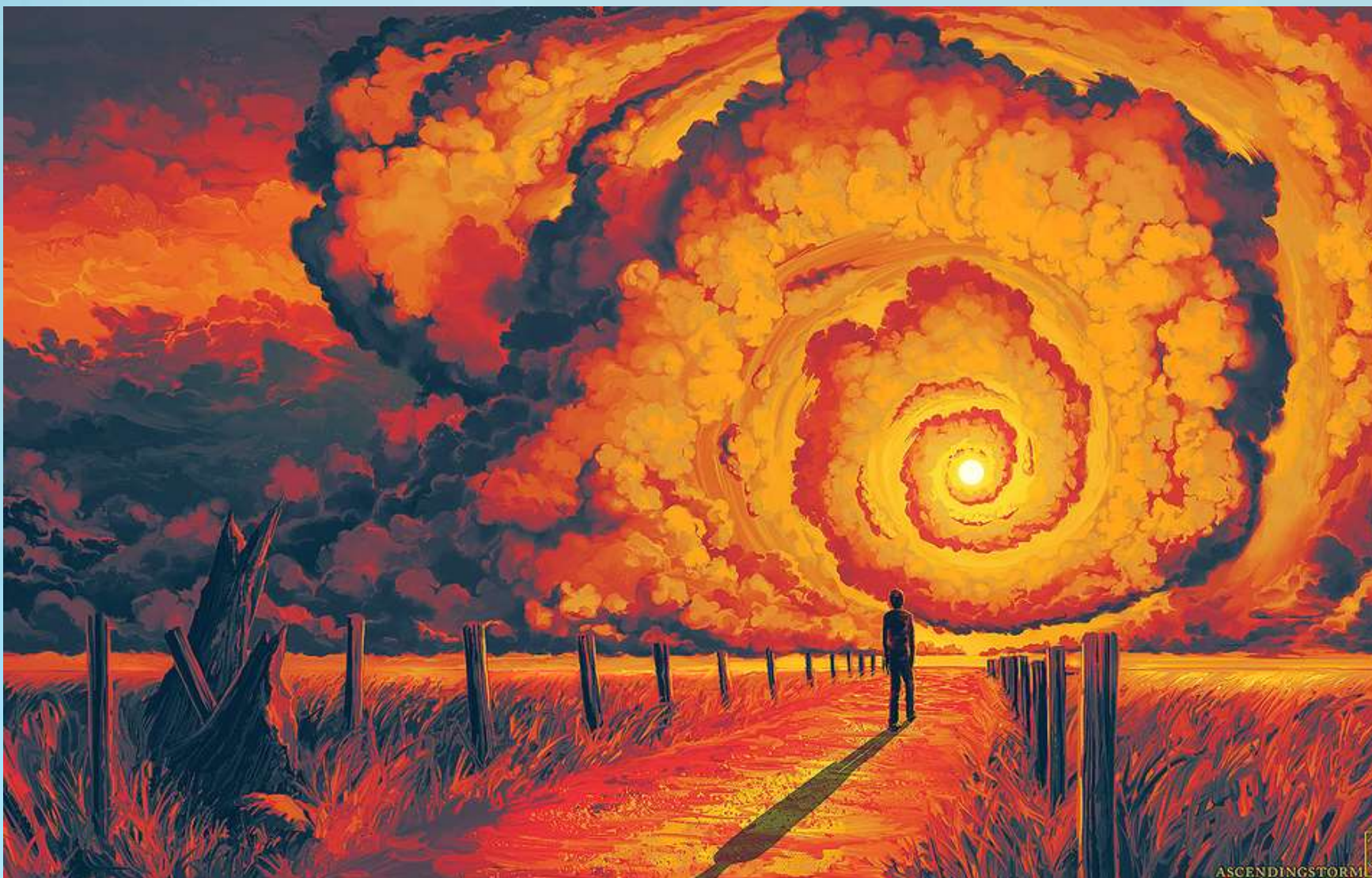


BOALA ALZHEIMER





Acumularea cerebrală a peptidei amiloid- β ($A\beta$) este considerată a fi evenimentul inițial în procesul bolii Alzheimer (AD). Acumularea de $A\beta$ începe cu 15-20 de ani înainte de apariția simptomelor clinice, în principal datorită clearance-ului cerebral defect al peptidei. **Eforturile farmacologice de scădere a** nivelului de monomeri $A\beta$, oligomeri, agregate și plăci amiloide, folosind compuși care scad producția, antagonizează agregarea sau măresc clearance-ul cerebral al $A\beta$, **nu au reușit să arate beneficii clinice** în studiile mari care au implicat pacienți cu AD ușoară până la moderată. [...] Acumularea de $A\beta$ ar putea fi un proces colateral sau răspuns compensatoriu reactiv la deteriorarea neuronală de cauză necunoscută. Strategii alternative, inclusiv influențarea factorilor de risc modificabili, ar putea fi necesare pentru a învinge această boală devastatoare.



*“Dissection of Memory 3”, pictura digitala
de J. Smith*