

Drd. CRISTIAN GURZU

NEUROȘTIINȚE

SISTEMUL LIMBIC ȘI ROLUL SĂU
ÎN ÎNVĂȚARE ȘI MEMORIE

EDITURA EDMUNT

BRĂILA 2005

CUPRINS

	INTRODUCERE	8
1.	STRUCTURILE TELENCEFALICE ALE SISTEMULUI LIMBIC	11
1.1	CORTEXUL PREFRONTAL, ORBITOFRONTAL ȘI CINGULAT	11
1.1.1	Structura cortexului prefrontal orbital și medial (OMPFC)	11
1.1.2	Conexiunile cortexului orbital și medial prefrontal	14
1.1.3	Funcții ale cortexului orbital și medial prefrontal	21
1.2	FORMAȚIUNEA HIPOCAMPICĂ	24
1.2.1	Anatomia formațiunii hipocampice	25
	Girusul dințat	25
	Hipocampul propriu-zis	30
	Subiculum	32
	Cortexul entorinal	32
1.2.2	Funcțiile formațiunii hipocampice	40
1.2.3	Un model al procesării informației în hipocamp	56
1.2.4	Aspecte moleculare ale stocării memoriei dependente de hipocamp și potențarea de lungă durată (LTP)	62
1.3	COMPLEXUL AMIGDALIAN	72
1.3.1	Anatomia complexului amigdalian	75
1.3.2	Conexiuni aferente și eferente ale nucleilor amigdalieni	81
1.3.3	Funcțiile complexului amigdalian	89
2.	STRUCTURILE PROZENCEFALICE	105
2.1	Anatomia septumului	105
2.2	Rolul sistemului septo – hipocampic în învățare și memorie prin generarea ritmului <i>theta</i>	111
3.	STRUCTURILE DIENCEFALICE	114
3.1	NUCLEII TALAMICI	114
3.1.1	Nucleii talamici anteriori	114
3.1.2	Nucleul talamic mediodorsal	116
3.1.3	Rolul nucleilor talamici în învățare și memorie	119
3.2	HIPOTALAMUSUL	126
3.2.1	Conexiuni ale hipotalamusului cu structurile telencefalice	126
3.2.2	Conexiuni ale hipotalamusului cu sistemul limbic	128
3.2.3	Rolul hipotalamusului în învățare și memorie	132
	REFERINȚE	134
	BIBLIOGRAFIE	136

PREFAȚĂ

Referent științific : Prof. Dr. Hefco Vasile
Catedra de Fiziologie Umană și Animală
Facultatea de Biologie
Universitatea «Alexandru Ioan Cuza» Iași

Coperta : Cristian GURZU
Tehnoredactare: Cristian GURZU,
Radu EFREMSCU

Descrierea CIP a Bibliotecii Naționale a României
GURZU, CRISTIAN
Neuroștiințe: Sistemul limbic și rolul său în învățare și
memorie / Cristian Gurzu. - Brăila: Edmunt, 2005
Bibliogr.
I.S.B.N. 973-7976-16-9

612.81
159.953

*Toate drepturile sunt rezervate autorului, conform
legilor în vigoare. Orice preluare a conținutului se va
face numai cu acordul scris al acestuia.*

Noțiunea „Sistem limbic” a jucat rolul unui puternic impuls pentru o multitudine de experimente științifice, atrăgând în mod special atenția psihologilor și psihiatrilor, tentați de a corela în special comportamentul emoțional cu anumite zone cerebrale. În ciuda popularității sale, sistemul limbic rămâne o enigmă pentru mulți cercetători din domeniul Neuroștiințelor, neexistând, printre altele, nici o definiție unanim acceptată a sistemului limbic.

Deseori, noțiunea de “sistem limbic” este folosită într-o manieră simplistă, pentru a-l diferenția de zonele motorii, sau mai specific, de ganglionii bazali, structuri talamice sau corticale, deși ganglionii bazali (de exemplu, nucleul accumbens), unele structuri talamice, precum nucleii mediali și anteriori talamici și corticale (hipocampus), sunt considerate de regulă ca părți ale sistemului limbic.

De sistemul limbic se leagă afirmația că el deservește funcțiile emoționale, totuși, până în prezent nu există dovezi concludente că hipocampusul, de exemplu, care reprezintă o parte incontestabilă a sistemului limbic, ar fi implicat într-o măsură semnificativă în funcțiile emoționale. Formațiunea cheie, implicată în comportamentul emoțional, este complexul de nucleu amigdalieni, în timp ce hipocampusul și arile corticale strâns înrudite din lobul temporal, joacă un rol crucial în funcțiile cognitive.

O bună parte din lacunele în cunoașterea sistemului limbic își găsesc rezolvarea în această monografie. Autorul ei, pe baza unei numeroase bibliografii recente, obținute prin efort propriu de la diverși experți în domeniul din țări precum SUA, Olanda, Suedia, Italia, Japonia etc, a reușit să redea în trei capitole, într-o formă clară, cursivă, bogat ilustrată grafic, datele esențiale de anatomie, conexiunile aferente și eferente ale sistemului limbic și rolul lor în diverse funcții vegetative, neuroendocrine și în special în funcțiile cognitive, precum cele de învățare și memorie, pentru care autorul are o motivație specială. Sunt explicate și mecanismele moleculare, care duc la formarea memoriei de scurtă și de lungă durată.

Monografia “Sistemul limbic și rolul său în învățare și memorie”, realizată cu dăruire, pasiune și competență de către domnul profesor grad I Cristian Gurzu, umple un gol ce se simțea tot mai pregnant în literatura de specialitate, fiind prima lucrare în limba română cu caracter monografic, referitoare la sistemul limbic. Prin realizarea acestei monografii originale, autorul ei oferă cititorilor din diverse domenii medicale și ale biologiei, o carte de referință pentru literatura de specialitate, izvor de cunoaștere și de perspective optimiste de ordin teoretic și practic.

Profesor Univ.Dr. **VASILE P. HEFCO**
Catedra de Fiziologie umană și animală
Facultatea de Biologie, Universitatea „A.I.Cuza” Iași

SCURTĂ PREZENTARE

Studiul sistemului limbic și al funcțiilor acestuia, a ocupat și ocupă un loc important în activitatea multor cercetători din domeniul neuroștiințelor.

Sunt cunoscute contribuțiile remarcabile ale unor cercetători ca: Paul Broca, Ramon y Cajal, Burdach, Schaffer, Klüver, Bucy, Papez, Lorente de Nó și McLean în descifrarea structurii și funcțiilor sistemului limbic sau cel puțin, a unor componente ale sale, încă din secolului XIX.

Conexiunile complexe și multiplele funcții pe care le îndeplinește sistemul limbic, au trezit interesul cercetătorilor pentru studiul rolurilor pe care le joacă acesta în cadrul proceselor cognitive ca: învățarea, memoria, exprimarea emoțiilor, a comportamentului și personalității, dar și în determinismul unor afecțiuni psihice ca: depresia, tulburarea afectivă bipolară, schizofrenia, epilepsia și boala Alzheimer.

Domeniile neuroștiințelor sunt avansate și foarte diversificate în Statele Unite ale Americii, Japonia, Australia, Anglia, Germania, Finlanda, Norvegia, Olanda, Spania, Italia, Elveția, Israel, unde există o efervescență remarcabilă în cercetarea, publicarea și organizarea de conferințe, prin care se reînnoiesc și se completează mecanismele ce stau la baza activității nervoase superioare, cu noi aspecte anatomice, morfologice, fiziologice, biochimice, moleculare, psihologice și comportamentale.

Lucrarea de față, bazată pe traducerea personală a unor articole și tratate științifice, reprezintă o descriere sintetică a sistemului limbic din creierul șobolanului, dar cu referiri și la cel uman sau al maimuței, care reprezintă de altfel și cele mai studiate organisme în laboratoarele de neuroștiințe.

În realizarea acestei lucrări, m-am axat atât pe aspecte anatomice și fiziologice cât și pe teorii, relativ recente, din domeniul mecanismelor moleculare și psihologice, ce stau la baza proceselor de învățare și memorie.

Bineînțeles că această lucrare este departe de a fi exhaustivă, dar poate reprezenta un punct de plecare în înțelegerea complexității structurii și funcțiilor sistemului limbic, ce ar putea fi necesară studenților doctoranzi din domeniile medicinei, biologiei sau psihologiei, dar și tuturor celor ce doresc să-și îmbogățască cursurile de specialitate sau cultura științifică în acest domeniu.

Doresc să mulțumesc domnului **Profesor Dr. Hefco Vasile** de la Catedra de Fiziologie Umană și Animală a Facultății de Biologie din Iași, care mi-a trezit interesul și pasiunea pentru un domeniu atât de fascinant și fără de care nu aș fi avut curajul să intru în studiul unei structuri atât de complexe a creierului.

Nu în ultimul rând, doresc să mulțumesc domnilor Profesori Universitari din Statele Unite ale Americii, Australia și Noua Zeelandă care, în mod direct sau indirect, m-au sprijinit cu articole și tratate recente, în elaborarea acestei lucrări.

Autorul

LISTA PRESCURTĂRIILOR

AB – nucleul amigdalian bazal anterior	Lam-grupul amigdalian lateral, subdiviziunea medială
ABmc-grupul amigdalian bazal magnocelular	Lavl-grupul amigdalian lateral subdiviziunea ventrolaterală
ABpc – grupul amigdalian bazal parvocelular	LDTg – nucleul tegmentului laterodorsal
Ac – comisura anterioară	LEA – aria entorinală laterală
AHA – aria amigdalohipocampică	LHA – aria hipotalamică laterală
AID – aria insulară dorsală	LO – lob olfactiv
AIP – aria insulară posterioară	LTP – potențare de lungă durată
AIV – aria insulară ventrală	LTD – depresie de lungă durată
AMPA - alfa-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionat	LS – septumul lateral
AMPC – adenozin mono fosfat ciclic	MB – corpii mamilari
ATN – nucleii talamici anteriori	Mcd – grupul amigdalian centromedial dorsal
B – nucleul amigdalian bazal	Mcv – grupul amigdalian centromedial ventral
BAOT – nucleul patului din tractul olfactiv accesoriu	MD – nucleul talamic dorsomedial
BNST – nucleul patului din stria terminală	MEA – aria entorinală medială
CA – cornu ammonis	MNDA – N-metil D-aspartat
CaM K II, III, IV – calmodulin kinaza II, III, IV	MS – septumul medial
Cc – corpul calos	NLOT – nucleul tractului olfactiv lateral
CeA – nucleul central anterior	NO – oxidul nitric
CeC – grupul amigdalian cortical central	OB – bulb olfactiv
CeL – grupul amigdalian cortical lateral	Oc – arie occipitală
CeM – grupul amigdalian cortical medial	OMPFC – cortex prefrontal orbital și medial
Cg – cortex cingulat	OVLT – organul vascular al lamei terminale
COA – nucleul cortical anterior	PAC – cortex periamigdaloid
COP – nucleul cortical posterior	Par – arie parietală
CREB – element responsabil de legarea AMP ciclic de proteine	Pir – cortex piriform
CS – stimul condiționat	PKA – fosfokinaza A
CTX – cortex	PL – cortex prelimbic
DG – girusul dințat	POR – cortex postrinal
DLPFC – cortex prefrontal dorsolateral	PR – cortex peririnal
DMH – nucleul hipotalamic dorsomedian	PrCM – aria medială precentrală
Ent – cortex entorinal	PVH – nucleul hipotalamic paraventricular
fi – fimbria	Rs – sulcul rinal
fx – fornix	S – subiculum
Fr – arie frontală	St – stria terminală
GABA – acidul gama amino butiric	STR – striatum
HC – hipocamp	SFO – organul subfornical
hDB – ramura orizontală a benzii diagonale Broca	Te – arie temporală
HY – hipotalamus	Th – talamus
I – nucleul amigdalian intercalari	US – stimul necondiționat
LA – nucleul amigdalian lateral	vDB – ramura verticală a benzii diagonale Broca
Ladl-grupul amigdalian lateral, subdiviziunea dorsolaterală	VMH – nucleul hipotalamic ventromedial

INTRODUCERE

Sistemul limbic reprezintă un sistem foarte complex de structuri telencefalice, diencefalice și mezencefalice, strâns legate între ele (Hefco, 1995). Acest sistem a fost denumit inițial "marele lobul limbic" (Broca, 1878) sau sistemul limbic (McLean, 1949).

Deși există unele păreri contradictorii legate de delimitarea exactă a zonelor ce alcătuiesc sistemul limbic, există și păreri general admise referitoare la componentele sale majore. La nivelul telencefalului, componentele majore ale sistemului limbic sunt reprezentate prin girusul cingulat și parahipocampic, hipocampusul și complexul amigdalian. Deși scoarța prefrontală nu este considerată de către toți cercetătorii ca parte a sistemului limbic, ea poate fi considerată, atât sub aspectul funcțional cât și anatomic, ca aparținând sistemului limbic (Cotman și McGaugh, 1980). Structurile proencefalice bazale, precum septumul și aria preoptică, sunt considerate ca părți ale circuitului limbic (Nieuwenhuys, 1978), iar din cadrul diencefalului, talamusul și hipotalamusul, cu corpii mamilari, care este considerat ca un element central al sistemului limbic (Guyton, 1992). Din mezencefal, funcțional, pot fi atribuite sistemului limbic unele zone ale formațiunii reticulate și substanța cenușie periaeductală.

Sistemul limbic fiind o zonă integratoare complexă, primește continuu informații din mediul extern și intern al organismului. La rândul său, sistemul limbic influențează funcțiile organismului prin sistemul somatomotor și sistemul neuroendocrin. Funcția sistemului limbic constă în organizarea modelelor comportamentale în așa manieră încât acestea să asigure într-un mod, cel mai convenabil, supraviețuirea indivizilor și a speciei. Acesta joacă un rol cheie în organizarea comportamentelor care sunt necesare supraviețuirii organismului, cum ar fi alimentația, ingestia hidrică, comportamentul de apărare sau atac, comportamentul de reproducere și de comportare în diverse situații (Hefco, 1995).

Importanța sistemului limbic în procesul învățării, reiese din datele clinice și experimentale care au arătat că, în leziuni ale unor structuri făcând parte din acest sistem (amigdala, hipocampusul, septumul, etc.) se tulbură procesul de învățare și memorare. La animale cu leziuni ale nucleilor amigdalieni se constată o reducere a vitezei de învățare a răspunsului de evitare (Montcastle, 1974).

Rolul hipocampusului în detecția "noutății" stimulilor - fenomen important în învățare - este de asemenea demonstrat. Hipocampusul intervine în învățare și memorie, dovadă fiind experiențele de fixare a unor reflexe condiționate, în momentul atenției selective, fapt concretizat electrofiziologic printr-o sincronizare a neuronilor săi, cunoscută sub numele de ritmul *theta*.

Într-adevăr, distrugerea fibrelor septo-hipocampice determină dispariția ritmului *theta* și tulbură mult elaborarea unor reflexe condiționate. După leziuni ale sistemului limbic, animalele pot fixa - deși mai greu - unele reflexe condiționate, însă inhibiția este deficitară, ceea ce demonstrează că hipocampusul intervine în învățare prin intermediul unor mecanisme inhibitorii.

În cazul lezării structurilor limbice, animalului îi dispar inhibiția de diferențiere (reacționând la toți stimulii - fie pozitiv, fie negativ), stingerea (habituarea), precum și inhibiția de întârziere. La animalele la care se reușește să se elaboreze reflexe condiționate, ce implică între aplicarea excitantului condiționat și a celui necondiționat un interval de timp, animalul salivând numai după scurgerea intervalului stabilit de la declanșarea soneriei, inhibiția de întârziere dispare, dacă se lezează hipocampusul sau se secționează conexiunile sale, salivația producându-se odată cu declanșarea soneriei (Badiu și Exarcu, 1978).

Distrugerea experimentală a septumului determină intensificarea activității de explorare, animalul nu mai prezintă habituarea (obișnuința) pentru stimulii care nu sunt importanți, nemaiputând face discriminare între stimulii interesanți și cei neinteresanți. Lipsa de habituare, constând în imposibilitatea acordării unui dezinteres pentru stimulii neinteresanți, fenomen ce face imposibilă învățarea, se observă și la bolnavii cu leziuni ale cortexului frontal. În

leziunile hipocampice, sau în extirpările hipocampice bilaterale pentru unele cazuri de epilepsie, apar mari tulburări de memorie și învățare, fiind demonstrat rolul hipocampului în transcrierea memoriei dintr-un cod bioelectric într-unul chimic, ca și "multiplicarea" acestor imagini prin codificări biochimice la nivelul diferitelor structuri nervoase (Milner, 1968).

Leziunile corpilor mamilari, în sindromul Korsakov, determină o amnezie importantă, după cum leziunile bilaterale-clinice (foarte rar) și experimentale ale fornixului, determină tulburări ale memoriei și învățării, ceea ce a justificat ipoteza implicării acestora în stocarea și destocarea informațiilor. Deși leziunile talamice produc aproape constant o tulburare și a capacității de învățare, nu se considera că nucleii talamici ar fi specifici implicați în acest proces. Desigur că leziunile talamice tulbură aferențele senzitivo-senzoriale, în afara cărora nu se poate concepe învățarea; nu se poate concepe învățarea într-o lipsă completă senzorială (Badiu și Exarcu, 1978).

Structurile nervoase cu proiecții difuze cortical (formațiunea reticulată, hipotalamusul) par să intervină în învățare (Livingston, 1959), constituind "sâmburele izodendritic al nevraxului" (Moliver și Nauta, 1966) fiind formațiuni care ar constitui fondul strategic și tactic al învățării (Kreindler și Apostol, 1976), participând la pregătirea și elaborarea mesajelor ce ajung la cortex. Formațiunea reticulată joacă un rol important în menținerea stării de veghe și a conștiinței - fundalul pe care se desfășoară toate procesele cerebrale, inclusiv învățarea.

Memoria nu are un centru, dar sigur că există o reprezentare nespecifică a imaginii și se poate vorbi de prezența unor arii critice, a căror lezare tulbură memoria și învățarea (Badiu și Exarcu, 1978).

1. STRUCTURI TELENCEFALICE ALE SISTEMULUI LIMBIC

1.1 CORTEXUL PREFRONTAL, ORBITAL, MEDIAL ȘI CINGULAT

Cortexul de pe fața orbitală și medială prefrontală, reprezintă o zonă corticală eterogenă care acoperă peretele median și suprafața ventrală a lobului frontal. Deși organizarea și funcționarea acestei regiuni este puțin studiată, studiile anatomice și psihologice efectuate recent au îmbogățit foarte mult cunoștințele în acest domeniu (Öngür și Price, 2000).

Acum este recunoscut faptul că această regiune, ca întreg, primește aferențe senzoriale prelucrate la nivel înalt, controlează influențele corticale asupra funcțiilor viscerale și participă la activitatea nervoasă superioară și procesele emoționale.

Câțiva termeni au fost utilizați pentru a face referire la o parte a acestei regiuni incluzând cortexul orbitofrontal și cingulat anterior. În această prezentare, termenul de cortex orbital și medial prefrontal (OMPFC) va fi folosit pentru a defini toate funcțiile și organizarea acestei regiuni dar și pentru a o diferenția de alte regiuni, incluzând cea mai mare parte a cortexului cingulat.

OMPFC poate fi împărțit în circuite prefrontale orbitale și mediale, care diferă în alcătuirea intrinsecă a conexiunilor cortico-corticale și de asemenea în conexiunile lor cu receptorii, sistemul limbic, structurile striato-talamice și visceromotorii din alte părți ale creierului. Aceste circuite par să prezinte o diferență între funcțiile senzoriale și visceromotorii din OMPFC (Öngür și Price, 2000).

1.1.1 Citoarhitectura cortexului prefrontal orbital și medial

Începând cu datele clasice de la începutul secolului, cercetătorii au descoperit un număr de câmpuri corticale diferite în OMPFC la primate și la multe alte specii (Brodmann, 1909 ; Rose și Woolsey, 1948). Deși cortexul prefrontal prezintă deosebiri considerabile de la o specie la alta, s-au identificat și similarități în ceea ce privește poziția și conexiunile ariilor orbitale și mediale care indică faptul că OMPFC este relativ asemănător (Uylings și Van Eden, 1990 ; Petrides și Pandya, 1994).

Studiile comparative de citoarhitectonică a cortexului prefrontal permit o extensie a corelației dintre diferite specii de animale până la oameni unde există puține date experimentale. Acestea au o mare importanță pentru studiile neuroimagingice la om, unde analiza anatomiei și fiziologiei zonelor creierului este esențială pentru interpretarea datelor.

La șobolan, cea mai importantă trăsătură citoarhitectonică a cortexului prefrontal este alcătuirea acestuia exclusiv din zone corticale agranulare. Brodmann nu a utilizat termenul de "cortex prefrontal", dar la primate și carnivore el definește cortexul granular anterior pentru activitatea motorie ca "regiune frontală" (Brodmann, 1909). Regiunea cingulată definită de el, include regiunile anterioare din cortexul prefrontal medial dar și numeroase regiuni caudale. Brodmann consideră că la rozătoare nu există un cortex prefrontal propriu-zis, deoarece le lipsește cortexul granular rostral, deși acestea prezintă o regiune cingulată anterioară granulară. Rose și Woolsey (1948) au propus ca zonele echivalente să fie recunoscute pe baza unor conexiuni asemănătoare și au stabilit că, cortexul orbitofrontal de la iepuri și pisici era asemănător cu cel al primatelor, datorită legăturilor cu nucleul talamic mediodorsal (MD).

Deoarece ei foloseau metode retrograde de distrugere celulară, pentru a defini legăturile, considerau această regiune ca fiind separată de cortexul cingulat anterior, care era conectat cu nucleul talamic

anteromedial (Rose și Woolsey, 1948b) .

Studii mult mai recente, au arătat că nucleul talamic mediodorsal (MD) este conectat în ambele sensuri cu toate părțile OMPFC atât la șobolan cât și la maimuță (Fig.25), incluzând atât regiunea cingulată orbitală și medială cât și aria prefrontală dorsolaterală (Krettek și Price, 1977; Goldman-Rakic et al., 1985; Groenewegen, 1988; Giguere și Goldman-Rakic, 1988; Uylings și Van Eden, 1990; Ray și Price, 1992, 1993).

Cortexul prefrontal include întregul cortex dorsolateral, orbital și medial al lobului frontal, anterior cortexului motor precentral. În ciuda importanței acestui criteriu, problema ridicată de Brodmann nu a fost complet elucidată. Absența zonei granulare în cortexul prefrontal al șobolanului, face dificilă stabilirea ariei omoloage cu cortexul prefrontal dorsolateral al primatelor (DLPFC) sau cortexul polar frontal. O analiză similară a fost realizată de Preuss (1955).

Deși Brodmann nu a inclus o hartă a șobolanului în monografia sa despre cortexul cerebral, a indicat pe hartă cortexul unei varietăți de alte animale, precum veverița și ariciul (Brodmann, 1909; Garey, 1994).

Pe baza hărților, pe structura celulară și stratificarea cortexului, cortexul prefrontal medial poate fi împărțit în: arii infralimbice, prelimbice, cortex cingulat anterior dorsal și ventral și arii corticale precentrale (Fig.1 A,B) (Krettek și Price, 1977; Ray și Price, 1992).

Cercetători recentți (Zilles, 1995; Paxinos și Watson, 1997), au utilizat termenul de arie frontală 1 (Fr1) în loc de aria medială precentrală (PrCM) și au redenumit ariile cingulate anterioare, ventrală și dorsală, cu ariile Cg1 și Cg2, iar aria prelimbică (PL) cu aria Cg3, o porțiune din cortexul cingulat anterior (Fig.1 C). Această diferență este aproape de terminologia existentă, iar cei mai mulți cercetători sunt de acord cu aceste limite ale cortexului prefrontal.

Polul frontal al emisferelor cerebrale la șobolan nu a fost studiat în amănunțime, dar pare diferit de multe arii caudale, fiind divizat în arii frontale laterale și mediale (Ray și Price, 1992).

Cortexul orbital la șobolan, este situat în partea dorsală a sulcului rinal rostral și poate fi subdivizat în arii mediale, ventrolaterale, laterale, dorsolaterale și orbitale. Partea caudală a acestor arii și partea dorsală a sulcului rinal este ocupat de aria insulară agranulară dorsală și ventrală (Krettek și Price, 1977; Ray și Price, 1992). Fiecare arie prezintă legături distincte cu alte arii corticale, talamusul, corpul striat, amigdala, hipotalamusul și substanța cenușie perapeductală (Krettek și Price, 1977; Groenewegen, 1988, Sesack și colab., 1989, Allen și colab., 1991; Ray și Price, 1992; Hurley și colab., 1991).

1.1.2 Conexiunile cortexului orbital și medial prefrontal

Cortexul orbital și medial prefrontal (OMPFC) au conexiuni extinse cu alte părți ale creierului, incluzând nucleul talamic dorsomedial (Fig. 3, 25), câteva sisteme sau arii senzoriale, aproape cu toate structurile limbice, cu nucleul accumbens din striatumul ventromedian, cu hipotalamusul și trunchiul cerebral. În plus, există conexiuni cortico-corticale intrinseci, care sunt suficient de bine structurate și care definesc rețele distincte în interiorul OMPFC.

1.1.2.1 Conexiuni cortico-corticale intrinseci

Conexiunile cortico-corticale intrinseci ale cortexului orbital și medial prefrontal (OMPFC), au fost studiate într-un număr de experimente cu mici injecții, efectuate anterograd sau retrograd pe traseul axonilor, care delimitau o singură zonă arhitectonică (Carmichael și Price, 1996). Aceste analize au indicat faptul că ariile cortexului orbital și medial prefrontal (OMPFC), pot fi împărțite în două grupuri de rețele: una limitată la nivelul cortexului orbital și cealaltă implicând cortexul medial și alte arii orbitale.

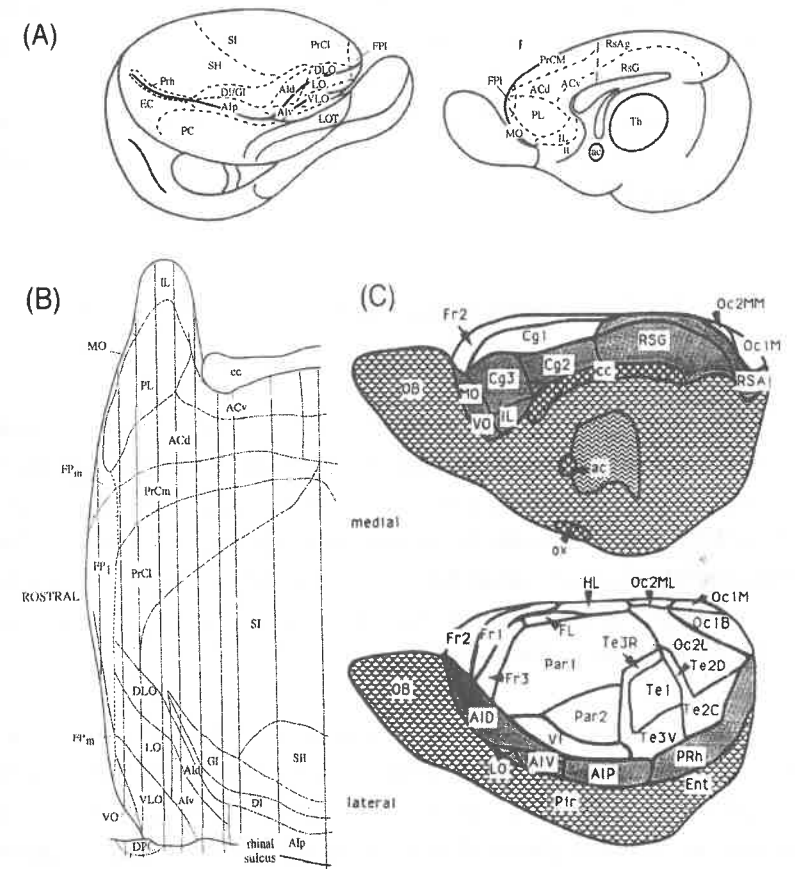


Figura 1

Harta arhitectonică a cortexului prefrontal la șobolan

A. Harta cortexului prefrontal și orbitofrontal la șobolan după Krettek și Price 1977 ; B. Harta jumătății rostrale a creierului la șobolan după Ray și Price 1992 ; sus este fața medială și corpul calos, la mijloc este cortexul dorsolateral iar jos este cortexul ventrolateral terminându-se cu sulcul rinal ; C. Harta recentă a suprafeței mediale și laterale a cortexului la șobolan după Zilles și Wree 1995. Ariile sunt similare cu cele din celelalte două hărți dar multe denumiri au fost schimbate ; (Öngür și Price, 2000).

Deși cele două rețele sunt clar diferite, un număr de legături permit comunicarea între ele. De exemplu, zonele rețelelor mediane 14r, 14c și 14o au legături cu zone ale rețelei orbitale.

Așadar, rețeaua orbitală senzorio-receptivă este în legătură cu rețeaua mediană visceromotorie, asigurând o bază pentru legăturile senzorio-motorii.

1.1.2.2 Conexiunile cortexului prefrontal cu sistemul limbic

Pe lângă faptul că primește impulsuri senzoriale procesate, OMPFC este strâns legat de zonele limbice ale creierului (Fig. 2). La șobolani și pisici, la fel ca la maimuțe, cortexul orbital și medial prefrontal (OMPFC), are conexiuni în ambele sensuri cu nucleii amigdalieni bazolaterali, accesori, subiculum, cortexul entorinal și peririnal (Krettek și Price, 1977; Swanson, 1981; Ray și Price, 1992; Barabas și Blatt, 1995; Carmichael și Price, 1995b).

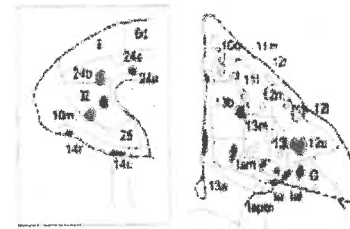
La maimuțe, aceste conexiuni nu sunt selective nici pentru rețeaua medială nici pentru cea orbitală. Proiecțiile spre nucleii amigdalieni bazali, sunt împărțite între cele două rețele într-un mod organizat. Rețeaua mediană este în primul rând conectată cu partea ventrolaterală a nucleilor bazali, în timp ce ariile din rețeaua orbitală sunt conectate cu partea ventromedială a nucleilor bazali.

Cortexurile entorinal, peririnal și temporal au proiecții extinse, în special în cortexul orbital. Proiecția de pe subiculum, apare în primul rând de pe subiculumul rostral, în regiunea de graniță dintre subiculum și CA1. Fibrele se termină în zonele asociate cu rețeaua mediană prefrontală, mai exact în partea caudală a peretelui median și partea mediană a cortexului orbital (Barbas și Blatt, 1995, Carmichael și Price, 1995b).

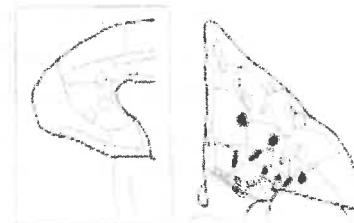
Proiecții din subiculum



Proiecții din amigdală



Proiecții din cortexul peririnal



Proiecții din cortexul entorinal



Figura 2

Distribuția sumară a proiecțiilor din cortexul uman prefrontal orbital și medial (în cadru) spre patru structuri limbice (modificată de Carmichael și Price în 1995)

Conturul proiecțiilor de pe fața orbitală și medială a cortexului la primat, indică punctele de injectare retrogradă cu substanțe trasoare în axoni. Contururile înnegrite indică injecții care produc marcarea retrogradă a neuronilor ce provin din patru structuri limbice. Contururile hașurate indică o marcarea mai slabă a neuronilor. În cadru este reprezentată fața medială a cortexului uman. Asterixul de pe fața medială, indică proiecția subiculumului din alte studii deși injectarea nu este aceeași ca în studiile efectuate de Carmichael și Price în 1995. (Öngür și Price, 2000)

1.1.2.3 Conexiunile cu talamusul și striatumul (corpii striați)

Studiile proiecțiilor dinspre striatum în cortexul orbital și medial prefrontal, arată regiuni distincte ale cortexului prefrontal conectate cu porțiuni ale striatumului ventromedial (**Fig.3**).

La șobolani, cortexul orbital și medial prefrontal proiectează în întregime în partea ventromedială a striatumului, incluzând nucleul accumbens, partea medială a nucleului caudat și partea ventrală a putamenului (Philipson și Griffiths, 1985 ; Berendse și colab., 1992 ; Brog și colab., 1993). În cortexul orbital și medial prefrontal, diferite arii proiectează diferit în regiunile striatale, de exemplu, aria infralimbică proiectează puternic în nucleul accumbens, în timp ce aria prelimbică proiectează în partea centrală a nucleului accumbens și în partea medială a nucleului caudat. Ariile laterale, ca și cortexul insular agranular, proiectează spre partea ventrolaterală a striatumului, incluzând putamenul ventral.

1.1.2.4 Conexiunile cu hipotalamusul și trunchiul cerebral

A fost recunoscut încă din ultimile decenii ale secolului al XIX lea că, cortexul cerebral are o influență asupra funcției viscerale și asupra sistemului nervos vegetativ mai ales.

Un număr mare de studii au descris controlul cortical asupra sistemului cardio-vascular, digestiv și respirator la maimuțe, câini, pisici și soareci. A fost demonstrat că o regiune din cortexul cerebral, incluzând girusul cingulat anterior, peretele medial ventral din jurul corpului calos, suprafața orbitală posterioară și insula agranulară a cortexului temporal afectează o largă varietate de sisteme psihologice aflate sub control vegetativ (Kaada, 1960).

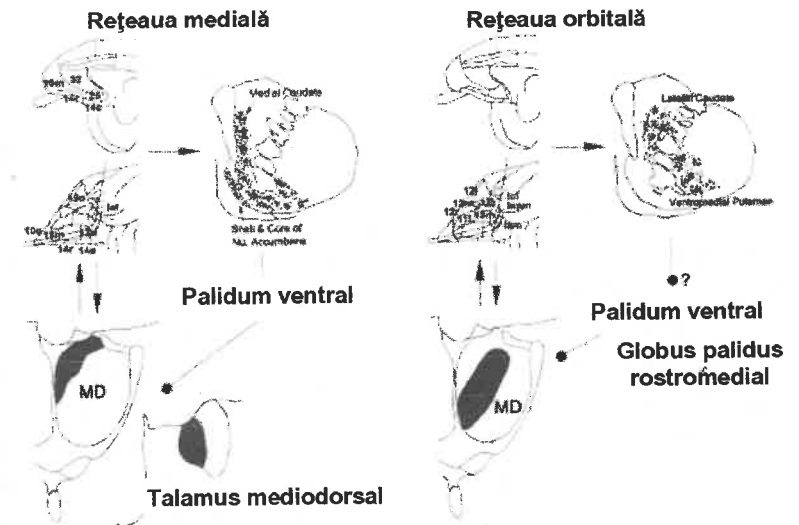


Figura 3

Conexiunile sumare ale cortexului prefrontal orbital și medial cu striatumul (An și colab., 1997 ; A.Ferry, D.Ongur, X.J.L.Price) și cu nucleul mediodorsal talamic (Ray și Price, 1993)

Circuitul medial proiectează inițial în striatumul ventromedial, incluzând nucleul caudat median, nucleul accumbens și partea ventrală a putamenului, fiind interconectat cu cea mai mare parte a nucleilor talamici dorsomediali. Regiunea talamică și striatală este conectată prin pallidumul ventral deși proiecțiile palidale în striatumul central nu au fost demonstrate în detaliu. (Öngür și Price, 2000)

Principalele structuri vegetative care primesc fibre de la cortexul orbital și medial prefrontal (OMPFC), sunt hipotalamusul și substanța cenușie periapeductală (Hardy și Holmes, 1988 ; Cecheto și Chen, 1990) deși la șobolani apar și proiecții corticale spre structurile caudale ale trunchiului cerebral (Terreberry și Neafsey, 1987; Neafsey, 1990; Hurley și colab., 1990).

1.1.2.5 Conexiuni senzorio-motorii între cortexul orbital și medial

În studiile sale psihologice, cu date anatomice la șobolan, Neafsey (1990) a propus ca ariile prefrontale să fie împărțite în arii viscerale senzoriale pe suprafața orbitală (ventrolaterală) și arii visceromotorii pe fața medială. Acestea sunt situate pe oricare dintre părțile dorsale ale zonei somatice senzoriale sau motorie .

Acest concept este utilizat în interpretarea datelor anatomice în cortexul de maimuță, intrările senzoriale în OMPFC, ating în mare parte rețeaua orbitală în timp ce ieșirile subcorticeale spre structurile visceromotorii pleacă din rețeaua medială. Este important de notat că, dacă cele două rețele sunt distincte, există un număr de puncte de interacțiune prin care informația senzorială poate fi transferată de la rețeaua orbitală la cea mediană. Multe dintre aceste căi trec prin arii din colțul ventromedian al lobului frontal, în special ariile 13a, 14r, 14c și 11m (Öngür și Price, 2000).

Fuster a propus un sistem de transfer senzorio-motor similar prin cortexul prefrontal dorsolateral (Fuster, 1997). În această schemă, informațiile senzoriale provenite din ariile de asociație temporale și parietale, converg spre cortexul prefrontal dorsolateral. Acesta produce comportamente bazate pe intrările senzoriale prin intermediul ariilor motorii și premotorii. Diferența între cortexul prefrontal dorsolateral și cortexul prefrontal orbital și medial constă în aceea că, acesta din urmă are ieșirea primară spre controlul visceromotor. Se pare că acest sistem are un rol major în controlul comportamentului.

1.1.3 Funcții ale cortexului orbital și medial prefrontal

1.1.3.1 Rolul cortexului prefrontal în controlul comportamentului

Studiile comportamentale sugerează faptul că, pe lângă activitatea visceromotorie, cortexul prefrontal orbital și medial participă și la controlul comportamentului afectiv.

Cele două funcții sunt strâns legate. Studiile efectuate pe maimuțe cu leziuni ale cortexului prefrontal orbital și medial au arătat preferințe alimentare anormale (Ursin și colab., 1969; Butter și colab., 1969; Baylis și Gaffan, 1991) precum și reacții agresive și aversive anormale la stimuli nocivi (Butter și Snyder, 1972).

Multe dintre efectele comportamentale, produse prin leziuni ale cortexului prefrontal orbital și medial, sunt foarte asemănătoare cu cele produse prin leziunea amigdalei, indicând astfel că cele două structuri sunt implicate în circuite ce controlează emoțiile și comportamentul social (Kling, 1972).

De exemplu, într-o aranjare liberă a animalelor cu leziuni ale cortexului prefrontal, la fel ca și în leziunile amigdalei, acestea își pierd poziția în ierarhia socială, se retrag din grup și mor izolate (Myers și colab., 1973).

Nauta susține că scoarța prefrontală este informată despre stimulii senzoriali, ce ajung de la nivelul organelor receptoare, iar aceste informații sunt apoi utilizate pentru a obține cele mai bune răspunsuri pentru organism (Nauta, 1971). Nauta a explicat că intrările viscerosenzitive și ieșirile visceromotorii sunt foarte importante, deoarece ele dau informații despre starea mediului intern, generând reacții adecvate ale organismului atunci când acest echilibru este afectat. Aceste reacții sunt apoi reluate de către cortexul prefrontal ca noi informații despre starea organismului, închizându-se un circuit de tip feed-back, în care cortexul prefrontal monitorizează constant starea

organismului.

Bazându-se pe această idee, Nauta sugerează că animalele cu leziuni ale cortexului prefrontal manifestă o "agnozie interoceptivă" și incapacitatea de a reacționa la opțiuni comportamentale contrastante. Atunci când organismul este privat de "indicii de orientare" care în mod normal determină cel mai adecvat comportament, această agnozie conduce la o varietate de deficite emoționale, sociale și cognitive.

1.1.3.2 Rolul cortexului prefrontal în învățare și memorie

Rolul cortexului prefrontal în învățare și memorie, a fost studiat în principal la maimuțe din genul *Maccacus*, prin leziuni efectuate la nivelul cortexului orbitofrontal, când s-a constatat o reducere a performanțelor de învățare și memorare a stimulilor care produc recompensă sau nu produc recompensă și care alterează în special comportamentul atunci când se modifică tipul de stimuli de întărire (Rolls, 2000).

Astfel, maimuțele pot răspunde și atunci când stimulii sunt diferiți sau nu aduc o recompensă. De exemplu, maimuțele cu leziuni ale cortexului orbitofrontal au performanțe scăzute în sarcina de a începe sau nu începe o acțiune și astfel ele pot sau nu începe efectuarea unui exercițiu (Iversen și Mishkin, 1970).

În sarcina de răsturnare a unui obiect, în care animalele răspund prin răsturnarea obiectului, această activitate fiind însoțită de o recompensă prin hrană, s-a constatat că în urma leziunilor, maimuțele continuau să răspundă, chiar dacă răspunsul lor nu mai era însoțit de recompensă (Butter, 1969; Jones și Mishkin, 1972).

Există câteva evidențe în ceea ce privește disocierea funcțiilor în cadrul cortexului orbitofrontal, în care leziunile convexității inferioare a lobului frontal produc începerea sau neînceperea acțiunii precum și

deficite în răsturnarea obiectelor, în timp ce leziunile cortexului orbitofrontal caudal, aria 13, produce dispariția deficitului (Rosenkilde, 1979).

Leziunile produse mult mai lateral, în partea inferioară a convexității lobului frontal, pot influența memoria de lucru (working memory - în care imaginile obiectelor trebuie să fie reamintite pentru o scurtă perioadă de timp), sarcinile de potrivire întârziată cu modelul sau de potrivire întârziată cu alt model (Passingham, 1975; Mishkin și Manning, 1978; Kowalska și colab., 1991). Neuronii din această regiune pot ajuta la implementarea memoriei vizuale de scurtă durată, prin menținerea reprezentării active pe perioada întârzierii (Rosenkilde și colab., 1981; Wilson și colab., 1993) sau prin utilizarea unor proprietăți atractive în rețelele de autoasociere (Rolls și Treves, 1998; Renart și colab., 1999). Nu este încă foarte clar, dacă aria convexă inferioară este implicată în mod specific în memoria de scurtă durată a obiectelor dar, oricum, și partea medială a cortexului frontal poate contribui la această funcție (Kowalska și colab., 1991). Trebuie menționat faptul că sistemul memoriei vizuale de scurtă durată a obiectelor (care primește intrări din ariile corticale vizuale ale lobului temporal, unde sunt reprezentate obiectele), este diferit de sistemul memoriei de scurtă durată din partea dorsolaterală a cortexului prefrontal, acesta fiind conectat cu cortexul parietal și operează, probabil, prin utilizarea proprietăților atractive ale obiectelor din circuitele de autoasociere în maniera deja descrisă (Rolls și Treves, 1998).

Leziunile cortexului orbitofrontal la maimuțe, produce de asemenea și schimbări emoționale (la oameni, scăderea agresivității la stimuli periculoși, cum ar fi un șarpe) și reducerea tendinței de a respinge un anumit tip de aliment, cum ar fi carnea (Butter și colab., 1969, 1970; Butter și Snyder, 1972) sau manifestă preferințe identice pentru alimente diferite (Baylis și Gaffan, 1991).

La oameni, euforia, iresponsabilitatea și lipsa afectului, pot fi consecința leziunilor frontale (Damasio, 1994; Kolb și Winshaw, 1996; Rolls, 1999a), sau numai a cortexului orbitofrontal (Rolls și colab., 1994; Hornak și colab., 1996).

1.2 FORMAȚIUNEA HIPOCAMPICĂ

În ultima perioadă, atenția este concentrată asupra rolului formațiunii hipocampice de la mamifere în învățare și memorie.

Ideea că hipocampul este implicat în învățare și memorie nu este nouă. Studiile neuropsihologice au performat prin demonstrarea faptului că pacienții cu hipocampectomie suferă de amnezie anterogradă, ceea ce ilustrează rolul lobului medial temporal (incluzând hipocampul) în memorie (Scoville și Milner, 1957). Numeroase studii efectuate la animale și om au confirmat ipoteza că hipocampul este implicat în funcțiile de memorizare (Eichenbaum și colab., 1992).

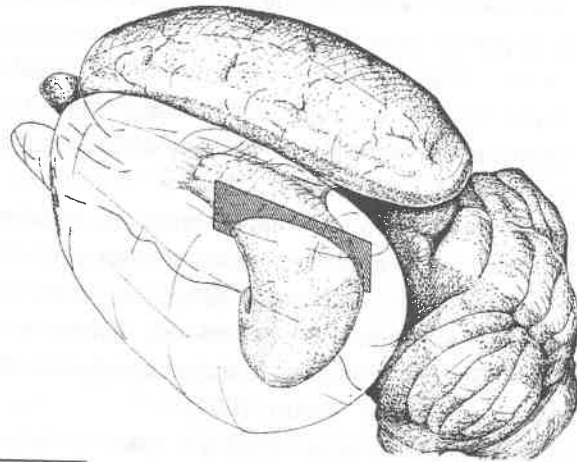


Figura 4

Reprezentarea hipocampului la șobolan, văzut prin emisfera stângă

Planul indică orientarea secțiunii sagitale prin hipocamp.

Termenul de formațiune hipocampică include șase subregiuni: girusul dințat, hipocampul propriu-zis, presubiculum, subiculum, parasubiculum și cortexul entorinal (Amaral și Witter, 1989; Amaral și Witter, 1995).

Hipocampul este o structură de forma literei C (Fig.4) care prezintă o structură caracteristică stratificată. La șobolan, hipocampul propriu-zis cuprinde trei părți : CA1, CA2 și CA3. La om, există patru părți: CA1, CA2, CA3 și CA4. Literele CA provin din limba latină, care indică cuvintele *cornu ammonis*.

Ramon y Cajal (1893) împarte hipocampul în două componente: girusul dințat și cornul lui Amon, iar cornul lui Amon este subîmpărțit într-o regiune superioară și o regiune inferioară (Fig. 5). Această terminologie este înlocuită de cea introdusă de Lorente de Nó (1934), care împarte hipocampul în girusul dințat și trei subregiuni (CA1 în regiunea superioară iar CA2, CA3 în regiunea inferioară).

1.2.1 Anatomia formațiunii hipocampice

1.2.1.1 Girusul dințat

Girusul dințat este alcătuit din trei straturi: stratul molecular, stratul celulelor granulare și zona polimorfică (Fig.6). Celulele principale din girusul dințat sunt celulele granulare, a căror arborizații dendritice converg spre stratul molecular. Hilul sau zona polimorfică a girusului dințat, este localizat sub stratul granular și mărginit de CA3. Cele mai abundente celule din această zonă sunt celulele în coșuleț și celulele muscinoase. De altfel, multe alte tipuri de neuroni intercalari sunt prezenți în girusul dințat și hil, care proiectează în principal în stratul corpiilor neuronali ai celulelor în coșuleț. Celulele granulare din girusul dințat, sunt considerate prima stație din *bucla trisinaptică* (Fig. 7).

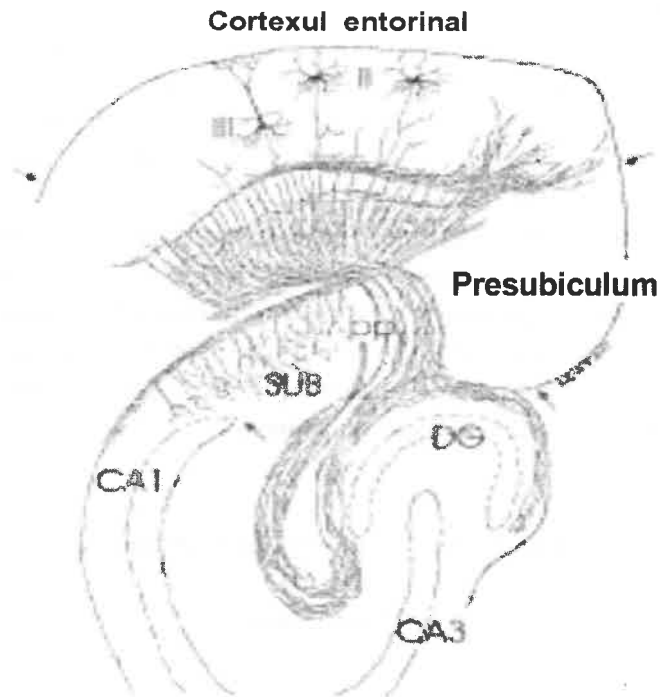


Figura 5

Secțiune sagitală prin hipocamp

Evidențierea principalelor regiuni ale formațiunii hipocampice (după Ramon y Cajal). Circuitul perforant (pp) pornește din straturile neuronilor piramidali II și III ale cortexului entorinal, străbătând subiculumul (SUB). Axonii stratului II se termină în exteriorul celei de-a doua treimi a stratului molecular din girusul dințat (DG), pe când axonii neuronilor din stratul III proiectează spre *stratum lacunosum-moleculare* a regiunilor CA3, CA1 și în exteriorul stratului molecular din subiculum. Săgețile indică limitele regiunilor hipocampului modificate după Lorente de Nó, 1934.

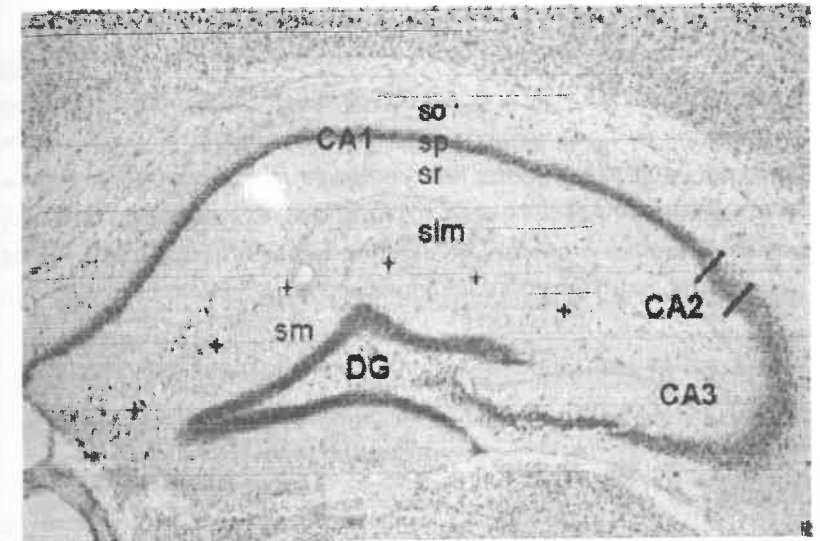


Figura 6

Secțiune frontală prin hipocamp cu evidențierea straturilor neuronale prin colorație Nissl

Abrevieri : so – stratum oriens; sp – stratul neuronilor piramidali; sr – stratum radiatum; slm – stratul molecular lacunar; sm – stratul molecular mijlociu (Amaral și Witter, 1985, 1989)

Conexiuni ale girusului dințat cu cortexul entorinal

Sursa majoră a proiecțiilor în girusul dințat își au originea în stratul neuronal II al cortexului entorinal (Steward și Scoville, 1976). Proiecțiile cortexului entorinal însumează aproximativ 90% din sinapsele situate în exteriorul celor 2/3 aparținând stratului molecular (Steward, 1976; Steward și Vinsant, 1983).

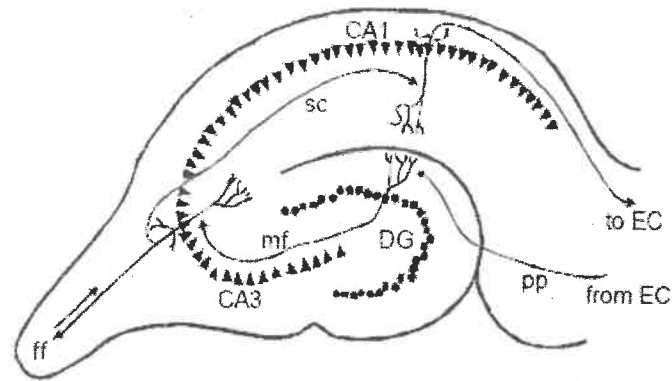


Figura 7

Bucula trisinaptică de la nivelul hipocampului

1. Circuitul perforant (pp) – conectează cortexul parahipocampic cu neuronii granulari din girusul dințat
2. Fibrele musculoase (mf) – conectează celulele granulare din girusul dințat cu neuronii piramidali din CA3
3. Circuitul Schaffer (sc) – conectează neuronii piramidali din CA3 prin colaterale axonice cu neuronii piramidali din CA1 (Amaral și Witter, 1995)

Trebuie menționat că aceste conexiuni sunt realizate între dendritele celulelor granulare și dendritele neuronilor intercalari pozitivi la parvalbumină (Nitsch și Froster, 1993). Substanța perforantă este organizată topografic la fel ca și proiecțiile cortexului entorinal lateral spre marginea stratului molecular, chiar dacă proiecțiile cortexului entorinal medial se îndreaptă spre mijlocul stratului molecular (Hjorth-Simonsen și Jeune, 1972; Wiss, 1981) iar aceste proiecții se orientează bilateral la șobolan (10% ipsilateral; Goldowitz și colab, 1975; Steward și Scoville, 1976).

Celulele granulare din girusul dințat primesc de asemenea, intrări din neuronii hilului contralateral (proiecții comisurale) și ipsilateral (proiecții de asociație). Proiecțiile comisurale și de asociație, se opresc în interiorul primei treimi din stratul molecular și nu se suprapun cu aferențele entorinale din celelalte două treimi ale stratului molecular (Gottlieb și Cowan, 1973; Deller și colab., 1995). Această treime din interiorul stratului molecular primește și importante aferențe dinspre nucleii supramamilarai ai hipotalamusului (Wiss și colab., 1979).

Conexiuni ale girusului dințat cu septumul și nucleii benzii diagonale Broca

O altă sursă extrinsecă spre girusul dințat, își are originea în septum și nucleii benzii diagonale a lui Broca. Aceste arii trimit axoni colinergici sau GABA-ergici spre girusul dințat cu o relativă densitate spre exteriorul celor două treimi ale stratului molecular și hil și densitate mai scăzută în ariile situate deasupra și dedesubtul stratului celulelor granulare (Kohler și colab., 1984; Freund și Antal, 1988; Dutar și colab., 1955). Cu excepția unor mici proiecții încrucișate, proiecțiile septale sunt în primul rând ipsilaterale (Segal și Landis, 1974; Peterson, 1989).

Alte intrări în girusul dințat, își au originea în nucleii trunchiului cerebral: nucleii rafeului, *locus coeruleus* și neuroni intercalari locali (Segal și Landis, 1974; Azmitia și Segal, 1978).

1.2.1.2 Hipocampus propriu-zis

Axonii celulelor granulare (fibrele muscinoase), părăsesc regiunea hilului și sinapsează cu dendritele proximale ale celulelor piramidale CA3, aceasta reprezentând a doua stație din *bucla trisinaptică*. De remarcat faptul că fibrele muscinoase se termină în principal pe celulele în coșuleț și celulele muscinoase din zona hilului.

Dendritele bazale ale celulelor piramidale CA1, CA2 și CA3 se ramifică în *stratum oriens*, situat deasupra stratului celulelor piramidale, în timp ce dendritele apicale sunt situate sub stratul celulelor piramidale. Aria unde se ramifică dendritele apicale, prin ramificații scurte se numește *stratum radiatum*, iar ramificațiile dendritice apicale se extind și în *stratum lacunosum - moleculare*.

În CA3 există un strat adițional, numit *stratum lucidum*, situat între stratul celulelor piramidale și *stratum radiatum*, în care se termină fibrele muscinoase. Axonii celulelor piramidale proiectează dens în CA1, așa cum a descris pentru prima dată Schaffer (1892), iar acestea formează și o densă arborizație dendritică în CA3. Proiecția în CA1, reprezintă cea de-a treia stație din *bucla trisinaptică*. Proiecțiile neuronilor piramidali din CA3 în CA1 este bilaterală și inervează în special *stratum radiatum* și dendritele bazale din *stratum oriens*. Intrările ipsilaterale se referă la colateralele Schaffer, iar cele încrucișate se referă la proiecțiile comisurale. Cele mai importante ieșiri din CA1 sunt spre subiculum, dar există și axoni care se opresc în cortexul entorinal și cortexul prefrontal (Amaral și Witter, 1989; Van Groen și Wiss, 1990). Colateralele locale (care interacționează excitator între celulele piramidale CA1), sunt extrem de subțiri (Lorente de Nó, 1934; Amaral și Witter, 1989; Van Groen și Wiss, 1990; Amaral și colab., 1991).

Numeroși neuroni intercalari sunt prezenți în CA3, CA2 și CA1 (Freund și Buzsaki, 1996), aceștia proiectând în principal în stratul corpilor neuronali ai celulelor în coșuleț.

În câmpurile CA există și neuroni inhibitori, care controlează diferite intrări excitatorii, în timp ce dendritele lor sunt limitate la unul din substraturi: *stratum oriens* sau *stratum lacunosum - moleculare*.

Conexiuni ale hipocampusului propriu-zis cu cortexul entorinal

Cea mai mare parte a intrărilor în hipocampus propriu-zis, provin din cortexul entorinal, septumul medial, nucleii benzii diagonale a lui Broca (NDBB), nucleii *reuniens* hipotalamici și câțiva nuclei ai trunchiului cerebral (Wiss și colab., 1979).

Intrările ce provin din cortexul entorinal sunt glutamat - ergice (Nadler și colab., 1976; White și colab., 1977; Colbert și Levy, 1992).

La șobolan, *stratum lacunosum - moleculare* din CA1, primește intrări entorinale, cu originea în stratul III de celule piramidale (Steward și Scoville, 1976), în timp ce *stratum lacunosum - moleculare* din CA3 este inervat de stratul II al celulelor stelate din cortexul entorinal (Steward și Scoville, 1976; Tamamaki și Nojyo, 1993).

Aferențele colinergice și GABA - ergice din septumul medial și nucleii benzii diagonale a lui Broca, se termină predominant în *stratum oriens* și *stratum radiatum* din CA1 și CA3 (Kohler și colab., 1984; Nyakas și colab., 1987; Freund și Antal, 1988). Oricum, axonii GABA - ergici inervează predominant neuronii intercalari din hipocampus.

CA1 primește o proiecție excitatorie densă din *stratum lacunosum-moleculare* aparținând nucleilor *reuniens* hipotalamici (Wouterlood și colab., 1990; Dolleman-van der Weel și Witter, 1996).

Hilul (situat sub stratul celulelor granulare), precum și arilele CA1 și CA 3 (*stratum lacunosum-moleculare*), primesc o puternică

intrare serotonergică de la nucleii dorsali și mediali ai rafeului (Moore și Halaris, 1975). De asemenea, o densă proiecție noradrenergică cu originea în *locus coeruleus* inervează hilul și *stratum lucidum* din CA3, unde se termină fibrele muscinoase și mai puțin *stratum lacunosum-moleculare* din CA1 și CA3 (Jones și Moore, 1977).

Cele mai importante ieșiri ale hipocampului (din regiunea CA1), sunt spre subiculum și cortexul entorinal dar și spre alte arii ale cortexului limbic, septumul lateral, nucleii accumbens și bulbul olfactiv (Van Groen și Wyss, 1990).

1.2.1.3 Subiculumul

Axonii celulelor piramidale din CA1, sinapsează cu dendritele celulelor piramidale subiculare, care ar reprezenta "a patra" stație din *bucla trisinaptică*. La fel ca și celulele piramidale din CA3 și CA1, celulele piramidale din subiculum nu sunt aranjate într-un singur strat, fiind mult mai dispersate și prezentând diferențe între straturile neuronale superficiale și profunde. Dendritele apicale ale celulelor piramidale din subiculum se ramifică în stratul molecular. Din stratul profund, neuronii proiectează predominant în nucleii anteriori ai talamusului iar neuronii localizați cel mai superficial, proiectează spre corpii mamilari, septum, nucleul accumbens și cortexul prefrontal (O'Mara și colab., 2001). De asemenea, o proiecție substanțială, este spre stratul profund al cortexului medial caudal entorinal (Van Groen și colab., 1987).

1.2.1.4 Cortexul entorinal

Pentru o lungă perioadă de timp, s-a crezut că, cortexul entorinal este legat în primul rând de funcțiile olfactive, fiind considerat o parte a rinencefalului, pentru ca mult mai recent să fie demonstrat

implicațiile acestuia în emoții și procesele cognitive (Squire, 1992).

A fost evidențiat faptul că acesta primește importante proiecții de la bulbii olfactivi și cortexul cerebral.

În urma a numeroase studii efectuate la multe specii de animale (O'Keefe și Nadel 1978; Squire, 1992; Jarrard, 1993), s-a demonstrat contribuția importantă a cortexului entorinal în învățare și memorie împreună cu hipocampul. Acest rol a fost foarte studiat în special la șobolani și maimuțe (Zola și Squire, 1990; Hagan și colab., 1992; Jaffard și Meunier, 1993; Hölscher și Schmidt, 1994; Pouzet și colab., 1999).

Nomenclatura utilizată pentru cortexul entorinal se bazează pe descrierile clasice ale acestei regiuni (Blackstad, 1956; Krieg, 1946a,b).

Cortexul entorinal este împărțit în două arii: aria entorinală laterală (LEA) și aria entorinală medială (MEA), (Fig 8).

Aria entorinală laterală (LEA), are o formă aproximativ triunghiulară, fiind mărginită dorsal de cortexul peririnal și postrinal iar rostral de cortexul piriform și periamigdaloid. La nivel caudal, este mărginită de aria entorinală medială. Aria entorinală medială (MEA), este interpusă între cortexul postrinal și partea caudală a ariei entorinale laterale. Aceasta cuprinde o porțiune importantă din polul caudal al învelișului cortical, fiind mărginită medial de parasubiculum (Dolorfo și Amaral, 1993).

Funcțional, cortexul entorinal reprezintă o poartă de intrare pentru formația hipocampică deoarece ieșirile entorinale care se realizează prin calea perforantă, reprezintă o sursă majoră de intrări corticale spre hipocamp.

Împreună cu subiculum, cortexul entorinal reprezintă o importantă ieșire a hipocampului (Witter și colab., 1989a).

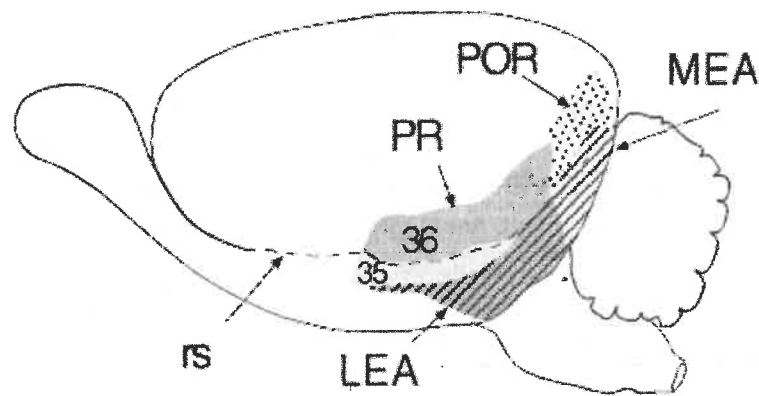


Figura 8

Topografia regiunilor cortexului peririnal, postrinal și entorinal la șobolan

Abrevieri: PR – cortex peririnal (arile 35, 36); POR – cortex postrinal ; LEA – cortex entorinal lateral; MEA – cortex entorinal medial; rs – sulcul rinal ; (Rebecca Burwell, 1998)

Ramon y Cajal a fost primul care a descris cu claritate fibrele ce pornesc din aria entorinală spre girusul dințat și hipocampus propriu-zis (Ramon y Cajal, 1901).

Această descriere este confirmată de studiile efectuate de Lorente de Nó în 1934. Utilizând metoda de colorare Golgi, el a realizat o descriere detaliată a tipurilor de neuroni, care sunt prezenți în cortexul entorinal. Astfel, neuronii care au intrări în hipocampus, își au originea în principal în straturile II și III, cei mai mulți neuroni din stratul al II-lea, fiind celule piramidale modificate sau celule stelate, în timp ce stratul al III-lea, este format din neuroni piramidali mici.

Straturile profunde ale cortexului entorinal (V, VI), conțin neuroni piramidali ceva mai mari iar cei din stratul VI sunt mai mici decât cei din stratul V. Neuronii din aceste straturi nu proiectează în hipocampus ci în talamus și respectiv, în cortexul cerebral.

Studiile electrofiziologice au demonstrat că, axonii din calea perforantă constituie un puternic circuit excitator spre hipocampus propriu-zis (Green și Adey, 1956; Andersen și colab., 1966).

Mult mai recent, prin metode de marcarea efectuate la numeroase specii, s-a confirmat existența proiecțiilor din straturile superficiale ale cortexului entorinal spre girusul dințat și hipocampus propriu-zis (Van Hoesen și Pandya, 1975; Steward și Scoville, 1976; Wyss, 1981; Witter și Groenewegen, 1984; Witter și Amaral, 1991; Dolorfo și Amaral, 1998b).

La șobolani, stratul celular II al cortexului entorinal, proiectează în principal în girusul dințat, iar stratul III, proiectează predominant în CA1 și subiculum, aceste proiecții fiind bilaterale (Steward și Scoville, 1976). Trebuie evidențiat faptul că, axonii proveniți din aria entorinală laterală, se opresc în treimea externă a stratului molecular din girusul dințat, în timp ce axonii din aria entorinală medială se găsesc în mijlocul stratului molecular (Steward și Scoville, 1976; Wyss, 1981). În plus, cortexul entorinal inervează întreaga formație hipocampică, girusul dințat, CA3, CA2, CA1 și subiculum (Ruth și colab., 1982, 1988; Witter și colab., 1989; Dolorfo și Amaral, 1998; Van Groen și colab., 2002).

Conexiuni ale cortexului entorinal cu cortexul peririnal

Circuitul nervos care provine dinspre cortexul peririnal spre cortexul entorinal, este considerat unul din cele mai importante în cadrul rețelei entorinalo-hipocampice, cu un rol crucial în procesele de memorare (Fig. 9).

Cortexul peririnal este alcătuit din două benzi corticale asociate cu porțiunea invaginată a sulcului rinal.

Această regiune este mărginită rostral de cortexul insular, care se suprapune peste claustrum. La nivel rostrocaudal, această margine corespunde aproximativ ariei 26 după Paxinos și Watson (1986). Aria 35 reprezintă o bandă îngustă care ocupă peretele inferior și fundul șantului rinal. Aria 36 este mai extinsă, incluzând o mare parte din peretele superior al sulcului rinal și cortexul dorsal adiacent (Fig. 8).

Aici este descrisă o cascadă de conexiuni dorso-ventrale dinspre cortexul peririnal spre cortexul entorinal. Astfel, aria 36 dorsală proiectează puternic în aria 35 ventrală iar aceasta la rândul său, proiectează puternic în cortexul entorinal. Cascada continuă cu conexiuni între cortexul peririnal și entorinal. Astfel, aria 35 este foarte strâns legată de cortexul entorinal, în timp ce aria ventrală 36 este mai puțin conectată iar cea dorsală foarte slab conectată. Proiecțiile în sens invers sunt foarte slabe (Burwell și Amaral, 1998).

Cortexul peririnal este considerat o importantă regiune a lobului temporal medial, implicat în memoria declarativă și nu numai un releu pentru fluxul informațional, ce provine din ariile senzoriale spre formația hipocampică și o arie asociativă pentru foarte multe informații. În cadrul sistemului de memorare hipocampic, circuitul ce pleacă din cortexul peririnal spre cortexul entorinal și hipocamp, este văzut ca fiind crucial în formarea memoriei (Burwell și colab., 1995; Suzuki, 1996; Witter, 1993).

Semnificația cortexului peririnal în procesele de memorare, au fost testate prin evaluări ale comportamentului apărut în urma leziunilor specifice (Corodimas și LeDoux 1995; Meunier și colab., 1993; Wiig și Bilkey 1995).

La șobolan, cortexul peririnal primește informații de la ariile de asociație olfactive, vizuale, auditive și somatosenzitive (Burwell 2001; Burwell și colab., 1995; Suzuki, 1996). Cortexul peririnal proiectează puternic în aria entorinală laterală, deși aceste aferențe reprezintă aproximativ 16 % din intrările corticale fiind mai reduse la șobolan decât la maimuțe (Burwell și Amaral, 1998).

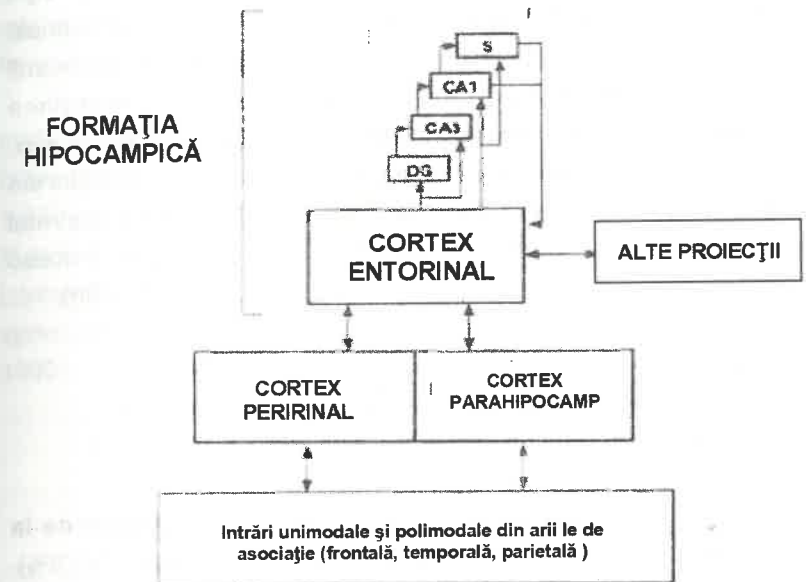


Figura 9

Schema circuitului nervos în formația hipocampică

Schema conexiunilor cortexului peririnal și parahipocampic cu cortexul entorinal (Milner, Squire, Kandel, 1998)

Conexiuni ale cortexului entorinal cu ariile frontale

Cele două arii ale cortexului entorinal (LEA și MEA), primesc în proporții relativ egale intrări provenite din regiuni frontale (aproape 10%), dar există câteva diferențe în ceea ce privește compoziția lor.

Originea intrărilor în aria entorinală laterală, este relativ egal distribuită în toate ariile frontale, în timp ce intrările în aria entorinală medială provin din ariile motorii. Interesant este că intrările ariilor motorii în cortexul entorinal medial se termină exclusiv în marginea parasubiculumului, care primește impulsuri de la celulele piriforme mici. Proiecțiile din regiunea orbitală ajung inițial în stratul II. Proiecțiile din cortexul frontal medial (aria prelimbică și infralimbică), ajung în stratul II și mai puțin extins în stratul V. Straturile II, V superficial și VI, primesc astfel intrări de la ariile frontale motorii (Burwell și Amaral, 1998).

Conexiuni ale cortexului entorinal cu ariile insulare

Aria entorinală laterală primește intrări substanțiale de la cortexul insular (21,2%) comparativ cu aria entorinală medială (5,8%). Aria entorinală laterală primește intrări importante din cortexul insular agranular (4% - 8%), pe când ariile din cortexul insular granular sunt doar de 2%, provenind din ariile viscerale și gustative.

Aria entorinală medială, primește proiecții insulare mai reduse, astfel că 4,7 % provin din cortexul insular agranular și doar 1,2 % din cortexul granular (Burwell și Amaral, 1998).

Conexiuni ale cortexului entorinal cu lobul temporal

Cortexul entorinal primește aproximativ un sfert din intrările sale din ariile corticale temporale. Cortexurile peririnal, postrinal și temporal de asociație, trimit importante proiecții atât în ariile entorinale laterale cât și în cele mediale. Compoziția intrărilor diferă pentru cele două regiuni ale cortexului entorinal.

Astfel, ariile entorinale laterale primesc o mare proporție a intrărilor din ariile 35, 36 și mai redusă din cortexul postrinal și ariile temporale de asociație ventrale.

Exprimate în procente, intrările ce provin din aria 36 sunt de 8,8% în aria entorinală laterală și de 5,8% în aria entorinală medială, în timp ce intrările care provin din aria 35 sunt de 6,8 % pentru LEA și 1,6 % pentru MEA. Proiecțiile din aria 36 își au originea în straturile II, V superficial și VI. Straturile II și III ale ariei 35, oferă majoritatea intrărilor în cortexul entorinal. Intrările din cortexul postrinal provin în special din straturile II, III, stratul V superficial și VI (Burwell și Amaral, 1998).

Conexiuni ale cortexului entorinal cu cortexul cingulat

Ariile entorinale laterale primesc un mic procent de intrări din cortexul cingulat (3,1%). Cele mai importante provin din aria retrosplenială dorsală și se termină în special în partea caudală. Ariile entorinale mediale primesc intrări substanțiale de la regiunile cortexului cingulat (11,2%), în special de la cortexul retrosplenial dorsal. Cortexul cingulat anterior proiectează numai în ariile entorinale mediale, în apropiere de marginea cu parasubiculum. Proiecțiile cingulo-entorinale își au originea în stratul V (Burwell și Amaral, 1998).

Conexiuni ale cortexului entorinal cu cortexul parietal

Ariile entorinale laterale primesc doar o mică parte din intrările ce provin din cortexul parietal, respectiv 3%. Intrările pornesc din straturile II, V superficial și VI ale ariei somato-senzitive suplimentară și aria parietală de asociație. Ariile entorinale mediale primesc intrări mult mai importante din cortexul parietal, de aproximativ 9%.

Cele mai multe din intrări se opresc în regiunea învecinată cu parasubiculum. Intrările în această regiune provin, în special din aria somato-senzitivă suplimentară, respectiv din stratul VI.

Conexiuni ale cortexului entorinal cu cortexul occipital

La fel ca și intrările parietale în cortexul entorinal, cele din cortexul occipital sunt mult mai reduse în ariile entorinale laterale și provin din straturile II și VI ale cortexului vizual median. Ariile entorinale mediane primesc aproximativ 12 % intrări din cortexul occipital, acestea ajungând tot în regiunea caudală, în vecinătatea parasubiculumului. O mare parte a intrărilor (17%), provin din ariile vizuale de asociație, ariile vizuale laterale și mediale în special din straturile II și VI.

1.2.2 Funcțiile formațiunii hipocampice

Hipocampul reprezintă una dintre cele mai studiate structuri ale creierului. Studiile realizate prin leziuni la om, maimuțe și șobolani, au sugerat că principalul rol al hipocampului este de a acționa ca un sistem de "încărcare" al memoriei temporare, necesară pentru consolidarea ca memorie de lungă durată (Hölscher, 2002).

Cel mai interesant caz a fost cel de studiu al pacienților cu hipocampectomie, care pare să sugereze că, hipocampul are un rol crucial în formarea memoriei. Totuși, înregistrările într-un singur neuron, în timpul mișcărilor libere ale unui șobolan, nu au confirmat această teorie. Înregistrări ulterioare au demonstrat că, neuronii sunt activați predominant atunci când animalul trece printr-un spațiu necunoscut.

La pacienții cu hipocampectomie, au fost găsite importante leziuni în lobul temporal care include amigdală, cortexul rinal și alte

arii. În alte cazuri studiate pe primate cu leziuni selective ale hipocampului, au arătat că simptomele de amnezie sunt mult mai slabe iar leziuni ce cuprindeau și arii corticale ale lobului temporal, au arătat că anumite funcții atribuite hipocampului erau, de fapt, legate de aceste arii.

Analiza ulterioară a activității neuronale din hipocamp, a arătat că nu numai informațiile spațiale sunt reprezentate aici, ci și alte informații legate de viteza de deplasare, direcția de deplasare, potrivirea sau nepotrivirea informației detectate, identificarea olfactivă și altele. În plus, s-a găsit că leziunile selective ale hipocampului la șobolan, slăbește capacitatea de navigare spațială iar formarea memoriei spațiale este foarte slabă.

Studiile efectuate de Bachevalier și Mishkin (Bachevalier și Mishkin, 1989), care au încercat să inducă o ischemie experimentală, prin ocluzia arterei cerebrale posterioare la primate, au arătat că celulele moarte au fost vizibile histologic doar în aria CA1 a hipocampului dar scăderea memoriei la aceste maimuțe a fost mult mai severă decât cea produsă prin îndepărtarea chirurgicală a întregului hipocamp. Aceste studii au arătat că anoxia indusă a redus și funcțiile altor arii ale creierului.

Prin studiul comparativ al pacienților cu leziuni ale lobului temporal, limitate doar la arii corticale și al pacienților cu leziuni temporale, care includ și hipocampul, s-a arătat că leziunea numai a ariilor corticale determină o scădere a capacității de recunoaștere a obiectelor și a locației acestora, în timp ce leziunile combinate (cortex și hipocamp), produc puternice simptome de amnezie (Ploner și colab., 2000). În plus, studiile imagistice la oameni supuși unor teste spațiale, au arătat că girusul parahipocampic joacă un rol mult mai important în orientarea spațială și memoria obiectelor în spațiu decât hipocampul (Maguire, 1999). Această ipoteză a fost confirmată prin studiul leziunilor selective ale hipocampului efectuate la primate, care au produs doar scăderi ale memoriei, sugerând că simptomele amnezice produse în hipocampectomie, pot fi atribuite leziunilor în cortexul rinal.

1.2.2.1 Investigații efectuate pe șobolani în învățarea spațială

Labirintul acvatic (Morris)

În testul labirintului acvatic, un test spațial în care șobolanul trebuie să găsească o platformă subacvatică pentru a se salva, s-a demonstrat că șobolanii cu hipocampectomie sunt incapabili de a învăța acest test (Morris și colab., 1982).

Dacă se injectează un blocant al receptorilor glutamat-ergici de tip NMDA, care blochează formarea memoriei în hipocamp, achiziția acestui test este redusă ușor dar testând memoria șobolanului de a găsi platforma sub apă, s-a constatat că șobolanul nu-și mai amintește unde ar trebui să fie aceasta. Astfel transferul informației în memoria de lungă durată pare a fi blocat. Aceste simptome amnezice seamănă cu cele evidențiate la indivizii cu hipocampectomie și par să confirme rolul hipocampului în învățare și consolidarea memoriei. Memoria de scurtă durată a fost mai puțin afectată decât consolidarea memoriei de lungă durată. Concluzia acestor studii a fost că, hipocampul este un element crucial în învățarea spațială și consolidarea memoriei.

Astfel, testul în labirintul acvatic a fost considerat un test al memoriei spațiale hipocampice (Fig. 10).

Studii ulterioare au arătat că mai mulți factori contribuie la învățarea și performanțele în labirintul acvatic. Animalele au de învățat abilități motorii cum ar fi: înotul și urcarea pe platformă, dar și ideea generală despre obiectivul acestui test.

Injectând antagoniști ai receptorilor glutamat-ergici de tip NMDA, performanțele în acest test scad iar aceste rezultate au fost interpretate ca o dovadă că receptorii de tip NMDA din hipocamp au un rol important în formarea memoriei spațiale.

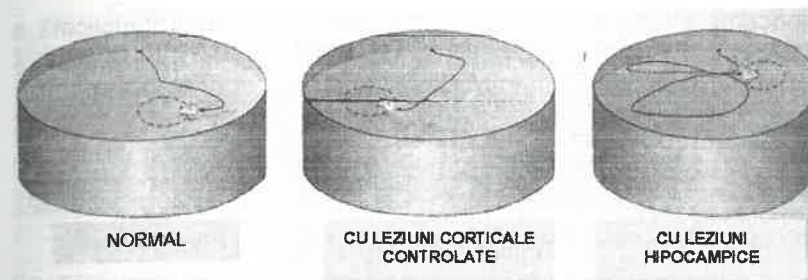


Figura 10

Comportamentul șobolanului în labirintul acvatic Morris după leziuni corticale controlate și leziuni hipocampice (Neil R. Carlson, 2001)

A fost demonstrat că animalele antrenate înainte de a li se injecta drogul, erau capabile de a învăța abilitățile necesare acestui test iar atunci când li s-au injectat substanța antagonistă, acestea nu au manifestat scăderi ale performanței (Bannerman și colab., 1995; Saucier și Cain., 1995; Cain și colab., 1996; Otnaes și colab., 1999).

Rezultate similare au fost observate în studiul leziunilor la animale, care au învățat testul în labirintul acvatic începând cu o platformă vizibilă, pe care o puteau localiza, continuând cu o platformă ascunsă. Studiul presupunea să se identifice dacă animalele nu sunt într-adevăr capabile să învețe unde este localizată platforma ascunsă sau dacă nu sunt capabile să învețe coordonatele senzoriomotorii, care le ghidează spre aceasta (Winshaw, Cassel și Jarrard, 1995).

Animalele hipocampectomizate erau puțin capabile să învețe această sarcină, dacă nu erau ajutate într-un anumit fel. De aceea, sarcina lor de a naviga nu era imposibilă dar le trebuia foarte mult timp, fără structura hipocampică (Fig.10).

Aceste rezultate au sugerat că învățarea componentelor spațiale, în testul labirintului acvatic, pot fi realizate fără o prea mare pregătire anterioară și acest test poate fi rezolvat chiar și fără funcționarea hipocampului sau a receptorilor de tip NMDA din

hipocamp. Pentru a rezolva această problemă, mult mai complicată, a fost arătat că stresul afectează abilitatea animalelor de a învăța iar testul în labirintul acvatic poate fi considerat un test stresant (Miyakawa, 1996; Cain, 1997; Hölscher, 1999).

Labirintul cu brațe radiale

Testul în labirintul cu brațe radiale reprezintă un test pe uscat, în care animalele vor găsi o mică tabletă alimentară la capătul brațelor (Fig. 11). Acest test dezvoltă sarcina de învățare, care imită comportamentul natural al rozătoarelor (Olton, 1976).

În acest test, leziunile hipocampice reduc memoria de lucru, acel tip de memorie necesar pentru a reaminti detaliile testului pentru o scurtă perioadă de timp și pentru a realiza cu succes sarcina complexă (Baddeley, 1974). Animalele vor intra în câteva brațe de câteva ori în timpul explorării și vor consuma o tabletă alimentară doar atunci când vizitează brațul prima dată. Animalele de control vor vizita rareori brațul de două ori.

Consolidarea memoriei de lungă durată va fi de asemenea afectată prin leziuni. Dacă numai 4 din cele 8 brațe sunt încărcate, animalele vor avea probleme legate de învățarea brațelor care sunt încărcate, reamintindu-și puțin aceste informații în ziua următoare. Sarcinile învățate înainte de leziune nu vor fi afectate.

Destul de interesant este faptul că, atunci când se provoacă o întârziere în deplasarea animalului, prin reținerea lui timp de câteva secunde într-un braț, înainte de a vizita restul brațelor, se constată că animalele cu leziuni au serioase probleme în a-și reaminti care brațe au fost deja vizitate (Olton, 1976, Butelman, 1990, Tonkiss, 1990, Bolhuis, 1992, Bures, 1997).

Observația că acesta este un efect al leziunii hipocampului la șobolani, în ceea ce privește performanțele memoriei de lucru (working memory), a fost demonstrată în numeroase studii iar teoria că hipocampul trebuie să acționeze ca un depozit al memoriei temporare s-a dezvoltat tocmai de la această observație (Rawlins, 1985).

Interesant este că aceste rezultate nu prezintă diferențe față de rezultatele obținute în studiile efectuate în labirintul acvatic.

S-a găsit că memoria de lucru se reduce prin introducerea întârzierii, așa încât animalele injectate cu antagoniști ai receptorilor de tip NMDA, manifestau un deficit al performanței chiar după un antrenament anterior în labirintul acvatic (Steele și Morris, 1999). Aceste rezultate ale studiilor în labirintul cu brațe radiale, confirmă ideea că hipocampul are un rol crucial în consolidarea memoriei.

Simptomele amnezice seamănă întucâtva cu cele de la indivizii hipocampectomizați, care nu sunt capabili să-și reamintească evenimente recente după o lungă întârziere sau uită cerințele rapid atunci când sunt distrași.

Până acum, studiile în care hipocampul a fost lezat prin utilizarea substanțelor neurotoxice, o metodă prin care neuronii sunt distruși în aria țintă cu lăsarea intactă a axonilor care trec prin hipocamp, au arătat că simptomele amnezice în testul labirintului radial sunt dezamăgitor de reduse. Animalele manifestă o deficiență dar asta nu înseamnă că sunt incapabile de a realiza testul.

Distrugerea ariei CA3 sau numai a girusului dințat, se manifestă doar printr-un mic efect de întârziere în învățarea abilităților spațiale la șobolani (Jarrard, 1983; Jarrard și Steward, 1984), chiar dacă se presupune că cele două subregiuni ale hipocampului au un rol important în procesarea și transferul informațiilor din și spre hipocamp (O'Keefe și Nadel, 1978; Bliss și Collingridge, 1993; Lisman, 1999).

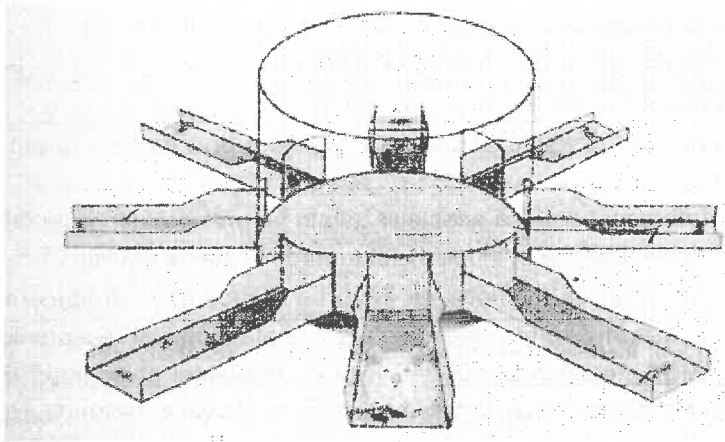


Figura 11

Labirintul cu 8 brațe radiale

Testul în labirintul cu brațe radiale reprezintă un test în care animalele vor găsi o mică tableță alimentară la capătul brațelor (Neil R. Carlson, 2001)

Când leziunile acestor subregiuni sunt asociate cu cortexul entorinal, efectele amnezice sunt reduse și comparabile cu leziunile selective ale hipocampului (Jarrard și Steward, 1984; Hölscher și Schmidt, 1994). Înseamnă că hipocampul nu reprezintă o structură centrală în formarea memoriei dar ca parte a circuitului funcțional, poate compensa funcția uneia din componentele acestui circuit.

În studii recente ale abilității șobolanilor hipocampectomizați de a învăța sarcini spațiale complexe, a fost demonstrat că șobolanii sunt totuși capabili de învățarea sarcinilor complexe și de a naviga spre o anumită țintă, utilizând o multitudine de indicii instalate pe pereții labirintului de studiu (Alzan, 2000; White și Waller, 2000).

Atât în labirintul acvatic cât și în cel radial, animalele pot naviga orientându-se după indicii distale (Morris, 1981). Abilitatea de a utiliza indicii în timpul navigării în spațiu, considerată deocamdată ca fiind dependentă de funcțiile hipocampului (O'Keefe și Nadel, 1978; Morris și O'Keefe, 1982), apare ca o dogmă în publicații și articole.

Una din concluzii este că hipocampul nu reprezintă o structură crucială în învățare și consolidarea memoriei. Amnezia pronunțată nu a fost observată la șobolanii cu leziuni hipocampice decât atunci când au fost lezate și alte arii în adăugare cu hipocampul (Barnes, 1988). Trebuie reținut faptul că, hipocampul este o parte a unui sistem funcțional, care ar conține cortexul entorinal, corpii mamiari, septumul, subiculum, nucleii talamici și alte structuri, ce sunt reunite sub numele de circuitul Papez (Papez, 1937).

Leziunile uneia dintre aceste structuri sau a fibrelor care le conectează, pot produce simptome asemănătoare hipocampectomiei (Mitchell și colab., 1981) și arată că pierderea funcționalității uneia dintre acestea poate fi compensată într-un anumit grad de alte structuri (Jarrard și colab., 1984; Barnes, 1988; Kesner și colab., 1989; Hölscher și Schmidt, 1994; Aggleton, Brown, 1999; Aggleton și colab., 2000).

1.2.2.2 Teoria " hărții cognitive "

Înregistrarea activității neuronilor din hipocampul rozătoarelor, care sunt implicați în rezolvarea sarcinilor de învățare, poate aduce importante informații despre activitatea hipocampului, despre ce tip de informații ajung aici și care sunt mecanismele de procesare și memorare a informațiilor. Anumite experimente realizate în anii '70, au adus informații importante și interesante.

În studiile de pionierat, înregistrările apăreau mai ales când animalul de experiență era situat într-un loc nou și necunoscut (O'Keefe și Dostrovsky, 1971; Ranck, 1973; O'Keefe și Conway, 1978; Olton, 1978). Cu alte cuvinte, neuronii din hipocamp au capacitatea de a codifica informațiile spațiale despre localizarea organismului în spațiu.

Acești neuroni au fost botezați ca "celule de locație" iar ariile în care s-au înregistrat descărcări ale acestor neuroni se numesc "câmpuri de locație" (O'Keefe și Nadel, 1978). Aceste descoperiri au fost acceptate cu mare entuziasm întrucât nu exista o corelație a activității neuronale cu stimuli specifici într-o manieră clară iar aceste descoperiri se potriveau foarte bine cu concepte deja existente și cu modele ale comportamentului la rozătoare.

Abilitatea animalelor de a naviga în spațiu este studiată de câțiva timp. A fost demonstrat în numeroase experimente că, șobolanii sunt capabili să rezolve cu ușurință sarcini spațiale și să navigheze după indicii vizuale, care pot fi situate în apropiere sau la depărtare. În plus, șobolanii pot utiliza aceste informații spațiale într-un mod creativ și pot găsi chiar "scurtături" pentru a descoperi ținta mult mai repede decât dacă ar merge pe traseul învățat anterior (Tolman, 1932). Această abilitate necesită procesarea cognitivă a informațiilor spațiale existente la un moment dat. Nu este suficient doar să învețe ruta pentru a găsi hrana, animalul fiind capabil să analizeze distanța, unghiurile și durata de deplasare, să calculeze distanța dintre punctul de start și punctul țintă și să identifice calea cea mai scurtă posibilă, chiar dacă această cale nu a mai fost folosită anterior.

Tolman a denumit aceste abilități ca reprezentând "harta cognitivă" pe care animalele o dețin undeva în creierul lor (Tolman, 1948). Tolman a arătat că șobolanii pot ajunge direct la ținta care nu este vizibilă, dacă au acces la aceasta, chiar dacă ei au fost antrenați anterior să ajungă pe o cale indirectă. Animalele sunt capabile să dezvolte o reprezentare spațială a mediului înconjurător și a locului de plecare și de sosire.

Numai astfel animalele sunt capabile să construiască o rută scurtă până la punctul de sosire, chiar dacă acestea nu l-au mai văzut anterior.

Întrebarea care se ridică era: unde ar putea fi o astfel de "hartă cognitivă"? Un argument elocvent a fost adus de O'Keefe și Nadel (1978), care au arătat că hipocampul ar trebui să fie zona creierului în care ar putea să existe "harta cognitivă".

Teoria "hărții cognitive" a fost larg publicată și atractivă pentru mulți, prin simplitate și aparentă claritate. În acest model, "celulele de locație" ar reprezenta mici piese ale marii "hărți cognitive" din creier. Totuși, un număr de întrebări se ridică. Cum ajunge informația în neuronii hipocampului și care sunt "celulele de locație"? Ce informație se utilizează pentru a stabili mirosul, văzul sau atingerea? Cum este utilizată această informație pentru a planifica un anumit tip de comportament?

Numeroase experimente au investigat ce tip de stimuli sau informații sunt utilizate pentru a construi "celule de locație".

S-a găsit că informația provenită de la toate sistemele senzoriale (vizual, auditiv, tactil, olfactiv sau vestibular), este utilizată pentru a stabili proprietățile de descărcare ale "celulelor de locație". Mai mult, a fost identificat faptul că nu toți stimulii pot fi importanți.

Animalele care au fost antrenate în lumină, prezentau "celule de locație" similare cu cele în antrenate în întuneric (O'Keefe și Conway, 1978; O'Keefe și Speakman, 1987; Miller și colab., 1996; Jeffery și colab., 1997; Save și colab., 2000).

Conceptul de "hartă" în creier, ridică și întrebarea cum este redată. Aici nu există un "homunculus" care ar putea determina luarea unei decizii, astfel încât informația spațială să influențeze activitatea comportamentală. Informația spațială stocată în memorie poate fi sau nu utilizată, dacă aceasta nu este redată rapid atunci când este nevoie. Se presupune că atunci când aceste celule nu prezintă descărcări, informația nu este activă și deci nu poate fi redată.

"Celula de locație" ar semnaliza doar prezența animalului într-un anumit loc (Fig. 12) și nu o hartă întreagă (Arbib, 1999; Fenton și colab., 2000).

Termenul de "hartă" implică o reprezentare în hipocamp a spațiului, similară cu a unei hărți rutiere, unde mediul înconjurător este reprezentat la o scară mai mică dar într-o modalitate reală. S-a sugerat că hipocampul trebuie să conțină o reprezentare bidimensională a mediului pentru șobolan (Fig. 12) (O'Keefe și Nadel, 1978).

Totuși, multe studii legate de această ipoteză nu susțin această idee. În studiul înregistrărilor în "celulele de locație" la șobolanii, la care s-au testat performanțele în labirintul cu 4 brațe radiale, s-a găsit că neuronii, care sunt apropiați din punct de vedere anatomic, nu produc "câmpuri de locație" care sunt apropiate în labirint. Când mediul a fost schimbat, neuronii și-au schimbat caracteristicile descărcărilor iar câmpurile de locație s-au schimbat într-un mod aleator (recartare) (O'Keefe și Speakman, 1987). Aceasta sugerează că neuronii codifică informațiile spațiale în mod independent.

Rezultate asemănătoare au fost obținute și de alți cercetători utilizând diferite teste, care au avut loc în diferite medii. A fost demonstrat că într-o arenă cilindrică, celulele hipocampice învecinate nu produc "câmpuri de locație" pentru locuri învecinate din mediu (Bures și colab., 1999; Redish și colab., 2001).

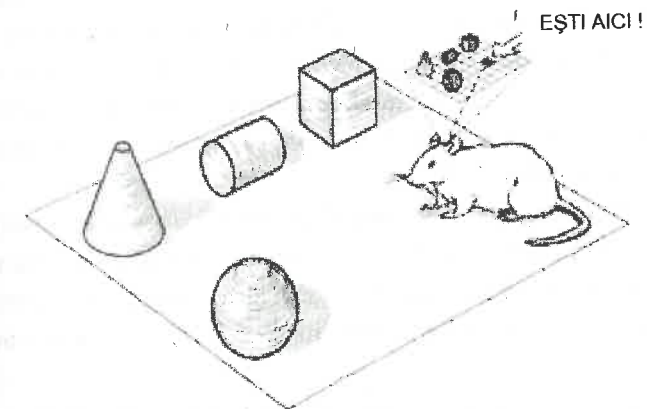


Figura 12

Harta cognitivă

Modelul conceptual al reprezentării spațiale în hipocamp conform ipotezei hărții cognitive (Eichenbaum, Dudchenko, Wood, Shapiro, Tanila, 1999)

Într-un test în labirintul radial, a fost găsit că prin rotația cu 90 de grade a indicatorilor distali, se schimbă "câmpurile de locație" în timp ce alte câmpuri par să fie ancorate prin indicatori locali și nu se rotesc (Tanila și colab., 1997). Această evidență arată că, în timp ce numeroase proiecții topografice bidimensionale provin de la retină, (Zeki, 1993) cortexul somatosenzorial sau cortexul motor, au fost identificate în creier (Penfield, 1972), configurația "celulelor de locație" din hipocamp nu formează o hartă bidimensională a mediului. Totuși, este posibil ca reprezentarea spațială să fie realizată de o "hartă de rang înalt" și de aceea nu este foarte important ca informațiile spațiale despre mediu să fie codate într-o reprezentare bidimensională.

Un argument important în favoarea unei astfel de configurații este că, proiecțiile anatomice pot fi păstrate pentru un scurt timp.

Este totuși fezabil că informațiile spațiale despre mediu sunt reprezentate în hipocamp iar această reprezentare este legată de nivelul anatomic, însă reprezentarea spațială nu este o copie directă la scară mică a mediului.

În vreme ce există o definiție inechivocă despre proprietățile de descărcare spațială a neuronilor, aici poate exista o reprezentare neuronală a spațiului distribuită în hipocamp și nu o simplă reprezentare bidimensională. Termenul de "hartă" este probabil prea sugestiv și înșelător.

În timp ce conceptul unei simple reprezentări anatomice bidimensionale a neuronilor în hipocamp, care să codifice mediul, este aproape incorectă, este posibil ca aceste "câmpuri de locație" ale "celulelor de locație" din hipocamp să formeze împreună o hartă a mediului.

Dacă hipocampul rozătoarelor conține o hartă cognitivă, este interesant de investigat, ce fel de informații sosesc în hipocamp, și cum este construită o astfel de hartă. Destul de interesant este faptul că, înregistrările în diferite părți ale creierului demonstrează activitate asemănătoare "celulelor de locație".

De exemplu, striatumul dorsal conține neuroni care prezintă proprietăți de descărcare similare cu "celulele de locație" (Mizumori și colab., 1999; Ragozzino și colab., 2001). Alte arii din creier, unde s-au găsit "celule de locație" sunt: striatumul ventral (Lavoie și Mizumori, 1994), cortexul parietal posterior (McNaughton și colab., 1989), cortexul entorinal (Frank și colab., 2000), coliculii superiori (Mizumori și colab., 1999), septumul lateral (Bezzi și colab., 2000), parasubiculum (Taube, 1995) și subiculum (Sharp și Green, 1994).

Aceste constatări par să nu susțină teoria că "hartă cognitivă" este localizată exclusiv în hipocamp iar activitatea de descărcare spațială selectivă a "celulelor de locație", să fie produsul procesării

informațiilor doar la nivelul hipocampului.

A apărut astfel ideea că informațiile spațiale, care definesc "celulele de locație", sunt distribuite în arii largi ale creierului. Trebuie reamintit că regiunile creierului menționate mai sus sunt conectate anatomic și funcțional cu circuite funcționale, care procesează informațiile senzoriale. Interesant este că toate aceste arii care au activitate asemănătoare celulelor de locație, sunt implicate în învățare și formarea memoriei (Papez, 1937; Aggleton și Brown, 1999; Taube, 1999; Witter și colab., 2000).

Pentru a analiza ce informații ajung în hipocamp și cum sunt utilizate aceste informații pentru a determina activarea "celulelor de locație", s-au efectuat leziuni la nivelul cortexului entorinal, structură ce reprezintă cea mai importantă eferență, prin care informațiile trec dinspre hipocamp spre neocortex. În alte studii, s-au efectuat leziuni în subregiunile hipocampului, pentru a vedea care dintre cele trei subregiuni (girus dințat, CA1, CA3) are rol important în procesarea informațiilor și pentru a stabili unde se desfășoară activitatea "celulelor de locație".

Funcția cortexului entorinal în procesarea informațiilor spațiale

Studiul unor leziuni, indică faptul că presupusa "hartă cognitivă" nu este localizată doar în hipocamp, ci este distribuită și în afara acestuia, în câteva arii ce cooperează în procesarea informațiilor. De exemplu, leziuni ale cortexului entorinal abolește descărcarea neuronilor pentru localizarea spațială (Miller și Best, 1980). În alte studii efectuate prin leziuni ale cortexului entorinal, s-a constatat că "celulele de locație" își păstrează activitatea doar în aria CA1 dar cu reducerea stabilității "câmpului de locație".

Autorii acestor studii presupun că aria entorinală reprezintă o importantă zonă în procesarea informațiilor vizuale și în stabilirea "celulelor de locație". În înregistrările efectuate în cortexul entorinal, s-a observat activitate de descărcare asemănătoare "celulelor de locație" deși cu o selectivitate spațială mai puțin importantă decât în aria CA1 (Frank și colab., 2000).

Aceste descoperiri sugerează că, hipocampul primește din neocortex informații spațiale deja procesate. La nivel înalt, unde activitatea neuronală spațială selectivă deja există, iar aici doar se rafinează această selectivitate spațială.

Funcția girusului dințat în procesarea informațiilor spațiale

În studiul leziunilor efectuate la nivelul girusului dințat, a fost găsit că activitatea "câmpurilor de locație" din ariile CA3 și CA1 nu este afectată (McNaughton și colab., 1989; Best și colab., 2001). Faptul că leziunea girusului dințat nu determină o pierdere completă a informațiilor spațiale în aria CA1, vine să surprindă, deoarece cele mai multe informații care merg spre neocortex sunt ghidate prin *bucla trisinaptică* astfel că proiecțiile din cortexul entorinal trec prin girusul dințat, apoi prin aria CA3 și în final prin aria CA1 (O'Keefe și Nadel, 1978; Bliss și Collingridge, 1993).

Totuși, a fost demonstrat că există și alte circuite cum ar fi proiecția directă din cortexul entorinal spre aria CA1 (Hjorth-Simonsen, 1972; Steward, 1976; Witter și colab., 2000).

Studiile leziunilor efectuate în girusul dințat, arată că această arie nu pare să joace un rol important în procesarea informațiilor, care este necesară pentru activitatea "celulelor de locație" (Rolls, 2001; Brun și colab., 2002). Aceste constatări indică, de asemenea, că hipocampul pare a fi important pentru fixarea memoriei, mai mult decât de a dezvolta o "hartă cognitivă".

Un număr de cercetători au tras concluzia din aceste constatări că teoria "hărții cognitive", care s-a format în hipocamp prin procesarea primară a informațiilor ce provin din neocortex, nu este corectă.

Aceste rezultate sugerează că selectivitatea spațială, care este vizibilă în "celulele de locație" din aria CA1, nu este creată aici, ci mai degrabă în cortexul parietal și temporal și ulterior este transferată spre hipocamp pentru o ulterioară procesare (Alyan și colab., 2000; Redish, 2001; Brun și colab., 2002). Este ușor de explicat astfel de ce leziunile girusului dințat sau ale ariei CA3 nu scade activitatea "celulelor de locație" din aria CA1 și de ce animalele sunt încă capabile de a învăța sarcini spațiale, chiar și după leziuni ale acestor arii (Jarrard, 1983; Whishaw, 1995; Alyan și colab., 2000).

Funcția ariei CA3 în procesarea informațiilor spațiale

Surprinzător, leziunile ariei CA3 au un efect foarte mic asupra activității "celulelor de locație" din aria CA1.

Într-un studiu a fost raportat că, animalele cu leziuni în aria CA3, au învățat foarte bine testul în labirintul acvatic Morris. Totuși, reamintirea acestui test la animalele cu leziuni ale ariei CA3 a fost deficitară (Brun și colab., 2002).

Aceasta indică faptul că aria CA3 nu este necesară pentru stabilirea activității "celulelor de locație" și că rețeaua neuronală asociativă CA3-CA1, nu este importantă pentru stabilirea activității "celulelor de locație" (Rolls, 2001; Brun și colab., 2002).

Prima, memoria pentru trăsăturile comune vor deveni elemente semantice oportune, nefiind legate de un episod particular pe care l-am dobândit.

O a doua proprietate, este că elementele pot codifica trăsături comune legate în memorie unele de altele, permițând compararea și realizarea unor corelații indirecte între evenimente asemănătoare.

Aceste proprietăți legate de reprezentarea memoriei subliniază flexibilitatea mare de exprimare a memoriei declarative (Cohen, 1984).

Circuitul hipocampic și plasticitatea sinaptică a acestuia

Procesele cognitive elementare ale memoriei declarative, amintite mai sus, pot media prin combinare cele trei deja cunoscute proprietăți ale circuitului hipocampic; aceste proprietăți prezintă o anumită particularitate în regiunea CA3 (Fig. 14).

Astfel, hipocampusul recepționează aferențe convergente de la aproape toate ariile corticale de asociație, iar aceste intrări se distribuie larg în populațiile neuronale din multiplele subdiviziuni ale hipocampusului (Amaral și Witter, 1995).

Celulele principale din subregiunea CA3 primesc aferențe principale ale informațiilor de un înalt nivel, despre indicatori spațiali precum și alte informații din diverse regiuni corticale (Aggleton și Brown, 1999). Neuronii principali din aria CA3 trimit proiecții considerabile către alți neuroni principali din această regiune. Aceste conexiuni recurente se răspândesc peste populația neuronală din CA3 și implică în principal sinapse excitatorii glutamat - ergice (Amaral și Witter, 1995 ; Treves și Rolls, 1994).

Hipocampusul este renumit în ceea ce privește plasticitatea sinaptică rapidă, ce implică potențare de lungă durată (Bliss și Collingridge, 1993).

În particular, această formă a potențării de lungă durată este dependentă de receptorii N-metil D-aspartat (NMDA), fiind foarte strâns legată de memorie (Martin și colab., 2000) și de proprietățile de descărcare a neuronilor hipocampici, asociate memoriei (Shapiro și Eichenbaum, 1999).

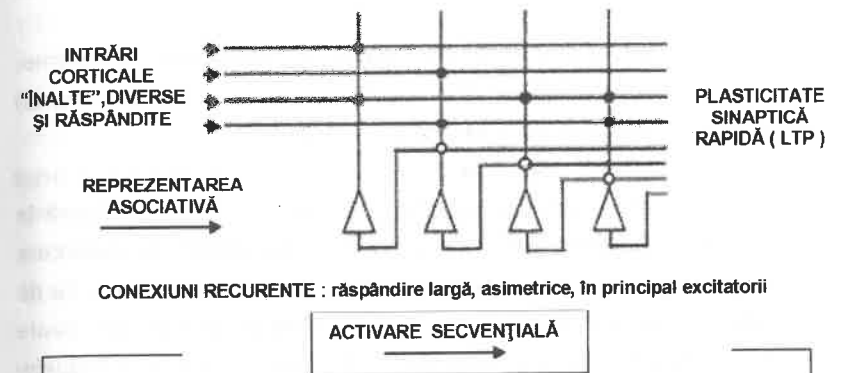


Figura 14

Diagramă reprezentând circuitul celulelor principale din aria hipocampică CA3, care poate media proprietatea de relaționare în rețea

Sunt reprezentate două circuite majore, unul implică intrări din diverse arii neocorticale, care trimite proiecții largi spre dendritele neuronilor piramidali, iar cel de-al doilea, implică proiecții recurente dinspre celulele piramidale spre alte celule piramidale într-un anumit tip de rețea. Conexiunile dintre cele două circuite sunt dependente de plasticitatea sinaptică rapidă (Eichenbaum, 2004)

Aceste proprietăți pot susține procesele cognitive elementare, care stau la baza memoriei declarative.

În primul rând, reprezentarea asociativă poate fi formată prin activarea simultană a multiplelor aferențe ce ajung la celulele principale din CA3 conducând la apariția slabă a potențării de lungă durată, la fel ca și activarea puternică a intrărilor (Fig.14).

Potențarea de lungă durată asociată, poate sprijini împlinirea modelului, ca o prezentare ulterioară a descărcărilor neuronale, constituind o salvare a întregii asociații (Nakazawa și colab., 2004). În plus, conexiunile recurente sprijină împlinirea modelului, prin răspândirea activării de la câteva elemente către toate elementele care compun rețeaua CA3 (McNaughton și Morris, 1987 ; Treves și Rolls, 1994).

În al doilea rând, câteva modele computaționale recente, accentuează organizarea secvențială a reprezentării memoriei susținută de hipocamp și în particular de aria CA3.

Levy (1989, 1996) a propus ca unică trăsătură a ariei hipocampice CA3, excitația specifică răspândită în mare măsură în conexiunile recurente, combinate cu plasticitatea sinaptică rapidă care produce inerent conexiuni asimetrice, ce pot reprezenta secvențe de informații, ce provin de la un singur circuit de intrare și care poate reproduce spontan secvențe învățate. Astfel, în acord cu aceste modele, când intrările ajung în hipocamp ca modele temporare, un mecanism rapid de potențare de lungă durată intensifică conexiunile dintre celulele care descarcă secvențial.

Deci intensificarea conexiunilor recurente este mai ales unidirecțională, conducând la o asimetrie de conectare intensă. Când intrările parțiale sunt reproduse, rețeaua este mult mai completă în secvențe față de modelul inițial al intrărilor complete. În plus, când secvențele sunt repetate (practice) pentru o perioadă de timp, celulele care reprezintă constant furnizorul de bază al informațiilor în acel context, conectează descărcările neuronale, ce reprezintă evenimente secvențiale principale (Levy, 1989, 1996; Wallenstein și Hasselmo, 1997 ; Wallenstein și colab., 1998).

Deși stocarea secvențială și reamintirea au fost inițial propuse ca și caracteristici ale regiunii CA3, modele ulterioare (Linsman, 1999), au arătat cât de complex și reciproc sunt conectate rețelele recurente în girusul dințat și CA3, care pot coordona furnizarea mult mai exactă a secvențelor reamintite spre CA1, ce decodifică secvențele și care

se vor întoarce în cortex, pentru compararea secvențelor ce urmează să intre în rețea cu informațiile deja existente . . .

În al treilea rând, anumite modele computaționale accentuează organizarea temporală în memorie episodică, ce oferă un mecanism reprezentativ, care leagă reprezentarea memoriei de rețeaua relațională. Aceste rețele includ celule care nu recepționează intrări externe dar dezvoltă circuite de descărcare, asociate cu regularitate de secvențe particulare sau secvențe care se suprapun (Levy, 1996; Sohal și Haselmo, 1998 ; Wallenstein și colab., 1998). În această situație, când episoadele se repetă, aceste celule oferă un context local temporal, în care itemii dintr-o secvență particulară sunt legați împreună. Când aceste legături încorporează evenimente unice pentru un episod particular, acestea pot ajuta rețeaua în dezasambarea sa în circuite succesive precum și suprapunerea în secvențe distincte.

În momentul când aceste legături sunt activate similar, prin episoade separate, care împărtășesc o serie de trăsături comune, acestea pot permite asocierea episoadelor discontinue care întrunesc acele trăsături. Astfel, anumite proprietăți ale rețelei, pot ajuta la codificarea episoadelor ca secvențe de evenimente, ce conțin, de asemenea, mijloace de legare și desfacere a episoadelor asemănătoare (Agster și colab., 2002).

Intrările convergente, recurența și potențarea de lungă durată sunt atât proprietăți ale subregiunilor hipocampului cât și ale ariilor corticale (Bear, 1996). De aceea, mecanismul descris mai sus poate contribui la procesarea memoriei în întreg hipocampusul și poate fi susținut de consolidarea permanentă a memoriei în arii extinse ale cortexului cerebral (Frankland și colab., 2004 ; Maviel și colab., 2004).

Rolul special al acestor mecanisme în hipocamp poate deriva dintr-o extindere înaltă a diverselor intrări convergente, a recurenței puternice și a plasticității sinaptice rapide, care sunt proeminente în circuitul hipocampului.

1.2.4 Aspecte moleculare ale stocării memoriei dependente de hipocamp și potențarea de lungă durată (LTP)

În anii '70, două cercetări independente au ajutat la conturarea unei modalități de explicare a rolului pe care îl are hipocampul în memoria spațială. Mai întâi, în 1971, O'Keefe și Dostrovsky au descoperit că celulele piramidale hipocampice pot codifica informații despre spațiu (O'Keefe și Dostrovsky, 1971). Apoi, în 1973, Bliss și Lomo au descoperit că sinapsele din hipocamp pot manifesta potențare de lungă durată (LTP – long term potentiation).

Lucrând în laboratoarele lui Per Andersen din Oslo, Norvegia, Timothy Bliss și Terje Lomo au demonstrat că sinapsele din hipocamp au o capacitate remarcabilă de plasticitate necesară pentru depozitarea memoriei (Bliss și Lomo, 1973).

Un scurt tren de impulsuri, care poate trece prin oricare din cele trei circuite majore ale hipocampului, poate produce o potențare sinaptică de lungă durată (LTP), o creștere a capacității de descărcare sinaptică în acest circuit, care durează de la o oră la câteva ore la animalele anesteziate și de la câteva zile la câteva săptămâni la animalele libere sau în stare de activitate.

Potențarea de lungă durată prezintă câteva trăsături care sunt corespunzătoare capacității de păstrare a memoriei.

În primul rând, s-a găsit că această potențare se produce în cele trei circuite principale ale hipocampului : circuitul perforant, circuitul fibrelor muscinoase și circuitul fibrelor Schaffer (Bliss și Collingridge, 1993).

În al doilea rând, potențarea de lungă durată este indusă foarte rapid astfel că, aceasta poate fi indusă de un singur tren de stimuli

electrici.

În al treilea rând, odată indusă, această potențare durează de la o oră până la câteva ore sau câteva zile fiind dependentă de numărul de repetări ale stimulului. Astfel, ca în cazul facilitării de lungă durată de la melcul *Aplysia*, potențarea de lungă durată prezintă trăsăturile unui proces de memorare. Se poate forma foarte repede în sinapse apropiate și se poate menține pentru o perioadă lungă de timp.

Potențarea de lungă durată în cele trei categorii de sinapse din hipocamp are două forme. Potențarea de lungă durată în fibrele muscinoase este nonasociativă, adică nu necesită o activitate coincidentă între elementele pre- și postsinaptice.

În contrast, potențarea de lungă durată în circuitul perforant și în colateralele Schaffer este asociativă, deoarece necesită o conlucrare pre- și postsinaptică. Deoarece leziunile genetice, care interferă selectiv cu potențarea de lungă durată în fibrele muscinoase la șoarece, nu afectează capacitatea pentru memoria spațială sau contextuală (Huang și colab., 1995), atenția s-a îndreptat spre circuitul Schaffer dintre neuronii CA3 și CA1. Aceasta deoarece, este cel mai studiat circuit sinaptic din hipocamp iar leziunile genetice în acest circuit pot conduce la deficite de memorie .

Colateralele axonice Schaffer din hipocamp, necesită ca mediator chimic glutamatul. Glutamatul produce potențare de lungă durată prin acțiune la nivel postsinaptic, prin cel puțin două categorii de receptori : receptorii de tip NMDA (N-metil, D-aspartat) și receptori non-NMDA (Fig. 15).

Receptorii de tip non-NMDA mediază transmiterea de bază, deoarece canalele ionice, asociate cu receptorii de tip NMDA, sunt blocate de magneziu în stare de repaus. Receptorii de tip NMDA sunt deblocați doar atunci când neuronii postsinaptici sunt depolarizați. Astfel, receptorii de tip NMDA au proprietăți de tip asociativ. Activarea optimă a receptorilor de tip NMDA necesită două mecanisme care se desfășoară simultan : legarea glutamatului de receptori și depolarizarea neuronilor postsinaptici.

Studii fiziologice recente, sugerează că faza târzie a potențării de lungă durată este implicată în formarea de noi sinapse (Greenough și Baley, 1998; Geinisman și colab., 1991 ; Bolshakov și colab., 1997) (Fig. 15).

Interferențe genetice cu potențarea de lungă durată și memoria spațială

O inițială evidență a acestor corelații a fost oferită de Morris și colaboratorii lui, care au găsit că atunci când receptorii de tip NMDA sunt blocați prin metode farmacologice, se blochează și potențarea de lungă durată, animalele fiind capabile să navigheze în labirintul acvatic dar nu sunt capabile să-și formeze o memorie spațială. Mai mult, aceste evidențe au fost puse în corelație cu experimente genetice.

Timp de mai mulți ani, analiza comportamentală a mutațiilor genetice nu a fost fezabilă la mamifere. Ca rezultat, era posibil să se determine care sunt schimbările în exprimarea unei singure gene, care afectează potențarea de lungă durată în hipocamp și cum acest tip de schimbări în potențarea de lungă durată afectează memoria spațială și comportamentul liber al animalului.

Aceste tehnici avansate au fost aplicate pentru prima dată în studiul memoriei de către Silva și colaboratori (1992) și Grant și colaboratori (1992). Studii ulterioare, au arătat interferența potențării de lungă durată din circuitul Schaffer cu memoria spațială, prin metode specifice de tip *gene knockout*.

Totuși studiile au fost limitate în timp și spațiu (Mayford și colab., 1996) pe de o parte, deoarece genele nu au fost eliminate numai din circuitul Schaffer, ci și din celelalte părți ale creierului, iar pe de altă parte, genele au fost eliminate din toate părțile dezvoltate ceea ce ar fi interferat cu circuitul de bază al hipocampului.

Mult mai recent, o a doua generație de șoareci modificați genetic au fost utilizați pentru a rezolva problemele apărute.

Tsien și colaboratorii (1996) au dezvoltat o metodă de tip *gene knockout* care să se limiteze doar la nivelul celulelor piramidale din regiunea CA1. Tsien și colaboratorii (1996), au utilizat această metodă pentru a scoate subunitatea R1 a receptorilor NMDA. Acești șoareci prezentau o transmitere sinaptică de bază normală dar potențarea de lungă durată din circuitul Schaffer a fost complet întreruptă. Deși această întrerupere a fost localizată numai la nivelul circuitului Schaffer, acești șoareci au avut totuși deficite de memorie spațială.

Aceste constatări oferă o evidență clară a faptului că receptorii NMDA și plasticitatea sinaptică mediată prin receptorii NMDA în colateralele Schaffer, sunt importante pentru memoria declarativă. Oricum, în metoda *genelor knockout*, indiferent cât de limitate sunt în distribuția lor anatomică, problema potențială o reprezintă faptul că deficitul în potențarea de lungă durată și memoria spațială poate fi imaginată ca fiind rezultatul dezvoltării deficitare a fibrelor în circuitul Schaffer.

Păstrând această idee, Mayford și colaboratorii (1996), au realizat diverse linii de șoareci, la care au exprimat o formă a genei proteinkinazei II *Ca²⁺ calmodulin dependentă*, într-o manieră care permitea de a fi activate sau blocate. Genele mutante interferă cu potențarea de lungă durată, produsă prin stimularea cu frecvență *theta* (1-10 Hz), o frecvență fiziologică identificată în hipocamp, atunci când șoarecele explorează mediul înconjurător. Această linie de șoareci prezenta, de asemenea, un deficit de învățare și memorare spațială. Când transgenele au fost blocate, atât potențarea de lungă durată cât și capacitatea de memorare au fost restaurate.

Aceste constatări exprimă clar faptul că potențarea de lungă durată (LTP) în circuitul Schaffer este esențială pentru memoria spațială. Rolul potențării de lungă durată (LTP) în acest circuit este foarte specific.

Așa cum s-a menționat anterior, leziunile genetice selective în fibrele muscinoase nu afectează potențarea de lungă durată (LTP) și memoria spațială (Huang și colab., 1994).

În paragrafele anterioare s-a arătat că potențarea de lungă durată (LTP) are două faze: timpurie și târzie. Deficitele în diferitele faze ale potențării de lungă durată sunt surprinzător de selective.

Astfel, exprimarea în hipocamp a transgenelor care blochează selectiv proteinkinaza A blochează faza târzie a potențării de lungă durată în circuitul Schaffer (Abel și colab., 1997).

Un deficit similar a fost evidențiat la animalele care au leziuni selective ale genelor responsabile de sinteza CREB (cyclic AMP-response element binding protein – element responsabil de legarea AMP ciclic de proteine; Bourtchouladze și colab., 1994). Animalele cu acest deficit au abilități normale de învățare și o memorie de scurtă durată normală, atunci când au fost testate după o oră de la învățare, dar acestea nu aveau capacitatea de conversie a memoriei de scurtă durată în memorie stabilă de lungă durată. Rezultate similare esențiale au fost obținute atunci când s-au administrat inhibitori ai sintezei de proteine, unor șoareci sălbatici normali înainte de antrenare.

Luete împreună, aceste experimente arată că interferența dintre faza timpurie a potențării de lungă durată în circuitul Schaffer cu blocarea genelor pentru receptorii NMDA sau pentru receptorii non-NMDA, blochează faza târzie a potențării de lungă durată și de aceea determină deficite atât în memoria de scurtă durată cât și memoria de lungă durată. Interferența cu faza târzie a potențării de lungă durată este corelată numai cu scăderea memoriei de lungă durată.

Interferențe genetice care reflectă proprietățile "celulelor de locație" din hipocamp

Potențarea de lungă durată în hipocamp reprezintă o schimbare indusă în puterea sinapselor, produsă prin stimularea electrică a circuitului sinaptic. Observațiile originale ale lui O'Keefe, în urma unor diverse studii, au arătat că celulele piramidale pot codifica relațiile dintre trăsăturile mediului înconjurător, care sunt foarte relevante pentru sarcina de învățare.

În mod specific, în anumite celule piramidale se produce potențare de lungă durată atunci când circuitele aferente sunt stimulate electric iar acestea pot codifica localizarea animalului într-un spațiu particular. De aceea, localizarea animalului este reprezentată printr-o descărcare a unei populații unice de "celule de locație" din hipocamp, fiecare descărcare având loc atunci când animalul se află într-un spațiu particular. Când animalul intră într-un nou spațiu, se formează noi "celule de locație" în câteva minute, acestea fiind stabile de la câteva săptămâni până la câteva luni. Anumite celule piramidale pot descărca semnale diferite în spații diferite și de aceea pot fi utilizate în mai mult de o singură "hartă cognitivă".

Formarea rapidă, precum și persistența "câmpurilor de locație", oferă oportunitatea de a pune întrebarea cum se formează "câmpurile de locație", iar odată formate aceste câmpuri, cum se păstrează? Este potențarea de lungă durată importantă pentru formarea și menținerea "câmpurilor de locație" ?

Pentru a răspunde la aceste întrebări, celulele de locație au fost studiate de McHough și colaboratori (1996) și de Rotenberg și colaboratori (1996), la două tipuri de șoareci mutanți, produși de Tsien și Mayford. La fiecare tip de mutant, potențarea de lungă durată

interferă într-un anumit mod. Aceasta nu este necesară pentru formarea de noi "câmpuri de locație" la nici una din cele două tipuri de mutații.

În contrast însă, potențarea de lungă durată este necesară pentru reglajul fin al "celulelor de locație" și pentru stabilitatea acestora în timp. De altfel, instabilitatea acestora, este o reminiscență a deficitului de memorie constat la pacienții cu leziuni ale lobului temporal medial. Astfel, de fiecare dată când aceștia intrau în același spațiu, pe care nu-l mai văzuseră înainte de a deveni amnezici, aveau senzația că nu l-au mai văzut niciodată.

Luată împreună cele două studii realizate pe șoareci, a căror celule din CA1 erau lipsite de subunitatea R1 a receptorilor NMDA și a celor cu o exprimare activă a proteinkinazei II Ca/ calmodulin dependente, sugerează că potențarea de lungă durată are o mare importanță pentru menținerea unei hărți spațiale coerente.

Stările emoționale și potențarea de lungă durată necesare în stocarea memoriei

Lobul temporal medial sprijină formarea memoriei declarative prin câteva componente anatomice. Astfel cortexurile de asociație procesează informațiile și le proiectează spre cortexul peririnal și parahipocampic care la rândul lor, le proiectează prin câteva circuite în girusul dințat și hipocamp. Din girusul dințat, proiecția trece prin cel mai important circuit al hipocampului, dintre CA3 și CA1 (circuitul Schaffer) și apoi spre subiculum, componenta de ieșire, care retrimite proiecțiile spre cortexurile de asociație prin cortexul entorinal (Fig. 9, 15).

Deși regiuni specifice în inițierea și reglarea exprimării genelor ar putea ajuta în sarcina de analizare a contribuției fiecărei regiuni corticale în stocarea memoriei, o formă precisă a potențării de lungă durată este necesară.

Un studiu major avansat al emoției, a fost realizat asupra amigdalei, care are un rol important în această exprimare.

La oameni, stimularea electrică a amigdalei produce stări de frică și teamă. Mai mult decât atât, studii funcționale de rezonanță magnetică, au relevat că stimulii care provoacă frică afectează și fluxul sangvin în amigdală (LeDoux, 1995) (Fig. 19).

La animalele de experiență, amigdala este esențială atât în frica instinctivă cât și în cea învățată sau condiționată (Davis și colab., 1994; Le Doux, 1995, 1996). La animalele de experiență, frica condiționată este produsă prin asocierea unui stimul sonor neutru (stimul condiționat) cu un șoc electric, aplicat la nivelul tălpiilor (stimul necondiționat). Informațiile auditive sunt importante pentru formarea fricii condiționate în nucleii bazolaterali ai amigdalei, prin două căi: prin corpii geniculați mediali din metatalamus și prin cortexul auditiv (LeDoux, 1995, 1996; Maren și Fanselow, 1995).

Ambele circuite auditive trec prin receptorii NMDA, dependenți de potențarea de lungă durată (Clugnet și LeDoux, 1990; Maren și Fanselow, 1995) și blochează inhibitorii receptorilor NMDA pentru frica condiționată (Miserendino și colab., 1990; Fanselow și Kim, 1994).

Studii recente au arătat că, frica condiționată induce potențare de lungă durată în intrările auditive din nucleii bazolaterali (McKernan și Shinnick-Gallagher, 1997; Rogan și colab., 1997). Această potențare de lungă durată este mediată prin receptorii NMDA (Fig. 19).

Astfel, ca și în cazul stocării memoriei nondeclarative de la nevertebrate, structura esențială în stocarea memoriei - amigdala - este direct implicată în circuitul auditiv al stimulului condiționat.

Aplicarea și abordarea moleculară în acest sistem, poate oferi o bună strategie pentru analiza exactă a aspectelor privind importanța potențării de lungă durată în stocarea memoriei.

1.3 COMPLEXUL AMIGDALIAN

Amigdala reprezintă, așa cum arată și numele, o structură în formă de migdală, situată în profunzimea lobului temporal, fiind identificată pentru prima oară de Burdach la începutul secolului al XIX-lea. Descrierea inițială a lui Burdach arată doar grupul de celule, care azi reprezintă complexul bazolateral. Ulterior, au fost identificate la numeroase specii un mare număr de structuri care înconjoară complexul bazolateral și care este cunoscut astăzi ca reprezentând complexul amigdalian (Sah, Faber, Armentia, Power, 2003).

Această structură continuă să atragă un deosebit interes deoarece are un rol central în procesele emoționale. Termenul de emoție este un concept dificil, deoarece descrie experiența subiectivă și senzații ca: durerea, frica, speranța și dorința, precum și aspecte comportamentale individuale manifestate atât în public cât și private.

În trecut, emoțiile erau văzute ca aparținând exclusiv oamenilor, ca și alte aspecte funcționale ale creierului: percepția senzorială și cunoașterea. Această separație între cunoaștere și emoție persistă, în ciuda existenței unor dubii legate de faptul că emoțiile pot avea un impact major în variate aspecte ale funcțiilor mintale.

În studiile biologice ale emoțiilor probabil că, cea mai importantă contribuție a fost a lui Charles Darwin. În tratatul său "Expresia emoțiilor la oameni și animale", publicat în anul 1872, Darwin (Darwin, 1872) sugera că, există câteva aspecte fundamentale ale emoțiilor, a căror exprimare în comportamente este asemănătoare atât la oameni cât și la animale. Aceasta a fost prima observație care a făcut posibil de a face corelații cu emoțiile umane, prin studiul comportamentului animal.

William James (James, 1884) și C.G. Lange (Lange, 1887) au sugerat, în mod independent, că emoțiile sunt răspunsuri cognitive, care însoțesc răspunsurile fiziologice la stimuli externi.

Această idee, se dorea să devină "Teoria emoției" James – Lange. Astfel, după afirmația lui James, atunci când vedem un urs "nu fugim deoarece ne este frică dar ne este frică deoarece fugim" (James, 1890). Împreună cu propunerea lui Darwin, aceste idei sugerează că este posibil să se studieze emoțiile, prin examinarea răspunsurilor fiziologice la stimuli.

Prima teorie neurofiziologică a emoțiilor pornește de la munca lui Cannon și Bard în 1920. Cannon și Bard au criticat teoria James – Lange, în schimb au sugerat că hipotalamusul și proiecțiile sale spre cortex și trunchiul cerebral, ar fi elementul central în inițierea cât și în evaluarea răspunsului emoțional (Cannon, 1927).

Ulterior, Papez (Papez, 1937), revizuiind în 1937 datele anatomice și clinice, adaugă mai multe structuri ale lobului temporal medial ca fiind implicate în exprimarea emoțiilor.

Aceste studii au fost apoi extinse de Paul McLean (1949), care a numit circuitele cerebrale implicate în emoții "creier visceral" și a introdus termenul de **sistem limbic**.

Imediat după ce McLean a inclus amigdala în sistemul limbic, implicațiile amigdalei în procesele emoționale au fost studiate de Klüver și Bucy (1937, 1939), care au examinat efectele comportamentale ale leziunilor lobului temporal medial la maimuțe. Aceste animale manifestau multiple efecte incluzând schimbări marcante în comportamentul emoțional, ce au fost descrise de cei doi ca "orbire psihică" și au fost denumite ulterior sub numele de "Sindromul Klüver-Bucy". Totuși, aceste leziuni erau foarte extinse și includeau amigdala, hipocampusul și arii corticale din jur.

Ulterior, Weiskrantz (1956) demonstrează că leziuni mult mai restrânse ale amigdalei, pot reproduce rezultatele descrise de Klüver și Bucy, întărind astfel rolul fundamental al amigdalei în procesarea emoțiilor. Aceste studii au demonstrat clar că amigdala este o

componentă esențială a circuitului atribuit semnificațiilor emoționale și produce răspunsuri comportamentale adecvate la stimuli externi importanți.

În timp ce studiile inițiale, legate de rolul complexului amigdalian, utilizau evitarea condiționată și învățarea instrumentală (Sarter și Markowitsch, 1985), studiile stărilor emoționale necesită un nou nivel de analiză, odată cu dezvoltarea studiilor legate de frica condiționată.

Frica condiționată reprezintă un reflex condiționat pavlovian simplu, în care un sunet sau stimul luminos este asociat cu un stimul aversiv, în mod obișnuit un șoc electric aplicat la nivelul tălpilor șobolanului. După un număr relativ de asocieri a celor doi stimuli, stimulul neutru va declanșa ulterior un comportament similar celui produs de stimulul aversiv. Reacția de frică constă în blocarea mișcărilor, transpirație, schimbarea ritmului cardiac și a presiunii sanguine.

La oameni apar și efecte cognitive ca: senzația de spaimă și disperare, asociate cu efecte vegetative. Acest comportament învățat, este rapid dobândit și păstrat pentru o lungă perioadă de timp. Natura simplă a acestei sarcini de învățare, precum și ușurința de a măsura modificările fiziologice, face ca studiul fricii condiționate să fie un model atractiv pentru studiul învățării și consolidării memoriei.

Mai mult de atât, deoarece există similarități între frica umană și cea a animalelor, frica condiționată pare a fi o metodă relevantă pentru studiul apariției afecțiunilor anxioase la om (Davis, 1992; Davis și Whalen, 2001; Rosen și Schulkin, 1998).

Aceste avantaje conduc la o rapidă creștere a numărului de studii legate de rolul amigdalei în frică, învățare și memorie în general.

Deși anumite controverse persistă în indicarea rolului precis al structurilor implicate (LeDoux, 1998; Paré, 2002), aceste studii oferă o evidență definitivă privind rolul amigdalei, precum și a aferențelor și eferențelor lor, în procesarea fricii la mamifere (Adolphs, Tranel și Damasio, 1998; Davis și Whalen, 2001; Kapp, 1992; LeDoux, 1998).

1.3.1. Anatomia complexului amigdalian

Complexul amigdalian, localizat în lobul temporal medial, cuprune aproximativ 13 nuclee grupate în structuri diferite. Aceștia sunt grupați în subdiviziuni, care au largi conexiuni internucleare și intranucleare. Acești nuclee și conexiunile dintre ei, au fost evidențiate prin metode citoarhitectonice și histochemice (Krettek și Price, 1978; Pitkänen, 2000).

Organizarea arhitectonică și conexiunile amigdalei au fost mult revizuite (Kim și colab., 1991; Savander și colab., 1996; McDonald, 1998; Pitkänen, 2000). Deși aceste revizuirii au fost concentrate mai ales pe amigdala de la șobolan, aceasta a fost studiată și la maimuță (Amaral și colab., 1992) și pisică (Price și colab., 1987). Aceste studii relevă că există numeroase similarități între specii dar și numeroase diferențe de organizare și dimensiuni ale diferiților nuclee amigdalieni.

Nomenclatura utilizată a fost introdusă de Price și colaboratori (Price și colab., 1987) cu unele modificări.

În această clasificare, nucleele amigdalieni la șobolan sunt împărțiți în trei grupe (**Fig. 16**): 1) grupul bazolateral profund, ce include nucleul lateral, nucleul bazal și nucleul bazal accesoriu; 2) grupul cortical superficial, ce include nucleele corticale și nucleul tractului olfactiv lateral; 3) grupul centromedial compus din nucleele centrale și mediale. Există și un set de nuclee care nu pot fi grupate cu ușurință într-una din grupele de mai sus și de aceea sunt descriși separat. Acesta include masa de celule intercalare și aria amigdalohipocampică (AHA).

1.3.1.1 Complexul bazolateral

Este reprezentat de: nucleul lateral (LA), nucleul bazal (B), care este numit și nucleul bazolateral (BLA), la care se adaugă nucleul bazal accesoriu (AB), care este cunoscut și sub numele de nucleul bazomedial (Fig. 16). Adesea, acești trei nucleii sunt numiți complexul bazolateral (Johnston, 1923).

Nucleul lateral este localizat dorsal în amigdală unde se învecinează cu nucleul bazal ventral. Este mărginit lateral de capsula externă și medial de nucleul central. Conține trei subdiviziuni: subdiviziunea dorsolaterală cu celule mici, subdiviziunea ventrolaterală cu celule mari, și subdiviziunea medială.

Nucleul bazal este localizat ventral față de cel lateral și este subîmpărțit în: subdiviziunea magnocelulară rostrală și subdiviziunea parvocelulară.

Nucleul bazal accesoriu se află ventral față de nucleul bazal și în vecinătatea ariei amigdalohipocampice (AHA). Cuprinde subdiviziunea magnocelulară, subdiviziunea intermediară și subdiviziunea parvocelulară (Pitkänen, 2000; Pitkänen și colab., 1997).

Figura 16

Nucleii complexului amigdalian la șobolan

Secțiuni sagitale efectuate din partea rostrală (A) spre partea caudală (D). Nucleii sunt grupați în trei grupe. Abrevieri: ABmc - subdiviziunea grupului bazal accesoriu magnocelular; ABpc - subdiviziunea grupului bazal accesoriu parvocelular; Bpc - subdiviziunea nucleului bazal magnocelular; e.c - capsula externă; Ladl - subdiviziunea dorsolaterală a grupului lateral; Lam - subdiviziunea medială a grupului lateral; Lavl - subdiviziunea ventrolaterală a grupului lateral; Mcd - subdiviziunea dorsală a grupului medial; Mcv - subdiviziunea ventrală a grupului medial; Mr - subdiviziunea rostrală a amigdalei mediale; CoP - nucleul cortical posterior; CoA - nucleul cortical anterior; PAC - cortex periamigdaloid; Pir - cortex piriform; s.t. - stria terminalis (Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power, 2003)

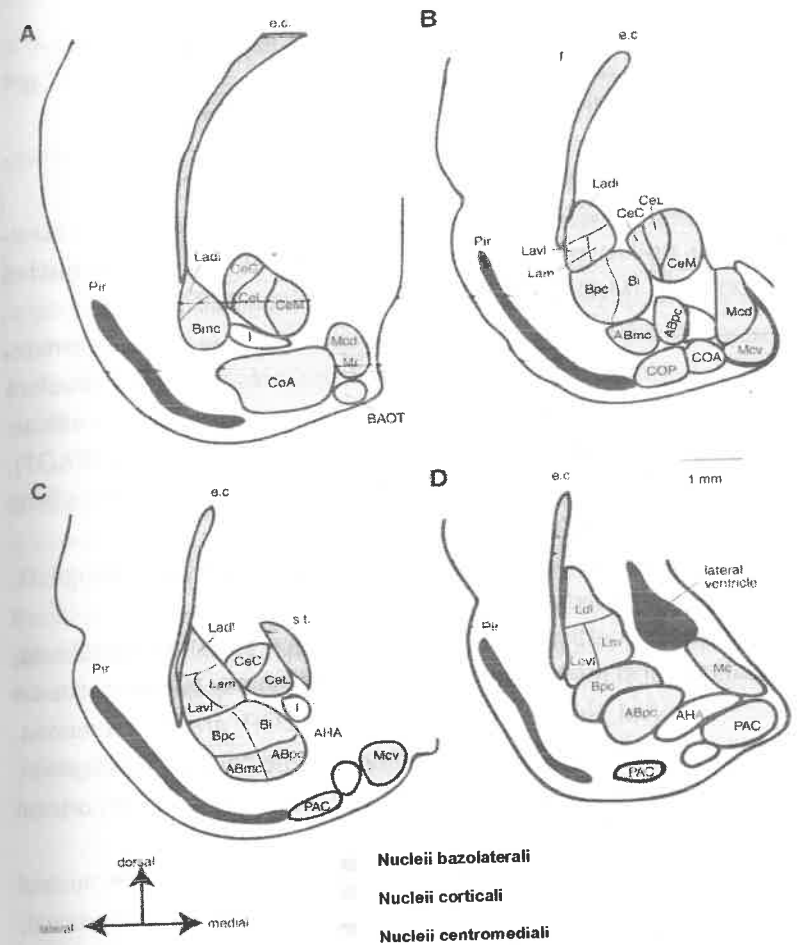


Figura 16

Nucleii complexului amigdalian la șobolan (Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power, 2003)

1.3.1.2 Nucleii corticali

Al doilea grup, situat superficial, este numit și nucleii corticomediale (McDonald, 1982; Price și colab., 1987).

Deși aceste structuri sunt numite nucleii, ei au caracteristici corticale deoarece sunt situați la suprafața creierului și au o structură stratificată (Price și colab., 1987). Ei cuprind nucleul tractului olfactiv lateral (NLOT), nucleul patului din tractul olfactiv accesoriu (BAOT), nucleii corticali anterior și posterior (COA, respectiv COP) și cortexul periamigdaloid (PAC).

Nucleul patului, este o parte situată foarte rostral în amigdală, fiind mărginit lateral de nucleul cortical anterior.

Nucleul cortical anterior (COA) are o structură stratificată, localizat lateral și rostral de nucleul tractului olfactiv lateral și caudal de nucleul medial. Nucleul cortical posterior (COP) are, de asemenea, trei straturi și este localizat în regiunea cea mai caudală a amigdalei, unde este mărginit dorsal de aria amigdalo-hipocampică și de cortexul periamigdaloid lateral.

Cortexul periamigdaloid (PAC) este situat ventral de nucleul bazal și este împărțit în trei subdiviziuni: cortexul periamigdaloid, diviziunea medială și diviziunea sulcală (Pitkänen, 2000; Price și colab., 1987).

1.3.1.3 Nucleii centromediale

Grupul nuclear centromedial, situat în porțiunea dorsomedială a complexului amigdalian conține o parte centrală (CeA), medială (CeM)

și partea amigdaliană a nucleului patului din stria terminală (BNST, Fig.16).

În mod tradițional, acești nucleii erau asimilați în cadrul nucleilor corticali.

Recent, a fost sugerat că nucleii centrali, mediali și nucleul patului, au caracteristici histochimice și de dezvoltare diferite de nucleii corticali. De aceea, la inițiativa lui McDonald (McDonald, 1998), s-a separat acest grup de nucleii corticali.

Nucleii centrali sunt localizați dorsomedial în partea rostrală a amigdalei, fiind mărginiți lateral de complexul bazolateral, dorsal de *globus pallidus* și medial de stria terminalis.

Nucleul central are patru subdiviziuni: subdiviziunea capsulară (CeC), subdiviziunea laterală (CeL), subdiviziunea intermediară (Cel) și subdiviziunea medială (CeM) (Jolkkonen, 1998; McDonald, 1982).

Nucleul medial se găsește aproape de fasciculul medial al tractului optic. Se întinde de la nucleul tractului olfactiv lateral (NLOT) și se extinde caudal. La rândul său conține patru subdiviziuni: rostrală, dorsală, ventrală și caudală.

1.3.1.4 Alți nucleii amigdalieni

Un alt grup de nucleii, cuprinși în aria amigdaliană sunt: aria amigdaliană anterioară (AAA), aria amigdalo-hipocampică (AHA) și nucleii intercalari (I) (Amaral și colab., 1992; Brown și colab., 1988; Price și colab., 1987). Aria amigdalo-hipocampică (AHA) este cea mai caudală în cadrul nucleilor amigdalieni și cuprinde subdiviziunea medială și laterală.

Nucleii intercalari sunt reprezentați de grupuri mici de neuroni, în interiorul fibrelor ce separă diferiți nucleii amigdalieni (Millhouse, 1986).

1.3.1.5 Amigdala extinsă

Deși clasificarea de mai sus a fost adoptată de numeroși cercetători, câțiva autori au sugerat că o clasificare diferită este mult mai bună.

Inițial, bazându-se pe conexiunile cunoscute ale amigdalei, Alheid, Heimer și colaboratori (Alheid și colab., 1995; Alheid și colab., 1998), au argumentat că amigdala centromedială trebuie să fie extinsă rostral și medial. Ei au evidențiat că amigdala inervează nucleul patului al striei terminale și regiunea dorsocaudală a substanței inominata (pallidumul ventral). Mai mult, aceste două regiuni au conexiuni eferente similare privind proiecțiile descendente spre amigdală.

Astfel, ei au argumentat că aceste regiuni sunt părți ale complexului amigdalian. Prin includerea acestora, ei au sugerat că aceste regiuni, ce formează complexul centromedial, trebuie să se numească "amigdala extinsă".

Recent, Swanson și Petrovich (Swanson, 2000; Swanson și Petrovich, 1998) au argumentat că nucleii complexului amigdalian au o structură și funcționalitate eterogenă fiind grupați în mod arbitrar.

Ei susțin că acești nuclei trebuie divizați în patru sisteme funcționale. Acestea ar putea fi: sistemul frontotemporal, sistemul autonom, sistemul olfactiv și sistemul olfactiv accesoriu.

În această clasificare, nucleii bazolaterali, care embriologic sunt asemănători cu cei corticali, primesc aferențe din surse similare și conțin celule asemănătoare neuronilor corticali din sistemul frontotemporal. Nucleii centrali, care au origine embriologică comună cu striatumul (Puelles, 2001), conțin celule asemănătoare morfologic cu cele din striatum și realizează numeroase conexiuni cu regiuni implicate în controlul vegetativ, exercitate prin sistemul nervos vegetativ (Puelles, 2001; Swanson și Petrovich, 1998).

În fine, nucleii corticali și nucleul medial, care au în principal proiecții olfactive, sunt părți ale sistemului olfactiv accesoriu. Această grupare a nucleilor în sisteme funcționale distincte se potrivește foarte bine cu dezvoltarea acestor structuri.

Această clasificare este larg acceptată, propunându-se ca nucleii bazolaterali să constituie grupul frontotemporal, nucleii centromediali să constituie grupul autonom și nucleii corticali să constituie două grupuri olfactive.

1.3.2 Conexiuni aferente și eferente ale nucleilor amigdalieni

Datele despre conexiunile aferente și eferente ale complexului amigdalian, provin din studiile de trasare anterogradă și retrogradă realizate prin injectări în diverse regiuni amigdalene, corticale și subcorticale. Aceste studii au relevat că, fiecare nucleu amigdalian primește intrări de la multiple regiuni distincte ale creierului (McDonald, 1998; Pitkänen, 2000; Price și colab., 1987).

Proiecțiile eferente pornite din amigdală sunt, de asemenea, foarte răspândite cuprinzând atât regiuni corticale cât și subcorticale (Pitkänen, 2000). Studiile realizate în special pe pisici, șobolani și maimuțe, au arătat în cele mai multe cazuri numeroase similarități în organizarea intrărilor și ieșirilor la cele trei specii.

Marea cantitate de informații ce ajung la amigdală pot fi separate în informații ce provin de la scoarță și talamus și informații ce provin de la hipotalamus și trunchiul cerebral.

Intrările corticale și talamice, aduc informații de la ariile senzoriale și structurile aflate în legătură cu sistemele de memorare.

Intrările hipotalamice și cele din trunchiul cerebral, provin din regiuni implicate în comportament și controlul vegetativ.

Sursa majoră de informații senzoriale ce ajung la amigdală o reprezintă cortexul cerebral (Mascagni și colab., 1993).

Aceste proiecții sunt glutamat - ergice, provenind în special, din stratul neuronal piramidal V (Amaral, 1997 ; Ottersen, 1981).

Majoritatea intrărilor sunt ipsilaterale și pătrund în amigdală prin capsula externă (Mascagni și colab., 1993). Cele mai multe proiecții corticale își au originea în ariile de asociație și transmit informații procesate printr - o serie de conexiuni cortico-corticale, cu originea în ariile senzoriale primare. Aceste intrări pot fi divizate în : unele cu specific senzorial, unele polimodale și unele ce provin din lobul temporal medial.

Diferitele intrări și distribuția lor în amigdală sunt prezentate schematic în figura de mai jos (Fig. 17)

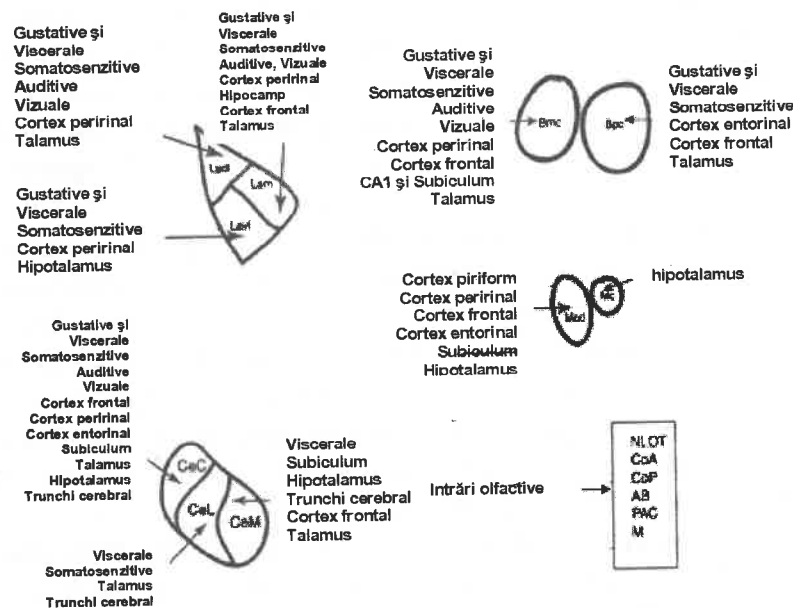


Figura 17
Reprezentarea schematică a intrărilor în nucleii amigdalieni

(Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power , 2003)

1.3.2.1 Intrările senzitive în nucleii amigdalieni

Complexul amigdalian primește intrări de la toți analizatorii fiind considerat, o "fereastră" prin care sistemul limbic "vede" locul persoanei în mediu (Hefco, 1997). Astfel, nucleii amigdalieni primesc informații de la toți analizatorii : olfactiv, somatosenzitiv, gustativ, visceral, auditiv și vizual (Fig. 17).

Proiecțiile olfactive pornesc în special din bulbul olfactiv precum și din cortexul olfactiv primar. Cele mai multe proiecții ale bulbului olfactiv ajung în nucleul tractului olfactiv lateral, nucleul cortical anterior și cortexul periamigdaloid, în timp ce proiecțiile tractului olfactiv accesori, proiectează în nucleul patului al tractului olfactiv accesori, nucleul medial și nucleul amigdalian cortical posterior (Scalia, 1975). Cortexul piriform și nucleul olfactiv anterior, au proiecții în amigdala laterală, bazală și nucleii bazali accesori (Luschin și Price, 1983). Nucleul endopiriform dorsal are proiecții adiționale spre toți nucleii amigdalieni, la fel ca și spre nucleul tractului olfactiv lateral, cortexul periamigdaloid și amigdala medială (Behan, 1995). Astfel toate regiunile prin care există un flux informațional olfactiv au proiecții în complexul amigdalian.

În ceea ce privește intrările somatosenzoriale, câteva proiecții pornesc direct din ariile somatosenzoriale. Multe aferențe ajung în amigdală prin cortexul parietal insular agranular (Shi și Cassell, 1998). Acestea proiectează în nucleul lateral, bazal și central (McDonald, 1987; Shi și Cassell, 1998).

În amigdala laterală, cele mai importante proiecții au fost evidențiate în subdiviziunea dorsolaterală, în timp ce în nucleul bazal aceste intrări nu au fost evidențiate (Shi și Cassell, 1998).

De asemenea, informațiile somatosenzoriale ajung în amigdală prin proiecții provenite din nucleul pontin parabrahial și nucleii talamici,

porțiunea medială a corpului geniculat medial și nucleul posterior internuclear (PIN) care se pare că este implicat în transmiterea informațiilor nociceptive (Behan, 1995 ; Bordi și LeDoux, 1994 ; LeDoux, 1987). Intrările pornite din nucleul posterior internuclear ajung în toate subdiviziunile nucleului lateral dar inervează și nucleul bazal accesori și subdiviziunea medială a nucleului central (Bernard și colab., 1993; Linke și colab., 2000).

Ariile primare gustative și viscerale din cortexul insular anterior și posterior, trimit proiecții puternice în subdiviziunea dorsală a nucleului lateral, nucleul bazal posterior și nucleul central (Shi și Cassell, 1998). Informații gustative și viscerale sosesc și din structuri subcorticale și împreună cu cele somatosenzitive corticale și subcorticale, converg spre complexul amigdalian (McDonald, 1998).

Intrările din nucleul talamic mediodorsal talamic (nucleul talamic gustativ), se termină în nucleii laterali, bazali și subdiviziunea laterală a nucleilor centromediali (Nakashima și colab., 2000; Turner, 1991) și de aici, vor ajunge în subdiviziunea laterală a nucleilor centromediali și în nucleul parabrahial, care trimite proiecții spre nucleul tractului solitar (Bernard și colab., 1993; Ottersen, 1981) (Fig. 25).

Informațiile auditive și vizuale ajung în amigdală din ariile de asociație, mai mult decât din cortexul primar. Aceste circuite par să aibă o relevanță particulară în frica condiționată. Pentru informațiile auditive, aria temporală 1 (Te 1), care reprezintă cortexul auditiv primar la șobolan, nu are proiecții directe în amigdală (Mascagni și colab., 1993 ; Shi și Cassell, 1998).

Intrările acustice subcorticale pornesc din corpul geniculat medial și ajung în câteva arii ale nucleilor laterali (LeDoux, 1990, Turner, 1991).

La fel ca intrările auditive, cele vizuale proiectează în amigdală, având originea în metatalamus și în ariile vizuale de înaltă rezoluție (Shi și Davis, 2001). Proiecțiile corticale din aceste arii urmează o cascadă spre amigdală, trecând în bună măsură prin aria temporală (Smith și Dudek, 1996; Shi și Davis, 2001). Aceste fibre se opresc în subdiviziunea dorsală a nucleilor laterali, centrali și în nucleul bazal magnocelular.

1.3.2.2. Intrări polimodale

Există câteva surse senzoriale polimodale importante ce ajung în amigdală. Acestea includ cortexul prefrontal, cortexul peririnal și hipocampusul.

Cortexul prefrontal este o sursă majoră de proiecții corticale în complexul amigdalian. Informațiile de la toate căile senzoriale converg spre ariile cortexului prefrontal (Ray și Price, 1992), multe dintre acestea fiind implicate în comportament și în circuitul recompensei la șobolan (Rolls, 1999). La toate speciile, a fost descrisă o densă organizare topografică a proiecțiilor spre cortexul frontal (McDonald, 1998). Nucleul bazal este cea mai importantă țintă a aferențelor din cortexul prefrontal, deși au fost descrise proiecții spre nucleii laterali, bazali accesori, centrali și nucleii mediali (McDonald și colab., 1996) (Fig. 25).

Ariile legate de sistemul memoriei declarative, includ cortexul peririnal, cortexul entorinal, cortexul parahipocampic și hipocampusul (Milner și colab., 1998). Proiecțiile dintre aceste structuri și amigdală sunt reciproce și foarte puternice (McDonald, 1998; Pitkänen, 2000). Subdiviziunea medială a nucleilor laterali, primește o puternică proiecție din cortexul peririnal, dar au fost descrise și proiecții spre nucleii bazali și corticali (Shi și Cassell, 1998). Cortexul entorinal pare să proiecteze în toți nucleii amigdalieni (McDonald și colab., 1997). Intrările ce vin din hipocamp spre amigdală, își au originea în special în regiunea subiculară iar acestea proiectează în principal în nucleii bazali deși există proiecții și spre mulți alți nuclei amigdalieni (Canteras și Swanson, 1992).

Pe scurt, amigdala recepționează informații senzoriale de la toți analizatorii. Aceste intrări ajung în structurile complexului amigdalian la toate nivelurile, de la locul tradițional de intrare în complex (nucleii bazolaterali și corticali) până la locul de ieșire (nucleii centromediali), (Pitkänen, 2000).

Totuși, aici există niveluri extinse de convergență dintre diferite informații senzoriale.

În combinație cu accesul la informații din sistemul memoriei lobului temporal medial, amigdala se află într-o bună poziție de a forma asociații între intrările senzoriale curente și experiența anterioară.

Pe lângă aceste informații, nucleii centrali, laterali și mediali, primesc intrări substanțiale de la hipotalamus, iar pentru intrările din trunchiul cerebral, nucleul central reprezintă ținta majoră pentru o varietate de intrări dinspre mezencefal, punte și bulb (Pitkänen, 2000).

1.3.2.3 Conexiuni eferente ale nucleilor amigdalieni

Nucleii amigdalieni au o proiecție foarte largă spre ariile corticale, hipotalamice și trunchiul cerebral (Fig.18, 25).

În general, proiecțiile dinspre amigdală spre ariile corticale senzoriale sunt reduse și își au originea în ariile amigdalene corticale și bazolaterale. Aria peririnală, împreună cu alte arii ale cortexului frontal, care proiectează în amigdală, primește conexiuni reciproce din nucleii laterali, bazali, bazali anteriori, mediali și cortexul periamigdaloid (Pitkänen, 2000).

Nucleii corticali, care primesc proiecții olfactive, trimit proiecții substanțiale reciproce înapoi în cortexul olfactiv.

Complexul bazolateral (LA, B, AB) are o substanțială proiecție în sistemul memoriei din lobul temporal medial cu aferențe spre hipocamp și cortexul peririnal (Petrovich și colab., 2001; Pitkänen, 2000).

O largă proiecție a fost găsită spre nucleul accumbens (McDonald, 1991). La fel ca nucleul lateral anterior, nucleul bazal are o proiecție substanțială spre hipocamp, dar în plus, are o proiecție majoră spre cortexul prefrontal, nucleul accumbens și talamus. Eferențele din complexul bazolateral pornesc spre neuronii de tip piramidal și par să fie glutamat - ergici (Paré și colab., 1995).

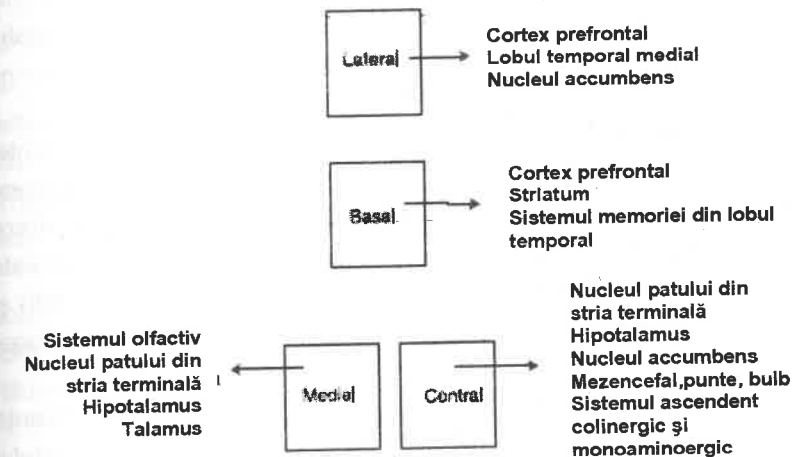


Figura 18

Reprezentarea schematică a principalelor ieșiri din nucleii amigdalieni

(Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power, 2003)

Așa cum s-a menționat anterior, amigdala este implicată în răspunsul emoțional, în special în frică și frica condiționată. Acest răspuns este caracterizat prin blocarea motorie, gata de start, eliberarea de hormoni ai stresului, modificări ale presiunii arteriale și ale ritmului cardiac, explicate prin activarea sistemului nervos vegetativ și a sistemului endocrin (Davis și colab., 1994 ; LeDoux, 1996).

Activarea nucleului central induce răspunsuri vegetative, prin stimularea grupului de neuroni din trunchiul cerebral care, controlează sistemul nervos vegetativ sau, indirect, prin stimularea nucleilor hipotalamici care controlează acești nuclei (Kapp și colab., 1982; LeDoux și colab., 1998).

În concordanță cu aceste răspunsuri comportamentale, subdiviziunea medială a nucleului central, are proiecții substanțiale spre hipotalamus, nucleul patului din stria terminală (Dong și colab., 2001) și câțiva nuclei din mezencefal, punte și bulbul rahidian (Veening și colab., 1984).

Proiecțiile spre trunchiul cerebral sunt spre trei arii importante: substanța cenușie periaeductală, care coordonează vocalizarea, startul, blocarea durerii și modificările cardiovasculare (Behbehani, 1995; Rizvi și colab., 1991); nucleul parabrâhial, care este implicat în circuitul durerii (Gauriau, 2002; Moga și colab., 1985) și nucleul tractului solitar (NTS), care este conectat cu sistemul vagal (Van Der Kooy, 1984).

Hipotalamusul conține un grup de nuclei care are o influență majoră în coordonarea ingestiei, reproducerii și a comportamentului de apărare (Swanson, 2000).

Subdiviziunile mediale și capsulare ale nucleului central inervează predominant regiunile dorsolaterale și caudolaterale ale hipotalamusului (Petrovich și colab., 2001). Aceste arii ale hipotalamusului proiectează spre nuclei vegetativi din trunchiul cerebral și măduva spinării (Swanson și Kuypers, 1980). Alți nuclei hipotalamici, care inervează amigdala, sunt nucleii mediali ai controlului comportamental (Petrovich și colab., 2001).

Nucleul ventromedial hipotalamic (VMH), care este implicat în comportamentul sexual, este inervat de nucleii amigdalieni, legați de sistemul olfactiv, în special de nucleul medial, nucleul bazal posterior și nucleul cortical posterolateral. Nucleul medial trimite, de asemenea, proiecții spre zona neuroendocrină a hipotalamusului, în special spre nucleul paraventricular (Dayas și colab., 1999; Petrovich și colab., 2001).

În afara acestor proiecții directe spre hipotalamus, nucleii centrali au o puternică proiecție spre nucleul patului din stria terminală (BNST), care este inervat de către nucleii hipotalamici.

Mai mult, atât nucleul central cât și nucleul patului din stria terminală au proiecții puternice spre grupurile neuronilor monoaminergici și colinergici. Acestea includ *locus coeruleus* (noradrenergic), substanța neagră și aria tegmentală ventrală (dopaminergice), nucleii rafeului median (serotonergici) și nucleul bazal (colinergic) (Amaral și colab., 1992; Daves și Whalen, 2001; Price și colab., 1987). Aceste sisteme inervează regiuni extinse ale creierului anterior și ale lobului temporal medial, trimițând intrări și spre complexul amigdalian.

Un număr mare de neuroni din subdiviziunea medială a nucleului central și nucleul medial, sunt GABA - ergici, iar aceste proiecții spre nucleul central, se presupune că ar fi inhibitoare (Pitkänen și Amaral, 1994; Sah și colab., 2000).

Din punct de vedere funcțional, activarea neuronilor din nucleul central la șobolan, determină o creștere a presiunii sanguine și a ritmului cardiac. Proiecțiile GABA-ergice din nucleul central, sugerează că aceste fibre inervează neuroni inhibitori locali ai trunchiul cerebral.

1.3.3 Funcțiile complexului amigdalian

Este bine cunoscut de aproape un secol că lobul temporal, incluzând aici și amigdala, este implicat în emoții.

În anul 1888, Brown și Schaffer (Brown și Schaffer, 1888) au descris faptul că afectul maimuțelor împlânzite este asociat cu diminuarea activității lobului temporal.

Klüver și Bucy (1937), au descris în acest sens, o serie de perturbări emoționale caracteristice extirpării lobilor temporali, care astăzi sunt cunoscute sub numele de Sindromul Klüver – Bucy .

Maimuțele cu leziuni ale lobului temporal manifestau o absență a fricii și furiei, o sporire a capacității de explorare, agnozie vizuală, hiperoralitate, hipersexualitate și o pierdere a interacțiunii sociale.

Studii ulterioare au arătat că leziunile restrânse doar la nivelul amigdalei, produc o mare parte din simptomele de mai sus, incluzând pierderea fricii și a furiei, sporirea capacității de explorare și hiperoralitate (Weiskrantz, 1956; Zola și colab., 1991).

Reducerea fricii și a furiei sau efectul de „îmblânzire” produs prin leziuni ale amigdalei au fost descrise și la alte specii (Goddard, 1964).

Leziunile amigdalei la oameni determină rareori întreaga simptomatologie a sindromului Klüver - Bucy, acesta fiind asociat cu anumite deficite emoționale (Aggleton, 1993), incluzând pierderea capacității de recunoaștere a expresiei de frică la alți indivizi (Adolphs, 1998).

Înțelegerea funcției amigdalei și rolul său în emoții este obstrucționat de natura abstractă a particularităților emoționale individuale. La oameni, extirparea bilaterală strictă a amigdalei este foarte rară. De asemenea, studiile pe animale sunt limitate de incapacitatea acestora de a ne spune „cum se simt”. De aceea, multe din cunoștințele legate de rolul amigdalei în emoții provin din studiile fricii la animale (LeDoux, 1996).

Frica, condiționată sau necondiționată, implică o constelație de răspunsuri vegetative și endocrine ce includ efecte cardiace (creșterea presiunii sanguine, creșterea ritmului cardiac), efecte endocrine (eliberarea de cortizol și adrenalină), defecația, emiterea de sunete, blocarea mișcărilor și adoptarea poziției „gata de start” (Brown și colab., 1951; LeDoux, 1996; LeDoux, 2000; Maren, 1999). Acest model de răspunsuri este similar atât la animale cât și la oameni (Lang și colab., 2000).

Amigdala este de asemenea necesară în numeroase tipuri de învățare prin frică condiționată. Leziunile amigdalei distrug achiziția dar nu și reținerea, atât în evitarea activă (Poremba și Gabriel, 1999) cât și în evitarea pasivă (Lehmann și colab., 2000; Roozendaal și colab., 1993; Treit și Menard, 1997) a răspunsului condiționat. Mai mult de atât, procesarea emoțiilor în amigdală nu este limitată doar la stimuli aversivi și ai fricii.

Amigdala este de asemenea implicată în condiționarea la stimuli apetitivi ca alimentele, sexul și drogurile.

Leziunile amigdalei distrug condiționarea pavloviană apetitivă (Gallagher și colab., 1990; Sutherland și McDonald, 1990), condiționarea pentru locul preferat (Everitt și colab., 1991; Everitt și colab., 1992; McDonald și White, 1993) și condiționarea pentru aversiunea gustativă (Morris și colab., 1999; Nachman, 1974; Rollins și colab., 2001; Weizl și colab., 2001).

Nu în ultimul rând, amigdala are un rol direct în învățare și memorie prin faptul că amigdala are un efect modulator în achiziția și consolidarea memoriei care evocă un răspuns emoțional.

1.3.3.1 Amigdala și frica condiționată

Circuitul nervos al fricii condiționate a fost larg studiat și revizuit recent (Fendt, 1999; LeDoux, 2000; Maren, 2001).

În condiționarea pavloviană a fricii, un stimul neutru este asociat cu un stimul aversiv necondiționat, cum ar fi un șoc electric de intensitate redusă aplicat asupra tălpilor. După repetarea asocierii dintre cei doi stimuli, la un moment dat, aplicarea stimulului neutru va determina un răspuns condiționat de frică, cum ar fi înțepenirea animalului. Stimulul neutru poate fi un stimul vizual, sonor, olfactiv sau tactil discret, dar pot fi și o colecție numeroasă de trăsături ale mediului înconjurător. Șocul electric sau un zgomot puternic sunt utilizați în mod frecvent ca stimuli necondiționați.

La șobolani, leziunile amigdalei distrug condiționarea pavloviană a fricii, la fel ca la primate și oameni (Bechara, 1995).

Studii efectuate de-a lungul multor ani, au stabilit că în interiorul amigdalei, complexul bazolateral și nucleul central joacă un rol important în achiziția și exprimarea comportamentului fricii.

Complexul bazolateral, ce controlează ieșirile din nucleul central, evocă răspunsuri comportamentale și vegetative.

Aceste circuite sunt implicate într-un model al fricii condiționate exprimat în figura 19.

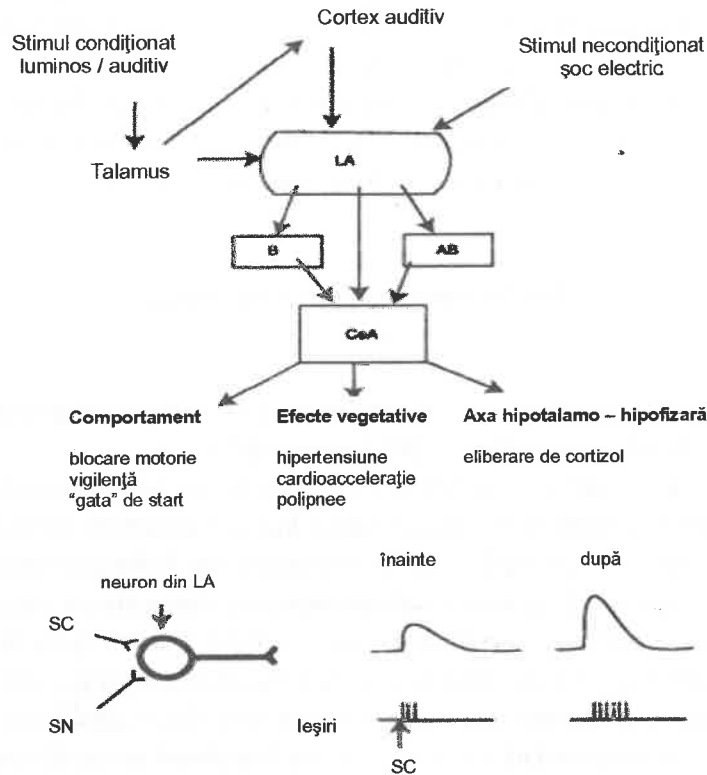


Figura 19
Modelul funcțional al circuitului de bază propus pentru frica condiționată
 (Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power, 2003)

Figura 19 (continuare)

Stimulul condiționat și stimulul necondiționat, converg spre nucleul lateral al amigdalei. În timpul condiționării, convergența intrărilor spre un singur neuron, determină apariția potențialelor postsinaptice excitatorii evocate prin stimulul condiționat. Această plasticitate sinaptică implică reacția neuronilor din nucleii laterali, ca răspuns la stimulul condiționat. Stimulul condiționat determină stimularea nucleului central direct sau indirect, prin intermediul nucleului bazal sau bazal anterior. Proiecțiile din nucleul central controlează răspunsurile fiziologice în care sunt incluse reacții comportamentale, vegetative și hipotalamo-hipofizare. (Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power, 2003)

1.3.3.2 Rolul complexului bazolateral în frica condiționată

O mare parte a literaturii, descrie implicarea complexului bazolateral în evaluarea valorii afective a stimulilor (Cardinal și colab., 2002; Davis și Whalen, 2001; Holland și Gallagher, 1993; LeDoux, 2000).

Din punct de vedere anatomic, complexul bazolateral este bine poziționat pentru învățarea asociativă. Aferențele ce transmit stimulii necondiționați și condiționați din neocortex, talamus, și hipocamp converg spre complexul bazolateral (Romanski și colab., 1993). Leziunile complexului bazolateral, blochează achiziția și exprimarea fricii condiționate (Campeau și Davis, 1995; LeDoux și colab., 1990; Maren și colab., 1996).

Inactivarea funcțională a complexului bazolateral, prin infuzia de muscinol (un GABA agonist) în complexul bazolateral, blochează frica condiționată, înaintea sau în timpul elaborării reacției condiționate, dar nu are efect după elaborarea acesteia (Helmstter și Bellgowan, 1994; Muller și colab., 1997; Wilensky și colab., 1999).

Diferiți stimuli condiționați sunt transmiși prin aferențe diferite către amigdală.

Corpii geniculați mediali și aferențele corticale auditive, sunt esențiale pentru realizarea unui reflex condiționat auditiv

(Campeau și Davis, 1995; LeDoux și colab., 1986, Romanski și LeDoux, 1992), în timp ce proiecțiile din cortexul peririnal sunt esențiale pentru condiționarea vizuală (Campeau și Davis, 1995; Rosen și colab., 1992; Shi și Davis, 2001).

Stimulul electric necondiționat ajunge în complexul bazolateral prin proiecții ce provin din lobul parietal insular posterior (IC) și de la nucleii talamici intralaminari (Shi și Davis, 2001; Shi și Cassel, 1999). Leziunile combinate, dar nu separate ale celor două structuri, determină blocarea fricii condiționate (Romanski și LeDoux, 1992; Shi și Davis, 2001; Shi și Cassel, 1999).

1.3.3.3 Rolul nucleului central în frica condiționată

Complexul bazolateral primește informația senzorială, atât în mod direct cât și procesată la nivel înalt. Această informație este procesată local, după care este transmisă către nucleul central al complexului amigdalian, care o proiectează spre arii hipotalamice și ale trunchiului cerebral, ce controlează reacții vegetative și comportamentale caracteristice fricii.

Leziunile nucleului central, blochează exprimarea fricii condiționate la stimuli auditivi sau vizuali (Campeau și Davis, 1995, Goosens și Maren, 2001; Helmstetter, 1992, 1994; Hitchcock și Davis, 1986; Hitchcock și Davis, 1991; Killcross, 1997; Young și Leaton, 1996). Mai mult de atât, stimularea nucleului central produce o constelație de răspunsuri ale fricii condiționate (Iwata și colab., 1987; Kapp și colab., 1982).

În frica condiționată, este necesar doar un singur stimul condiționat pentru a activa nucleul central; asocierea dintre stimulul condiționat și necondiționat, se produce în sau înaintea nucleului central.

În timp ce nucleul central este adesea considerat esențial pentru exprimarea răspunsului fricii condiționate¹ (LeDoux, 2000), această viziune asupra nucleului central este probabil o formă simplificată.

Există dovezi considerabile, care arată că nucleul central nu este o simplă ieșire a circuitului din complexul bazolateral. Date din alte paradigme ale învățării, arată că nucleul central este implicat în modularea atenției, stării de conștiență și în vigilența din timpul condiționării (Davis și Whalen, 2001; Holland și Gallagher, 1999). Aceste efecte sunt mediate de nucleul central prin conexiuni cu striatum și trunchiul cerebral (Cardinal și colab., 2002; Han și colab., 1999; Holland și Gallagher, 1993; Holland și Gallagher, 1993).

În fine, nucleul central activează sistemul colinergic, modulând procesarea neuronală senzorială și sistemele învățării incluzând aici și complexul bazolateral, care este strâns legat de receptorii colinergici.

1.3.3.4 Unde este depozitată memoria ?

Deși există un acord general privind circuitele fricii și fricii condiționate, rolul exact al diferitelor regiuni ale complexului amigdalian rămâne încă de cercetat. Un obiectiv principal este acela de a vedea dacă amigdala este implicată în achiziția sau depozitarea memoriei legate de frică sau dacă este implicată în exprimarea unor multiple răspunsuri legate de frică.

Există o vastă literatură care atestă rolul amigdalei în formarea memoriei și a altor sisteme neurale (McGauch, 2000). Oricum, a fost constatat rolul său în învățarea fricii. Astfel, a fost argumentat faptul că, deși amigdala are un rol esențial în analiza conținutului emoțional, are și un rol de modulare extinsă a plasticității în alte regiuni ale creierului, care reprezintă substraturi ale depozitării memoriei (Cahill și colab., 1999; McGauch, 2002).

(Campeau și Davis, 1995; LeDoux și colab., 1986, Romanski și LeDoux, 1992), în timp ce proiecțiile din cortexul peririnal sunt esențiale pentru condiționarea vizuală (Campeau și Davis, 1995; Rosen și colab., 1992; Shi și Davis, 2001).

Stimulul electric necondiționat ajunge în complexul bazolateral prin proiecții ce provin din lobul parietal insular posterior (IC) și de la nucleii talamici intralaminari (Shi și Davis, 2001; Shi și Cassel, 1999). Leziunile combinate, dar nu separate ale celor două structuri, determină blocarea fricii condiționate (Romanski și LeDoux, 1992; Shi și Davis, 2001; Shi și Cassel, 1999).

1.3.3.3 Rolul nucleului central în frica condiționată

Complexul bazolateral primește informația senzorială, atât în mod direct cât și procesată la nivel înalt. Această informație este procesată local, după care este transmisă către nucleul central al complexului amigdalian, care o proiectează spre arii hipotalamice și ale trunchiului cerebral, ce controlează reacții vegetative și comportamentale caracteristice fricii.

Leziunile nucleului central, blochează exprimarea fricii condiționate la stimuli auditivi sau vizuali (Campeau și Davis, 1995, Goosens și Maren, 2001; Helmstetter, 1992, 1994; Hitchcock și Davis, 1986; Hitchcock și Davis, 1991; Killcross, 1997; Young și Leaton, 1996). Mai mult de atât, stimularea nucleului central produce o constelație de răspunsuri ale fricii condiționate (Iwata și colab., 1987; Kapp și colab., 1982).

În frica condiționată, este necesar doar un singur stimul condiționat pentru a activa nucleul central; asocierea dintre stimulul condiționat și necondiționat, se produce în sau înaintea nucleului central.

În timp ce nucleul central este adesea considerat esențial pentru exprimarea răspunsului fricii condiționate (LeDoux, 2000), această viziune asupra nucleului central este probabil o formă simplificată.

Există dovezi considerabile, care arată că nucleul central nu este o simplă ieșire a circuitului din complexul bazolateral. Date din alte paradigme ale învățării, arată că nucleul central este implicat în modularea atenției, stării de conștiență și în vigilența din timpul condiționării (Dawis și Whalen, 2001; Holland și Gallagher, 1999). Aceste efecte sunt mediate de nucleul central prin conexiuni cu striatum și trunchiul cerebral (Cardinal și colab., 2002; Han și colab., 1999; Holland și Gallagher, 1993; Holland și Gallagher, 1993).

În fine, nucleul central activează sistemul colinergic, modulând procesarea neuronală senzorială și sistemele învățării incluzând aici și complexul bazolateral, care este strâns legat de receptorii colinergici.

1.3.3.4 Unde este depozitată memoria ?

Deși există un acord general privind circuitele fricii și fricii condiționate, rolul exact al diferitelor regiuni ale complexului amigdalian rămâne încă de cercetat. Un obiectiv principal este acela de a vedea dacă amigdala este implicată în achiziția sau depozitarea memoriei legate de frică sau dacă este implicată în exprimarea unor multiple răspunsuri legate de frică.

Există o vastă literatură care atestă rolul amigdalei în formarea memoriei și a altor sisteme neurale (McGauch, 2000). Oricum, a fost constatat rolul său în învățarea fricii. Astfel, a fost argumentat faptul că, deși amigdala are un rol esențial în analiza conținutului emoțional, are și un rol de modulare extinsă a plasticității în alte regiuni ale creierului, care reprezintă substraturi ale depozitării memoriei (Cahill și colab., 1999; McGauch, 2002).

A fost demonstrat faptul că, frica condiționată poate determina modificarea sinapselor în regiuni din afara amigdalei. Mai mult, șobolanii pot fi condiționați la frică, chiar și după leziunea completă a complexului bazolateral (Cahill și colab., 1999; Vazdarjanova și McGaugh, 1998).

Există o evidență remarcabilă de plasticitate sinaptică în complexul bazolateral în timpul formării fricii condiționate. Dacă aceste schimbări sunt necesare și suficiente pentru condiționarea fricii, rămâne de rezolvat.

Complexul bazolateral exercită mai mult decât un simplu control asupra nucleului central, având proiecții extinse spre cortexul prefrontal și striatum (Cardinal și colab., 2002; Everitt și colab., 1991; Everitt și colab., 2000) și influențează comportamentul complex. Studiile au demonstrat că inactivarea complexului bazolateral (prin infuzia de lidocaină sau tetrodoxină) după câteva ore după condiționare, poate interfera cu consolidarea memoriei fricii (Sacchetti și colab., 1999; Vazdarjanova și McGaugh, 1999), fiind în consens cu presupunerea că, plasticitatea în amigdală este asociată cu frica condiționată, iar schimbările din alte regiuni ale creierului, care necesită activarea amigdalei, sunt de asemenea implicate.

Pe lângă frica condiționată, amigdala este implicată într-o serie de sarcini de memorare. Este binecunoscut faptul că amigdala este necesară pentru condiționarea operantă. În afara fricii condiționate de tip pavlovian, în sarcina de evitare instrumentală, animalele sunt capabile să evite stimulul aversiv prin realizarea unui răspuns comportamental apropiat.

Leziunile amigdalei întrerup achiziția, dar nu și reținerea atât în evitarea activă (evitarea stimulului condiționat; Fonberg, 1965; Poremba și Gabriel, 1999), cât și a evitării pasive (Lehmann și colab., 2000; Roozendaal și colab., 1993; Treit și Menard, 1997).

Aceste diferențe, între tipurile de învățare legate de frică, pot fi disociate în interiorul amigdalei (Killcross și colab., 1997).

În acest studiu, o posibilitate de măsurare, a fost răspunsul clasic la frică, măsurat ca o reducere a comportamentului ce urma să

se producă în timpul administrării stimulului condiționat fiind dependent de nucleul central. Acest rezultat a fost în concordanță cu constatările anterioare determinate de leziunile nucleului central și în acord cu ideea că, ieșirile din nucleul central mediază răspunsuri comportamentale.

Este remarcabil faptul că răspunsurile clasice la frică sunt neafectate prin leziunile complexului bazolateral, aceste constatări sugerând că nucleul central nu necesită activitate în complexul bazolateral. Deși interpretarea exactă a acestor concluzii este încă dezbătută (Nader și Ledoux, 1997), pare foarte clar faptul că, în timp ce ieșirile din nucleul central sunt implicate într-un anumit tip de învățare emoțională, ieșirile din complexul bazolateral necesită a fi considerate un alt tip de învățare, în care este implicată amigdala (McGaugh, 2000).

În ciuda acestor lacune, condiționarea clasică pavlovistă a fricii, rămâne singurul model palpabil în care, referindu-ne la substratul celular, putem explica aceste comportamente învățate.

1.3.3.5 Potențarea de lungă durată și frica condiționată

O întrebare care se pune este, cum poate media amigdala stocarea memoriei în frica condiționată? Așa cum s-a arătat mai sus, asocierea dintre stimulul condiționat și cel necondiționat se produce la nivelul complexului bazolateral. Intrările în complexul bazolateral utilizează ca neurotransmițător glutamatul și activează exprimarea sinaptică atât a receptorilor de tip AMPA cât și NMDA.

Rezultatele câtorva laboratoare au arătat că infuzia unui antagonist al receptorilor de tip NMDA, reprezentat de acidul 2 amino 5 fosfonovalerianic (AP5), în complexul bazolateral, blochează achiziția condiționării dependente de amigdală (Amorapanth și colab., 2000; Goosens și Maren, 2001; LeDoux și colab., 1990; Nader și colab., 2001; Muller și colab., 1997).

Înregistrările efectuate în nucleul lateral *in vivo*, au arătat că acești neuroni răspund atât la stimulare sonoră (sunetul ca stimul condiționat), cât și la stimulare somatosenzorială (șocul electric, ca stimul necondiționat), (Paré și Collins, 2000; Romanski și colab., 1993).

Condiționarea fricii la stimuli sonori, determină o descărcare de scurtă durată în neuronii nucleului lateral (Quirk și colab., 1995).

Condiționarea prin asociere, crește rata de descărcare la stimulul condiționat, care a fost observată în cortexul auditiv, dar această schimbare este ulterioară schimbării ratei de descărcare în nucleul lateral (Quirk și colab., 1997). Mai mult, animalele pot dobândi condiționarea auditivă a fricii chiar după leziuni ale circuitului talamo-amigdalian sau cortico-amigdalian, dar nu a ambelor circuite (Campeau și Davis, 1995; Romanski și LeDoux, 1992). În fine, potențialele auditive evocate înregistrate în nucleul lateral sunt intense la șobolanii condiționați, dar nu și în controlul pseudocondiționat, produs prin prezentarea neasociată a stimulului condiționat și necondiționat (Rogan și colab., 1997).

Mult mai recent, un studiu efectuat de Rosenkrantz și Grace (2002), oferă suficiente argumente ce sugerează că, nucleul lateral este într-adevăr un loc al plasticității sinaptice în timpul fricii condiționate. Utilizând înregistrări *in vivo* intracelulare, acești autori au arătat că prin asocierea unui stimul olfactiv (stimul condiționat), cu un șoc electric (stimul necondiționat), amplitudinea răspunsului la cei doi stimuli asociați crește. Simultan, ei au arătat că răspunsul la stimulul olfactiv neasociat rămâne neafectat. Potențarea răspunsului la stimuli asociați, poate fi blocată prin hiperpolarizarea neuronilor postsinaptici în timpul asocierii, ceea ce indică faptul că, plasticitatea sinaptică necesită un neuron postsinaptic.

Cele două studii sugerează că receptorii NMDA mediază plasticitatea sinaptică (și potențarea de lungă durată - LTP) în complexul bazolateral, întărind achiziția și stocarea memoriei legate de frica condiționată (Maren, 1999).

Mai mult, a fost sugerat faptul că, aceste schimbări se produc în neuronii ce proiectează în nucleul lateral (LeDoux, 2000; LeDoux și colab., 1990). În acord cu această constatare, înregistrările *in vivo*, au arătat că stimularea tetanică a intrărilor în nucleul lateral ce provin din talamus, sporește atât potențialele electrice evocate cât și răspunsurile auditive evocate în nucleul lateral (Rogan și LeDoux, 1995). Din păcate, nu a fost testat dacă răspunsurile sinaptice evocate se modifică prin blocarea sensibilității receptorilor NMDA.

Într-un set diferit de de experimente, McKernan și colaboratorii (1997), au arătat că amplitudinea curenților evocați prin receptorii AMPA în intrările talamice din nucleul lateral, sunt extinse la animalele ce devin condiționate la frică.

În fine, dacă frica condiționată este rezultatul potențării de lungă durată a intrărilor în neuronii complexului bazolateral, este de așteptat ca inducerea potențării de lungă durată în sinapsele implicate în frica condiționată să poată fi blocată.

Acest fapt a fost demonstrat recent la nivelul intrărilor neuronilor piramidali în nucleul lateral (Tsvetkov și colab., 2002). Pe scurt, există o evidență clară că răspunsul neuronilor din nucleul lateral la stimulul condiționat este amplificat după condiționarea fricii.

Proprietățile de bază ale potențării de lungă durată ca: specificitatea intrării, cooperarea și asociativitatea, au creat un model celular atractiv pentru învățarea asociativă (Bliss și Collingridge, 1993). În timp ce potențarea de lungă durată a fost studiată în numeroase alte sinapse, studiile cele mai extinse s-au efectuat asupra formei de producere a LTP - ului la nivelul sinapselor dintre colateralele Schaffer și neuronii piramidali din aria CA1 a hipocampului (Madison și colab., 1991; Malenka și colab., 1989). Aceste studii au arătat că, inducerea potențării de lungă durată necesită o sporire a concentrației calciului în componenta postsinaptică (Malenka și colab., 1989).

În modelul clasic al potențării de lungă durată, depolarizarea neuronilor postsinaptici se producea prin blocarea cu magneziu a receptorilor NMDA (Novak și colab., 1984), oprind calciul de a intra

prin canalele receptorilor NMDA, ca semnal traductor al cascadelor ce inițiază schimbările moleculare ce întăresc potențarea de lungă durată (Fig.20) (Bliss și Collingridge, 1993; Malenka și Nicoll, 1999).

Depolarizarea necesită activarea receptorilor NMDA, ce determină potențiale de acțiune fie prin receptorii AMPA (în timpul inducției tetanice a LTP) sau prin retropropagare (Magee și Johnston, 1997).

În timp ce inducerea postsinaptică a potențării de lungă durată este certă, este încă mult discutat locul final al schimbărilor, ce determină această potențare de lungă durată (Malenka și Nicoll, 1999).

Au fost descriși, de asemenea, receptori NMDA independenți de forme ale potențării de lungă durată. În inducția potențării de lungă durată independente de receptorii NMDA, calciul postsinaptic intră prin canalele de calciu voltaj dependente (Wyllie și colab., 1994) sau prin receptorii AMPA, permeabili pentru calciu (Mahanty și Sah, 1998). În sfârșit, au fost descrise anumite sinapse, în care forma presinaptică a potențării de lungă durată, nu necesită receptorii NMDA (Nicoll și Malenka, 1995).

Aferențele corticale și talamice spre nucleul lateral, sunt capabile de a genera potențare de lungă durată după stimularea tetanică. Stimularea tetanică a aferențelor complexului bazolateral, a demonstrat că potențarea de lungă durată se poate produce atât *in vivo* (Clugnet și LeDoux, 1990; Maren și Fanselow, 1995; Rogan și LeDoux, 1995) cât și *in vitro* (Aroniadou și colab., 2001; Chapman și colab., 1992; Chapman și colab., 1990; Huang și Kandel, 1998; Weisskopf și colab., 1999).

Toate studiile converg spre ideea că, creșterea concentrației calciului în componenta postsinaptică este necesară în inducerea potențării de lungă durată atât în intrările corticale cât și în cele talamice ale complexului bazolateral.

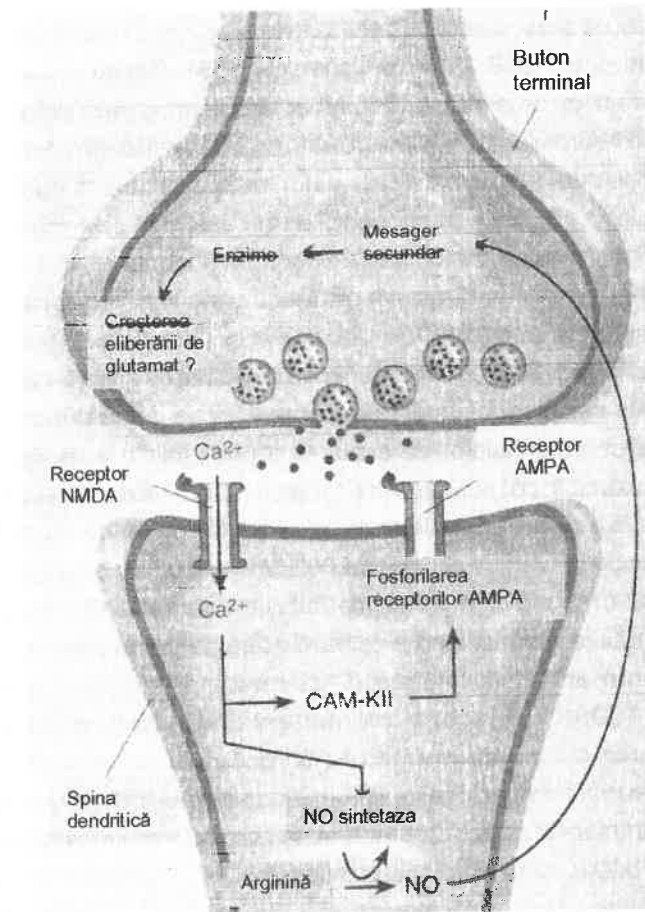


Figura 20

Tipurile de receptori postsinaptici implicați în potențarea de lungă durată

Reprezentarea sumară a reacțiilor chimice, ce se declanșează odată cu intrarea unei cantități adecvate de calciu prin canalele cu receptori NMDA din spinele dendritice (Neil R. Carlson, 2001).

Locul plasticității sinaptice a fost propus a fi componenta presinaptică, cu o creștere a probabilității de eliberare a transmițătorului (Huang și Kandel, 1998; Maren și Fanselow, 1995; Rosen și Schulkin, 1998). Oricum, nu este clar dacă inducerea potențării de lungă durată în sinapsele neuronilor din nucleul lateral necesită activarea receptorilor NMDA. Deși, unele grupuri de cercetători au arătat că potențarea de lungă durată *in vitro* este dependentă de receptorii NMDA (Huang și Kandel, 1998), alți cercetători au demonstrat că inducerea tetanică a potențării de lungă durată nu necesită activarea receptorilor NMDA (Chapman și Bellavance, 1992).

Mai mult de atât, studii recente au constatat că simpla stimulare tetanică este ineficientă în inducerea potențării de lungă durată, dar prin asocierea potențialelor de acțiune cu potențialele postsinaptice excitatorii talamice, pot conduce la o formă a potențării de lungă durată care necesită activarea canalelor de calciu voltaj dependente de tip L pentru inducție (Tsvetkov și colab., 2002, Weisskopf și colab., 1999).

Așa cum s-a menționat mai sus, s-a sugerat că receptorii NMDA contribuie la transmiterea de bază a semnalelor dinspre intrările talamice spre amigdala laterală (Li și colab., 1995; Weisskopf și LeDoux, 1999). În acord cu această constatare, dovezi comportamentale au sugerat că AP5 poate bloca achiziția fricii condiționate prin întreruperea transmiterii sinaptice normale în amigdală (Fendt, 2001; Lee și colab., 2001). Aceste rezultate schimbă ideea că receptorii NMDA, care mediază plasticitatea în amigdală reprezintă mecanismul ce stă la baza achiziției și stocării memoriei legate de frică (Cahill și colab., 2000).

Studii recente *in vitro*, au demonstrat alte câteva forme ale plasticității în amigdala bazolaterală. În primul rând, intrările glutamatergice spre neuronii de asociație din complexul bazolateral activează sinapsele care nu exprimă receptorii NMDA. Potențarea de lungă durată la nivelul acestor intrări, se declanșează prin creșterea influxului de calciu prin intermediul receptorilor AMPA (Mahanty și Sah, 1999).

Deoarece neuronii de asociație sunt singura sursă a potențialelor inhibitorii în complexul bazolateral, potențarea aferențelor excitatorii spre neuronii de asociație, conduc la o creștere a amplitudinii potențialelor inhibitorii (Mahanty și Sah, 1999). În al doilea rând, la fel ca în hipocamp, stimularea de frecvență joasă a intrărilor în nucleii bazali, conduc la o depresie de lungă durată (long term depression – LTD), (Heinbockel și Pape, 2000; Wang și Gean, 1999). Această depresie de lungă durată, este o intrare specifică și necesită activarea receptorilor metabotropi, precum și o creștere a nivelului concentrației calciului postsinaptic. În sfârșit, stimularea de frecvență joasă a intrărilor în nucleul bazal, evocă o slabă facilitare a acestor intrări (Li și colab., 2001). Această inducție a fost explicată ca fiind rezultatul activării receptorilor kainici prezenți în nucleul bazal (Li și colab., 2001). Rolurile posibile ale acestor fenomene din amigdală ce mediază învățarea nu sunt cunoscute în prezent.

Deși rolul complexului bazolateral în inducerea fricii condiționate este clar, există numeroase dezbateri pe marginea naturii schimbărilor ce se produc în timpul condiționării.

Dacă mecanismul ce stă la baza achiziției și stocării memoriei legate de frică, este potențarea de lungă durată în complexul amigdalian, este simplu de explicat cum poate opera acest mecanism. Potențarea de lungă durată (LTP), rezultă din activarea simultană a două intrări diferite spre un singur neuron (Fig.19). Una dintre aceste intrări este considerată intrarea "slabă", și reprezintă stimulul condiționat. Cealaltă intrare, reprezintă intrarea "puternică" fiind reprezentată de stimulul necondiționat. Intrarea "puternică" este capabilă să activeze neuronii postsinaptici, cauzând o descărcare repetitivă a potențialelor de acțiune evocate. Intrarea "slabă" nu este la fel de puternică pentru a putea activa neuronii postsinaptici.

Prin stimularea simultană, cele două intrări ce devin asociate, iar cea „slabă” este potențată și astfel, potențarea de lungă durată este capabilă de a fi condusă spre neuronul postsinaptic. Acesta este principiul asociativității descris de Hebb.

S-a demonstrat faptul că, neuronii din complexul bazolateral răspund atât la stimulul condiționat cât și la stimulul necondiționat. În timp ce răspunsul la stimulul condiționat este probabil mai slab decât la stimulul necondiționat (Quirk și colab., 1997), nu este încă clar cum asocierea dintre cei doi stimuli în timpul condiționării fricii, poate conduce la apariția potențării de lungă durată în intrarea stimulului condiționat (Rosenkrantz și Grace, 2002). Acest rezultat sugerează că mecanismele clasice ale potențării de lungă durată, pot opera în amigdala laterală în timpul condiționării fricii.

Frica condiționată, ca modalitate unică de răspuns la diferiți stimuli, demonstrează că plasticitatea asociată este restricționată la intrările ce urmează a deveni condiționate (Campeau și Davis, 1995). Înregistrările *in vitro* la nivelul secțiunilor efectuate prin creier, la animalele ce manifestau frica condiționată, au arătat o creștere a răspunsurilor atunci când intrările în neuronii amigdalei laterale erau stimulate (McKernan și Shinnick, 1997).

Schimbarea majoră în viitor, este studiul fiziologiei locale a tipurilor și proprietăților receptorilor și canalelor ionice prezente în amigdală. Frica condiționată este o paradigmă a învățării relativ simplă iar implicarea amigdalei în inducerea ei este clară.

O analiză a proprietăților fiziologice a circuitelor ce asigură frica condiționată, poate oferi o înțelegere profundă a mecanismelor neuronale ce stau la baza achiziției și stocării memoriei emoționale. Aceste studii vor reprezenta fundamentele pentru înțelegerea bazei neurologice a fricii și a tulburărilor nervoase legate de frică (Sah, Faber, Lopez De Armentia, Power, 2003).

2. STRUCTURILE PROZENCEFALICE

SISTEMUL SEPTO-HIPOCAMPIC

2.1 Anatomia septumului

La șobolani, sistemul septo-hipocampic include formațiunea hipocampică, aria septală, interconexiunile lor și circuitele aferente și eferente care le conectează cu alte regiuni ale creierului.

Septumul și hipocampusul sunt conectate în principal prin fimbria și ramurile dorsale a fornixului (Fig. 21).

Septumul a fost descris inițial, ca o structură separată a creierului, încă din cel de-al doilea secol de către neuroanatomistul grec Galen. Acesta a fost identificat ca o arie localizată între coarnele anterioare ale ventriculelor laterale (*saeptum (lat.)* – perete sau membrană specială între două spații sau mase de țesut).

Prima descriere detaliată a anatomiei septumului a fost realizată de Ramon y Cajal în 1901, fiind primul care a descris această structură ca o parte a ganglionilor bazali, contrar accepțiunilor anterioare, care o considerau ca o parte specializată a cortexului cerebral.

Până astăzi, un acord general despre această clasificare nu este încă realizat. Mai mult, nu există un acord asupra limitelor exacte ale septumului. Ceea ce este general acceptat, este că septumul poate fi văzut ca o interfață sau un releu între « creierul vechi » (diencefalul) și « creierul nou » (telencefalul).

Se presupune că septumul menține echilibrul între componentele endocrine și componentele emoționale ale sistemului nervos central.

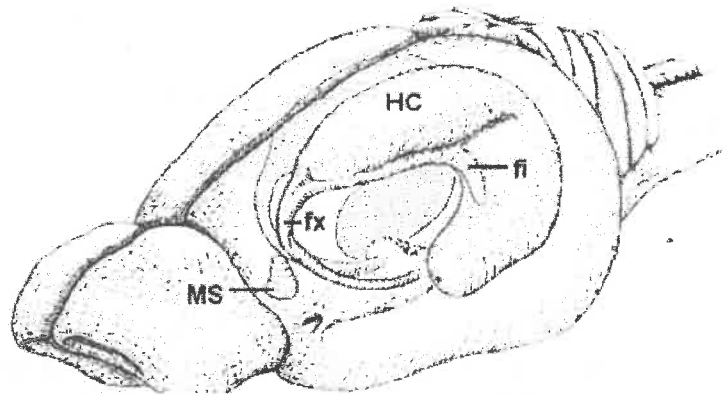


Figura 21

Organizarea tridimensională a sistemului septo-hipocampic în creierul de șobolan

Abrevieri : fx - fomix ; fi - fimbria ; HC - hipocampus ; MS - septumul medial (modificat de Amaral și Witter 1995)

Complexul septal este împărțit în mod obișnuit în trei părți : septumul medial sau banda diagonală a lui Broca (MSDB), septumul lateral (LS) și septumul posterior. Banda diagonală a lui Broca are doi nuclei : nucleul septal medial (MS) și nucleul benzii diagonale a lui Broca (DB).

Nucleul benzii diagonale a lui Broca (DB) este împărțit la rândul său în două părți : ramura orizontală a benzii diagonale (hDB) și ramura verticală a benzii diagonale (vDB).

Nucleul septal medial și nucleul benzii diagonale a lui Broca sunt adesea clasificați ca nuclei separați, deși se află unul în continuarea celuilalt, dar nu s-au determinat legături anatomice între ei (Fig. 22).

De fapt, o clasificare mult mai funcțională, ar putea combina nucleul septal medial și ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca.

De aceea, în această descriere, acest complex este considerat o unitate funcțională și se numește septumul medial / ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca (MSvDB).

Cea de-a doua parte a complexului septal, septumul lateral poate fi împărțit la rândul său, în trei regiuni principale : dorsală, intermediară și ventrală.

Cea de-a treia parte a complexului septal, septumul posterior, este compus din două regiuni: nucleul bilateral septofimbrial și nucleul septal triunghiular (Jakab și Leranth, 1995) (Fig.22).

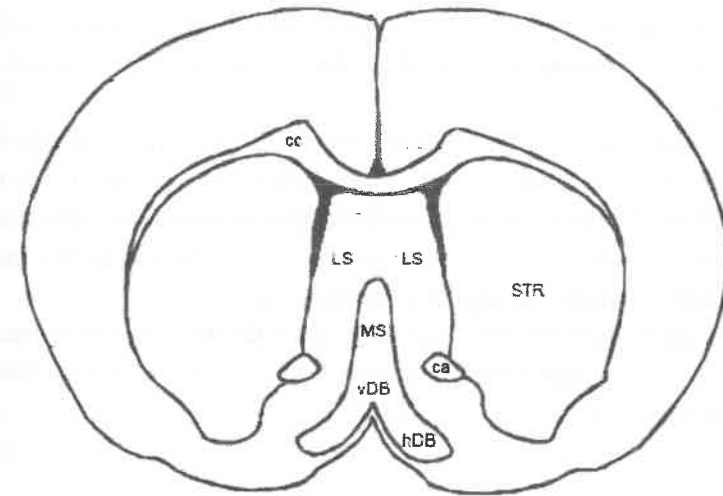


Figura 22

Secțiune sagitală prin creierul de șobolan cu reprezentarea nucleilor septali

Abrevieri : MS - septumul medial; vDB - ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca; hDB - ramura orizontală a benzii diagonale a lui Broca; STR - striatumul; ca - comisura anterioară; cc- corpul calos; (Paxinos și Watson 1986).

La fel ca alte structuri ale creierului, septumul a fost descris inițial, mai mult pe baza unor secțiuni grosiere decât pe baza unor principii anatomice de relație între structuri. Ca rezultat, complexul septal este actual un grup de nuclee nelegați din punct de vedere structural, care sunt considerați ca o unitate pe baza unor motive istorice. De exemplu, funcțiile septumului medial / ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca (MSvDB) și a septumului lateral (LS) sunt total diferite.

Septumul medial / ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca (MSvDB) reprezintă un prim releu pentru informațiile ascendente dinspre structurile diencefalice spre structurile telencefalice, în timp ce septumul lateral (LS) mediază transmiterea descendentă a informațiilor dinspre telencefal spre diencefal (Jakab și Leranthy, 1995).

Neuronii septumului medial / ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca (MSvDB), proiectează în principal în hipocamp și mai puțin extins spre cortexul entorinal și cortexul cingulat (Gaykema și colab. 1990).

Aproximativ 40 - 50% din neuronii care proiectează în hipocamp sunt colinergici și 10 - 20 % sunt GABA - ergici (Linke și colab. 1994). Neuronii colinergici din MSvDB sunt considerați din punct de vedere funcțional, cei mai importanți deoarece oferă cea mai importantă inervație colinergică a hipocampului.

Totuși, date recente, arată că neuronii GABA - ergici reprezintă o parte mult mai importantă în funcția MSvDB (Lee și colab. 1994, Wenk și colab. 1994).

2.1.1 Conexiunile dintre septum și hipocamp

Conexiunile dintre septum și hipocamp sunt reciproce (Fig.23). Conexiunile ascendente dinspre septum spre hipocamp pornesc din septumul medial / ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca (MSvDB). Aici există două tipuri de conexiuni : colinergice și GABA – ergice.

Aproape 90 % din inervația colinergică a hipocampului provine din MSvDB. Intrările colinergice au rol modulator pentru celulele principale și neuronii de asociație GABA – ergici din hipocamp (Wainer și colab. 1984; Frotscher și Leranthy, 1985).

Proiecțiile GABA – ergice se termină pe neuronii de asociație GABA – ergici din hipocamp și astfel, oferă o puternică dezinhibiție a neuronilor piramidali (Freund și Antal, 1988).

Atât intrările colinergice cât și GABA – ergice, determină o coordonare sincronă asupra intrării în formația hipocampică (Chrobak, 2000).

Proiecțiile descendente ale hipocampului se conectează în sens invers cu septumul. Ținta principală a proiecțiilor hipocampice este septumul lateral. Neuronii piramidali din aria CA1 proiectează spre intrarea în septumul lateral, în timp ce neuronii piramidali din aria CA3 proiectează numai în partea caudală a septumului lateral (Jakab și Leranthy, 1995).

Deși septumul lateral reprezintă ținta principală a proiecțiilor hipocampice, există câteva conexiuni, în principal GABA – ergice, dinspre septumul medial (MSvDB) spre neuronii de asociație din hipocamp. Aceste proiecții pornesc din neuronii de asociație, ce conțin calbindina și se opresc atât pe neuronii colinergici cât și GABA – ergici ai septumului medial (MSvDB), (Jakab și Leranthy, 1995).

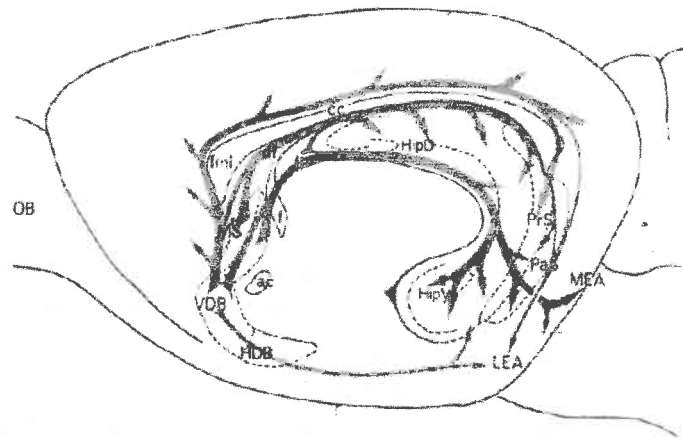


Figura 23

Reprezentarea a principalelor circuite dintre nucleii septali și hipocamp

Fibrele ce pornesc din nucleul septal median (MS) și ramura verticală a benzii diagonale a lui Broca (VDB), ajung în formația hipocampică prin fimbria (fi), fornixul dorsal (df) și fascicolul cingulat (ce mărginește partea superioară a corpului calos, cc). Circuitul ventral spre formația hipocampică, își are originea în principal, în banda diagonală a lui Broca (atât în ramura verticală, VDB, cât și orizontală, HDB). Abrevieri: VDB, HDB – nucleii ramurii verticale și orizontale a benzii diagonale a lui Broca; HipD, HipV – porțiunea dorsală și respectiv ventrală a formațiunii hipocampice; (Gaykema și colab., 1990)

Fasciculele de fibre, care conțin principalele proiecții dintre septum și hipocamp, poartă numele de fimbria / fornix, fornixul dorsal și stria supracaloză. O a patra rută ventrală, ce trece prin amigdală a fost de asemenea descrisă (Milner și Amaral, 1984). Aceste fascicule conțin și alte tipuri de proiecții, ca de exemplu: proiecții noradrenergice și serotoninergice dinspre trunchiul cerebral spre hipocamp.

2.2 Rolul sistemului septo – hipocampic în învățare și memorie prin generarea ritmului *theta*

Ritmul *theta* reprezintă o oscilație electroencefalografică regulată, cu o frecvență cuprinsă între 4 – 12 Hz, înregistrată în hipocamp dar și în alte structuri cu care este conectat.

Există două tipuri de ritm *theta*: tipul I, cu o frecvență de aproximativ 6 - 12 Hz, care se produce în principal în timpul mersului sau alergării; tipul II, are o frecvență mai mică, de 4 - 9 Hz, și se produce în timpul imobilizării (Kramis și colab., 1975).

Septumul este considerat un pacemaker de ritmuri *theta*, de când au fost descoperiți neuronii pacemaker la acest nivel de către Petsche și colaboratori (1962). Acest fapt a fost confirmat de studiile care au demonstrat că, leziuni ale ariei septale determină eliminarea completă a ritmului *theta* la animalele de experiență (Andersen și colab., 1979; Leung și colab., 1994).

Studiile farmacologice ale ritmului *theta*, relevă faptul că inervația colinergică dinspre septumul medial, reprezintă cea mai importantă intrare, care reglează ritmul *theta* hipocampic. Într-adevăr, diverși agoniști colinergici produc ritmuri *theta*, atunci când sunt administrați sistemic (Teitelbaum și colab., 1975) prin microinfuzie în septum (Monmaur și Breton, 1991) sau hipocamp (Rowntree și Bland, 1986; Colom și colab., 1991) și chiar *in vitro*, când se aplică pe secțiuni ale hipocampului (Konopacki și colab., 1987). Dimpotrivă, antagoniștii colinergici atenuează ritmul *theta* (Bennett și colab., 1971; Kramis și colab., 1975).

Rolul ritmului *theta* a fost studiat îndelung încă de când s-a descoperit că, leziunile septale induc deficiențe ale memoriei (Steward și Vanderwolf, 1987; M'Harzi și Jarrard 1992; Leung și colab. 1994).

Rolul crucial al ritmului *theta* în învățare și memorie, a fost susținut prin studii care au demonstrat că antagoniștii muscarinici, care atenuează ritmul *theta*, reduc de asemenea memoria spațială (Bennett și colab. 1971). Mai mult, grefele în creierul anterior bazal, care diminuează reducerea memoriei spațiale (Dunnett și colab. 1982), pot restabili parțial comportamentul dependent de ritmul *theta* (Buzascki și colab. 1987; Tuszinski și colab. 1990).

În consențință, ritmul *theta* a fost considerat ca fiind esențial pentru funcționarea corespunzătoare a hipocampului (Winson, 1978).

Care este de fapt rolul precis al ritmului *theta* în funcționarea hipocampului? A fost sugerat că în timpul oscilațiilor *theta*, hipocampul este în stare „alimentare”, colectând informații de la intrările entorinale. Această stare este ocazional schimbată spre o altă stare, în timp ce hipocampul procesează informațiile și „alimentează” înapoi ariile corticale cu informații procesate.

Această stare de funcționare, se caracterizează prin unde înalte care sunt prezente în mod obișnuit atunci când animalul este în stare de repaus (Buzsaki și colab., 1986). Astfel, ritmul *theta* dă posibilitate neuronilor din hipocamp să adune informații din cortex într-o manieră controlată.

A fost sugerat că mecanismul prin care ritmul *theta* este necesar pentru funcția hipocampului, este unul care oferă o cale de „filtrare” externă a semnalelor de intrare în hipocamp. În funcție de faza ritmului *theta*, intrările simultane dinspre cortexul entorinal pot fi mai puternice (când vârful undei *theta* este pozitiv) sau mai slabe (când vârful ritmului *theta* este negativ).

Astfel, când vârful ritmului *theta* este pozitiv, previne interferența intrărilor entorinale cu informațiile procesate în hipocamp, care le-ar putea lua locul câteodată (Vinogradova, 1995).

Rolul ritmului *theta* (sau cel puțin al componentelor colinergice ale acestui ritm) în funcțiile cognitive, a fost schimbat prin studii care au arătat că leziunile ariei septale prin 192 – Ig – saporina, o neurotoxină colinergică selectivă, care reduce în mod dramatic intensitatea ritmului

theta în hipocamp (Lee și colab. 1994), nu induce un deficit de memorie în labirintul acvatic (Barger – Sweeney și colab., 1994; Torres și colab., 1994; Baxter și colab., 1996). Totuși, îndepărtarea intrărilor colinergice nu determină dispariția completă a oscilațiilor *theta* din hipocamp; un număr mic, dar însemnat, de vârfuri *theta* rămân (Lee și colab., 1994).

Deci, este posibil ca ritmul *theta* să fie important pentru funcționarea corespunzătoare a hipocampului, chiar dacă se menține la un nivel scăzut, acesta fiind capabil să realizeze funcțiile cele mai importante în învățare și memorie.

În concluzie, cel mai convingător aspect este că, ritmul *theta* este crucial pentru funcționarea corespunzătoare a hipocampului, iar septumul este esențial în generarea acestui ritm, dar neuronii colinergici singuri nu pot genera ritmul *theta* necesar în învățare.

Există un circuit complex al întregii arii septale, care orchestrează funcția neuronilor piramidali și a neuronilor de asociație din hipocamp, într-o manieră ce permite hipocampului să funcționeze la parametri optimi, iar această orchestrație poate fi înregistrată ca o oscilație ce poate fi numită ritmul *theta* hipocampic.

3. STRUCTURILE DIENCEFALICE

3.1 NUCLEII TALAMICI

3.1.1 Nucleii talamici anteriori

Nucleii talamici anteriori (ATN), sunt structuri importante ale sistemului limbic, care joacă un rol important în învățare și memorie. Aggleton și Brown (1999) au propus ca formațiunea hipocampică cu fornixul, nucleii talamici anteriori, corpii mamilari și cortexul retrosplenic să reprezinte un ax nervos responsabil pentru memoria spațială și dependentă de context (Mitchell, Dalrymple, Christie, 2002).

Considerații neuroanatomice, sugerează că nucleii talamici anteriori, ocupă o poziție unică și de pivot în interiorul "sistemului hipocampic extins" (Aggleton și Sahgal, 1993). Întrădeavăr, șobolanii cu leziuni ale nucleilor talamici anteriori, manifestau deficite substanțiale de memorie spațială în special în labirintul cu brațe radiale (Aggleton și colab., 1996 ; Byatt și Dalrymple- Alford, 1996 ; Sziklas și Petrides, 1999).

Alte studii au relevat că neuronii din nucleii talamici anteriori, arătau o creștere a activării *c-fos* la șobolanii intacti, și o descreștere a activării *c-fos* după leziuni ale fornixului, când și memoria spațială se modifică în labirintul cu brațe radiale (Vann și colab., 2000) .

O trăsătură interesantă a nucleilor talamici anteriori, este aceea că aceștia manifestă o intensă afinitate la acetilcolinesterază. Neuronii din nucleii talamici anteriori nu sintetizează colin acetiltransferaza, dar ei exprimă heteroreceptori colinergici și primesc un număr impresionant de terminații colinergice (Van Groen și colab., 1993). Aceste terminații colinergice provin în principal din eferențele nucleului tegmentului

laterodorsal (LTDg) (Hallanger și colab., 1987; Sikes și Vogt, 1987; Shibata, 1992).

Spre deosebire de implicarea sistemului colinergic al creierului anterior în învățare și memorie, se cunoaște surprinzător de puțin despre un rol similar al nucleului tegmentului laterodorsal din cadrul sistemului colinergic al trunchiului cerebral (Everitt și Robbins, 1997). **Figura 24** prezintă conexiunile sumare dintre nucleii talamici anteriori (ATN), nucleului tegmentului laterodorsal (LTDg) și corpii mamilari (MB) .

Evidențe electrofiziologice sugerează că eferențele nucleului tegmentului laterodorsal (LTDg) spre nucleii talamici anteriori regularizează, într-o manieră facilitatorie, terminațiile mamilotalamice (Pare și Steriade, 1990).

O creștere a receptorilor muscarinici în componenta anteroventrală a nucleilor talamici anteriori, a fost de asemenea raportată în timpul învățării prin evitare activă la iepuri (Vogt și colab., 1991). În consență, Gabriel (1993), sugerează că activarea simultană a aferențelor mamilotalamice și tegmentale produc modificări în activitatea neuronală a nucleilor talamici anteriori în paralel cu progresul în învățarea prin evitare.

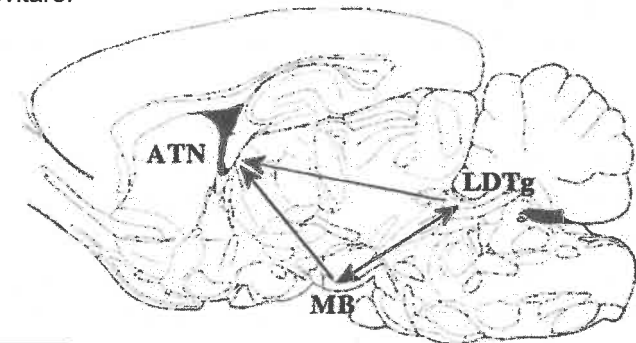


Figura 24

Schema proiecțiilor sistemului colinergic din trunchiul cerebral laterodorsal spre nucleii talamici anteriori și principalele conexiuni dintre aceste structuri și regiunea corpiilor mamilari. Abrevieri : ATN – nucleii talamici anteriori; LTDg - nucleul tegmentului laterodorsal ; MB – corpii mamilari ; (Mitchell, 2002)

În lipsa unor evidențe directe asupra influențelor proiecțiilor din trunchiul cerebral spre nucleii talamici anteriori, este puțin probabil să se atribuie implicarea doar a nucleilor talamici anteriori în procesul de memorare (Greene și Naranjo, 1986; Beracochea și colab., 1989).

Cea mai mare densitate a inervației colinergice dinspre trunchiul cerebral spre nucleii talamici anteriori, se distribuie predominant ipsilateral spre nucleul talamic anteroventral și mult mai slab sau deloc spre nucleii talamici anteromedial și anterodorsal (Hallanger și colab., 1987; Shibata, 1992; Bentivoglio și colab., 1993).

Foarte important, și este cunoscut, că leziunile restricționate la nivelul nucleului anteroventral sunt suficiente pentru a produce scăderi pronunțate ale performanțelor în labirintul radial (Aggleton și colab., 1996; Byatt și Dalrymple-Alford, 1996).

3.1.2 Nucleul talamic mediodorsal

Nucleul talamic mediodorsal (MD), este o parte proeminentă a talamusului la toate mamiferele și foarte dezvoltat la oameni (Le Gros Clark, 1932).

S-a sugerat că acest nucleu este implicat în diverse funcții cognitive înalte cum ar fi procesele de învățare și memorare la fel ca și în emoții. Pacienții cu leziuni diencefalice, care includ și nucleul mediodorsal, manifestă sindromul Korsakoff, cu amnezie globală și diverse modificări emoționale (Schulman, 1957; Victor și colab., 1971).

Studiile neurofiziologice, efectuate la animale și oameni, au indicat că nucleul mediodorsal este una dintre ariile responsabile de amnezia diencefalică (Squire și Moore, 1979; Aggleton și Mishkin, 1983; Graff – Radford și colab., 1985; Zola-Morgan și Squire, 1985) și deficiențele ce apar în memoria de lucru (Isseroff și colab., 1982).

Leziunile nucleului mediodorsal induc, de asemenea, modificări emoționale (Schulman, 1957; Butter și Snyder, 1972; Waring and Means, 1976) sau deficiențe în asocierea stimulilor cu recompensa (Gaffan și colab., 1993).

Mai mult, s-a constatat că la pacienții cu depresie, se reduce fluxul sanguin cerebral la nivelul părții rostromediale a nucleului mediodorsal (Drevets, 1995). Aceste studii extinse indică o varietate de funcții ale nucleului mediodorsal.

3.1.2.1 Anatomia nucleului mediodorsal și conexiunile sale

Din punct de vedere anatomic, nucleul mediodorsal este localizat în locul unde converg sistemele motor, cognitiv, motivațional și emoțional. Nucleul mediodorsal este strâns legat topografic, având conexiuni reciproce, cu cortexul prefrontal dorsolateral (Leonard, 1969; Krettek și Price, 1977; Ray și Price, 1992) și cu cortexul limbic cum ar fi: cortexul cingulat, cortexul orbital și cortexul temporal medial (Goldman - Rakic și Porrino, 1985; Groenewegen, 1988). De asemenea, primește proiecții de la structuri subcorticale cum ar fi: striatumul, amigdala și trunchiul cerebral (Aggleton și Mishkin, 1984; Groenewegen, 1988).

Aceste conexiuni complexe sunt văzute ca două circuite limbice distincte, din punct de vedere funcțional. Primul, care este implicat în emoții, este circuitul limbic bazolateral (Krettek și Price, 1977; Sarter și Markowitsch, 1983, 1984; Bakevalier și Mishkin, 1986; Cassell și Wright, 1986; Gaffan și colab., 1993), care include amigdala, nucleul mediodorsal talamic și cortexul orbital prefrontal (Fig. 25). Cel de-al doilea, implicat în funcția motorie, este circuitul cingulat dorsal anterior (Groenewegen, 1988), care include cortexul cingulat anterior, striatumul dorsomedial, porțiunea medială din *globus pallidus* și partea laterală a nucleului mediodorsal.

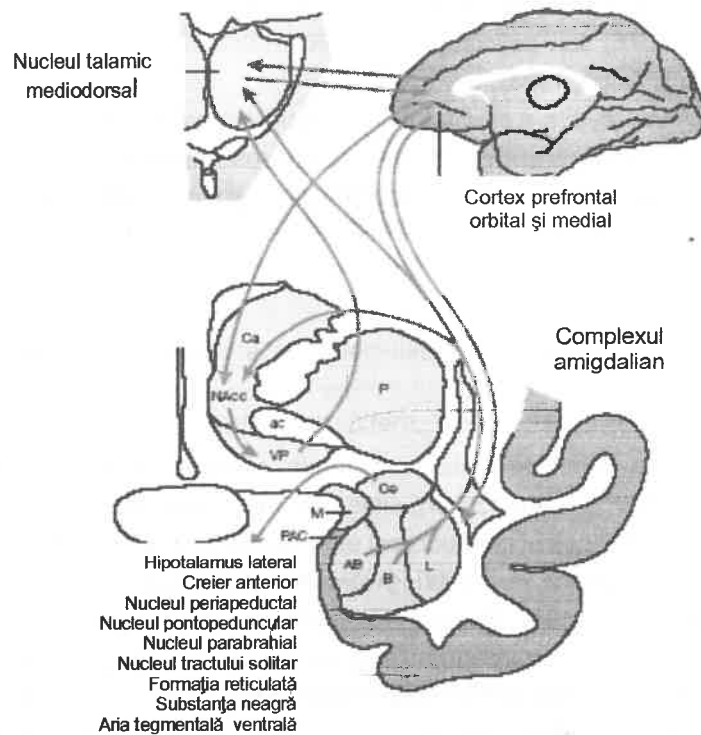


Figura 25

Circuitul limbic bazolateral din creierul de maimuță

Schema conexiunilor dintre nucleele laterali (L), bazali (B) și bazali accesori (AB) cu nucleul accumbens din striatumul ventral (NAcc), porțiunea magnocelulară, medială a talamusului mediodorsal (MDmc) și cortexul prefrontal orbital și medial. Nucleul central amigdalian proiectează, la rândul său, în numeroase structuri ale creierului anterior și ale trunchiului cerebral. Abrevieri : Ca – nucleul caudat; M – nucleul medial amigdalian; P – putamen, PAC – cortexul periamigdaliod; VP – palidumul ventral ; (Baxter și Murray, 2002)

3.1.3 Rolul nucleilor talamici în învățare și memorie

Pe baza datelor anatomice și funcționale, a fost propusă o teorie despre rolul pe care îl poate juca talamusul în diferite niveluri ale funcționării memoriei declarative.

În primul rând, nucleele anteriori și mediodorsal sunt implicați în procesarea informațiilor pentru depozitarea și reamintirea acestora. Nucleele anteriori influențează selectarea informațiilor ce urmează a fi depozitate și reamintite, în timp ce nucleul mediodorsal este implicat în coordonarea și selecția strategiilor utilizate pentru regăsirea informațiilor.

În al doilea rând, nucleele intralaminari și ai liniei mediane precum și componente ventrale și laterale specifice, mențin starea funcțională necesară a regiunilor corticale, implicate în procesul de memorare (Ysbrand, Werf, Jolles, Witter, Uylings, 2003).

Conceptul de diaschiză

Talamusul, localizat într-o poziție centrală în creier, reglează fluxul informațional dinspre trunchiul cerebral și organele senzoriale, în traseul său spre alte arii, atât corticale cât și subcorticale. Teoretic, întreaga scoarță cerebrală și multe structuri subcorticale, primesc proiecții directe de la talamus.

Conexiunile puternice dintre talamus și scoarța cerebrală reprezintă aspectul fundamental al creierului mamiferelor, conducând cercetările spre subdivizarea suprafeței corticale în funcție de intrările ce provin de la talamus (Uylings și Van Eden, 1990). Așa numiții nuclee talamici specifici, sunt implicați în circuitele motorii și senzoriale, în timp ce alții nuclee sunt conectați cu circuitele limbice și de asociație (Steriade și colab., 1997, Van Der Werf și colab., 2002).

Prin prisma acestor conexiuni puternice cu alte arii ale creierului, este evident că leziunile talamice, descrise în studiile clinice, întrerupe funcționarea acestor arii.

Disfuncția unei regiuni a creierului care duce la perturbări în altă parte, poartă numele de diaschiză și are o relevanță specială asupra complexului de deficiente cognitive ce se produc prin leziunile talamusului. Diaschiza este vizualizată în studiile ce investighează perfuzia corticală ca urmare a leziunilor talamusului.

De asemenea, alterări în activitatea electrică corticală, pot fi observate după leziuni ale talamusului (Mäkela și colab., 1998).

Aceste date susțin faptul că, talamusul reprezintă o parte a circuitelor ce interconectează ganglionii bazali cu cortexul și care subliniază numeroase funcții diferite ale acestuia, nu numai în procese cognitive ci și în cele senzorio-motorii (Alexander și colab., 1990).

3.1.3.1. Rolul nucleilor talamici în diferite aspecte ale funcționării memoriei

Evidențele ce provin de la studiile efectuate prin leziuni atât la animale cât și la oameni, au indicat că, regiunea talamusului care este implicată în procesele de memorare, cuprinde porțiunea anterioară și medială (Bogousslavski și colab., 1988). Nucleii cuprinși în această regiune sunt nucleii anteriori, nucleul mediodorsal și nucleii intralaminari și ai liniei mediane. În interiorul acestei regiuni, pot fi disociate contribuțiile la procesele de memorare, arătându-se că, diferiți nuclei nu au un rol similar sau global, ci fiecare nucleu sau grup de nuclei are funcții separate (Van Der Werf și colab., 2000).

3.1.3.2 Nucleii anteriori și codificarea memoriei

Studiile efectuate pe maimuțe sau șobolani, au demonstrat că distrugerea nucleilor talamici anteriori conduc la severe deficite de memorie. Astfel, s-au putut observa deficiențe în întârzierea de nepotrivire cu poziția, întârzierea de nepotrivire cu modelul, în memoria asociativă, în învățarea aloentrică (Aggleton și Mishchin, 1983, Aggleton și colab., 1996) și în învățarea în labirintul radial (Byatt și Dalrymple-Alford, 1996, Sziklas și Petrides, 1999).

Evidențe puternice despre implicarea nucleilor talamici anteriori în memoria declarativă, provin de la studiile pe primat efectuate de Parker și Gaffan (1997), care au utilizat testul de memorare a poziției unui obiect în spațiu ca paradigmă pentru recunoașterea unui singur eveniment, astfel încât să fie cât mai aproape posibil de un episod uman de memorie. Ei au arătat deficite dramatice în performanțele de memorare după ablația nucleilor anteriori ai talamusului. Deși este greu de disociat deficitele de codificare de perturbările de recunoaștere în procedurile experimentale pe animale, natura deficitului de memorie poate fi asemănătoare cu ceea ce se întâmplă în disfuncțiile hipocampului; deficitul de memorie fiind foarte asemănător cu deficiența de codificare a unui nou material, fiind în legătură cu rolul hipocampului în codificarea asociată a noii informații (Vargha-Khadem și colab., 1997, Rombouts și colab., 1997, 1999, Eichenbaum, 2000).

Ideea deficitului de memorie, asemănător leziunii hipocampului, rezultat prin leziunea nucleilor talamici anteriori, este coroborată cu câteva studii recente de deconectare care demonstrează importanța conjugării celor două structuri în performanțele de memorare la șobolani (Warburton și colab., 2001).

Similaritatea deficitului de memorie legat de nucleii talamici anteriori cu cel produs în urma leziunii hipocampului, poate fi înțeles prin localizarea celor două structuri în așa numitul circuit Delay-Brion (Delay-Brion, 1969).

Pe scurt, acesta cuprinde ariile formațiunii hipocampice, presubiculum, subiculum, și parasubiculum, ce proiectează prin fornix spre corpii mamilari mediali și laterali. Nucleii mamilari, trimit la rândul lor, intrări în talamusul anterior prin tractul mamilotalamic. Nucleii talamici anteriori, proiectează apoi în cortexul limbic medial, cortexul cingulat anterior și posterior și ariile retrosplenială și subiculară.

Înteruperea acestui circuit, în oricare din aceste noduri de rețea, ar determina deficite de memorie similare, dacă aceste structuri diferite asigură funcții ce închid acest circuit.

Acest fapt a fost testat de Parker și Gaffan în studiul experimental pe animale (Parker și Gaffan, 1997). Ei au arătat că, severitatea deficitelor de memorie nu sunt la fel de puternice după leziunea separată a fiecăruia dintre nodurile circuitului; astfel, leziunea cortexului cingulat anterior și posterior nu determină un deficit de memorie atât de puternic așa cum se întâmplă în leziunile hipocampului sau talamusului anterior.

Aceste date, slăbesc puterea presupunerii că circuitul Delay-Brion ar putea fi un circuit închis. În plus, date anatomice au arătat că circuitul nu poate fi înțeles ca fiind închis deoarece există numeroase proiecții extinse spre arii din afara acestui circuit (Witter și colab., 1989). Conexiunile directe dintre diferitele structuri din cadrul circuitului dar și dinspre cortexul subicular direct spre nucleii talamici anteriori, îndepărtează ideea unei simple secvențieri ordonate în transferul de informație (Aggleton și colab., 1986; Witter, 1993; Witter și colab., 1990).

Se pare că, față de diferitele arii din circuitul original descris de Delay și Brion, leziunile nucleilor anteriori ai talamusului sau a hipocampului, produc deficite severe de memorie mult mai credibile (Zola-Morgan și Squire, 1993; Aggleton și Brown, 1999).

3.1.3.3 Rolul nucleului mediodorsal în aspectele executive ale memoriei declarative

La animalele de experiență, leziunile nucleului mediodorsal al talamusului determină deficite de întârziere nepotrivită cu modelul (Aggleton și Mishkin, 1983; Zola-Morgan și Squire, 1985), întârziere potrivită cu modelul (Parker și colab., 1997) și întârziere potrivită cu poziția (Hunt și Aggleton, 1998).

Gaffan și Parker (2000), utilizând aceeași sarcină de memorare a unui obiect plasat în spațiu, au demonstrat că leziunile nucleului mediodorsal talamic reduc performanțele de memorare. Ei au arătat că acest deficit afectează mai multe aspecte ale performanței de memorare decât cele observate în urma leziunii nucleilor talamici anteriori, reflectând astfel rolul diferit al nucleului mediodorsal în memoria episodică.

Acest fapt a fost coroborat cu descrierile lui Hunt și Aggleton (1998), care au descris deficitul de memorie după leziunea nucleului mediodorsal, ca o scădere a abilității de a găsi un răspuns, mai mult decât inabilitatea de a învăța pentru sine.

Mai mult, Floresco și colaboratorii au demonstrat întârzieri în sarcina de răspuns spațial, mediate de interacțiunea dintre nucleul talamic mediodorsal și cortexul prefrontal (Floresco și colab. 1999).

Cauza deficienței în performanța memorării, ca urmare a leziunii nucleului talamic mediodorsal, pare să fie de fapt o scădere a utilizării strategiilor de memorare. Aceste efecte, asemănătoare leziunii cortexului prefrontal, sunt compatibile cu faptul că, acest nucleu are la toate mamiferele o vastă conexiune corticală reciprocă cu cortexul prefrontal într-o modalitate organizată topografic (Groenewegen, 1988; Uylings și Van Eden, 1990) (Fig. 25). În plus, nucleul talamic mediodorsal primește un mare număr de intrări de la structurile limbice,

ganglionii bazali și nucleii trunchiului cerebral (Groenewegen, 1988).

Se apreciază că de fapt, cortexul prefrontal este implicat în numeroase funcții diferite, având adesea titulatura de "centru pentru funcțiile executive". Astfel, cortexul prefrontal contribuie la comutarea atenției, secvențierea informației, selecția răspunsului adecvat, menținerea și manevrarea informației, etc.

Leziunile nucleului talamic mediodorsal determină, în general, deficiențe combinate ale acestor funcții, ce nu sunt restricționate numai la nivelul memoriei declarative.

Printre cele mai relevante deficiente ale memoriei declarative, sunt cele implicate în coordonarea selecției celei mai apropiate informații pentru a fi recuperată; cu alte cuvinte, așa cum a fost denumită de Petrides, "recuperarea activă" (Petrides, 1996).

În ciuda diferențelor în ceea ce privește mecanismul ce stă la baza deficitelor de memorie, produse de leziunile nucleilor talamici anteriori sau a nucleului talamic mediodorsal, este dificil de separat contribuția relativă a celor două seturi de nucleu.

Pacienții sau animalele de experiență cu leziuni fie ale nucleilor talamici anteriori sau a nucleului mediodorsal, vor avea deficiențe de performanță în anumite sarcini, deși mecanismele de bază ar putea fi diferite. La nivelul testelor neurofiziologice sau comportamentale, este dificil de stabilit o dublă disociere între cele două regiuni ale talamusului.

3.1.3.4 Nucleii talamici intralaminari și ai liniei mediane : atenția, trezirea și conștiința

Nucleii talamici intralaminari și ai liniei mediane, ca grup, au o funcție foarte difuză față de nucleul mediodorsal sau nucleii talamici anteriori, în domeniul trezirii și conștiinței (Newman, 1995 ; Paus, 2000). Printre funcțiile afectate prin leziunea acestor nucleu este și memoria declarativă (Van Der Werf și colab., 2000).

Mennemeier și colaboratorii (1992, 1997) au arătat deficiente ale memoriei semantice, împreună cu anormalități motorii, pornind de la mici leziuni ventrale, acompaniate de leziuni ale nucleilor intralaminari din emisfera stângă.

În studiile efectuate pe șobolan, prin leziunile limitate la nivelul nucleilor intralaminari, s-au constatat perturbări ale procesului de memorare. Astfel, au fost identificate perturbări în abilitatea de a performa în întârzierea potrivirii modelului (Burk și Mair, 1998), în întârzierea nepotrivirii modelului (Koger și Mair, 1994 ; Mair și Lacourse, 1992 ; Young și colab., 1996), și în întârzierea nepotrivirii de poziție (Savage și colab., 1997).

Deficitele găsite sunt similare mai degrabă cu cele constatate după leziunea cortexului prefrontal decât cele produse prin leziunile sistemului hipocampic (Young și colab., 1996).

În contrast cu leziunile nucleilor intralaminari, leziunile nucleilor liniei mediane, efectuate pe maimuță de către Aggleton și Mishkin (1983), nu au determinat efecte asupra memoriei.

În afara rolului în memoria declarativă, s-a sugerat că nucleii talamici ai liniei mediane au rol în învățarea clasică condiționată (Beck și Fibiger, 1995 ; Brown și colab., 1992).

Pe baza unor analize atente și detaliate, efectuate pe șobolan prin studii de trasare, s-a observat că nucleii talamici intralaminari și nucleii liniei mediane proiectează în arii largi ale creierului (Berendse și Groenewegen, 1991 ; Van Der Werf și colab., 2002). Împreună, cele două categorii de nucleu, au proiecții în întreaga scoarță cerebrală într-o manieră constantă la toate speciile (Jones și Leavitt, 1974 ; Groenewegen și Berendse, 1994).

Pe baza circuitelor aferente și eferente distincte, se presupune că nucleii talamici intralaminari și ai liniei mediane sunt implicați în funcții diferite (Van Der Werf și colab., 2002).

Astfel, grupul dorsal, poate fi identificat ca având rol în funcțiile viscerolimbice; grupul ventral, ce stă la baza conexiunilor, poate influența procesarea diferitelor informații senzoriale; grupul lateral ar fi implicat în aspectele executive ale memoriei și alte forme cognitive, iar grupul posterior ar fi implicat în răspunsurile motorii la stimuli importanți din punct de vedere emoțional sau motivațional.

3.2 HIPOTALAMUSUL

Hipotalamusul reprezintă o diviziune relativ mică a creierului anterior al vertebratelor, care joacă un rol special în mecanismele nervoase ce asigură homeostazia, apărarea și comportamentul reproductiv, fapt pentru care asigură supravețuirea la toate speciile (Swanson, 1998).

Cele mai convingătoare evidențe asupra funcțiilor hipotalamusului s-au realizat prin studii de extirpare sau leziuni, suplimentate de experimente de stimulare chimică sau electrică a diferitelor părți ale hipotalamusului.

Informațiile structurale despre organizarea sistemelor neurale care mediază homeostazia și orientează comportamentul, s-au acumulat foarte încet față de informațiile de ordin fiziologic (Swanson, 1998).

3.2.1 Conexiuni ale hipotalamusului cu structurile telencefalice

Pornind de la o incisivă revizuire a literaturii anterioare, Nauta și Haymaker au concluzionat în 1969 că patru regiuni telencefalice : cortexul prefrontal, hipocampul, amigdala și cortexul olfactiv, proiectează direct spre hipotalamus, iar hipotalamusul, la rândul, său proiectează înapoi spre câteva zone esențiale: pe cale directă de la hipotalamusul lateral spre amigdală; de la aria preoptică hipotalamică spre talamusul mediodorsal și cortexul prefrontal; de la corpii mamilari spre talamusul anterior și cortexul cingulat și de la hipotalamusul lateral spre septum și hipocamp (Fig. 26).

De asemenea, hipotalamusul reprezintă un important loc pentru integrarea a unei mari varietăți de informații senzoriale.

Aproape toți nucleii hipotalamici primesc informații senzoriale de la cel puțin un analizator dar, cel mai adesea, de la mai mulți analizatori. Corpii mamilari (incluzând aici și nucleul dorsal premamilar), pot constitui singura excepție, deoarece aici a fost raportată o singură intrare senzorială. Oricum, este clar că, informațiile senzoriale nu sunt distribuite uniform în hipotalamus.

Cei mai mulți nucleii din zona medială și periventriculară arată o mare specificitate pentru anumite categorii de intrări senzoriale. În zona medială, nucleii din aria preoptică medială, nucleii premamilarilor anterior, ventromedial și ventral, par să fie definiți de o densă intrare, ce traversează hipotalamusul dinspre stria terminală spre amigdală și banda diagonală a lui Broca, care transportă informații olfactive.

În contrast, mulți nucleii periventriculari ai hipotalamusului, incluzând nucleul paraventricular, par să fie dominați de intrări viscerale provenite din trunchiul cerebral și intrări endocrine provenite de la organele circumventriculare, o trăsătură caracteristică nucleului dorsomedial.

Intrările provenite de la trunchiul cerebral intră în constituția fascicoului median proencefalic și se îndreaptă spre hipotalamus.

Trăsăturile majore ale interrelațiilor hipotalamo-corticale includ:

- a) aria hipotalamică laterală, care exercită influențe asupra regiunilor prefrontală și insulară pe calea nucleilor submediali și dorsomediali;
- b) corpii mamilari (incluzând aici și nucleul dorsal premamilar), ce exercită influențe asupra girusului cingulat și formațiunii hipocampice (subiculum dorsal, presubiculum, parasubiculum, părți ale ariei entorinale și ariei peririnale) pe calea grupului anterior;
- c) alți nucleii ai zonei mediale (incluzând nucleii anterior, ventromedial, supramamilar și posterior); ce exercită influențe în principal asupra părții ventrale a regiunii subiculare, ariei CA1 și ariei entorinale pe calea nucleului rostral reuniens (Fig. 26).

În fine, multe proiecții hipotalamice spre nucleul talamic paraventricular, trimit fibre spre ariile corticale infralimbice, prelimbice, cortexul insular agranular și ariile subiculare ventrale, precum și proiecții masive spre striatumul ventral.

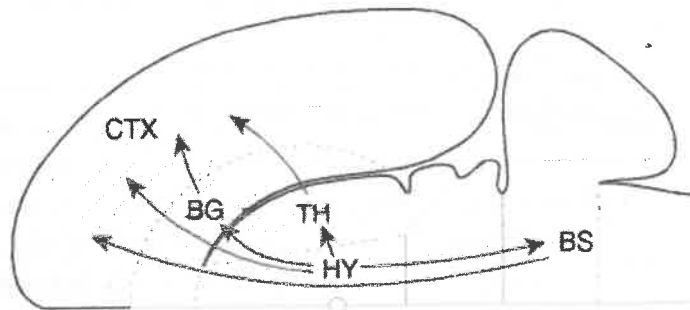


Figura 26

Reprezentarea schematică a circuitelor majore dinspre hipotalamus spre cortex, structuri telencefalice și trunchiul cerebral din creierul de șobolan

(Thomson, Risold și Swanson, 1998)

3.2.2 Conexiuni ale hipotalamusului cu sistemul limbic

3.2.2.1 Aferențele limbice ale nucleului ventromedian hipotalamic

Nucleul ventromedian hipotalamic (VMH) reprezintă zona receptoare a aferențelor provenite din două structuri limbice principale: complexul amigdalian și formațiunea hipocampică. Ambele structuri prezintă conexiuni directe și indirecte cu VMH (Hefco, 1995)

Hipocampus prezintă conexiuni directe cu nucleul ventromedian hipotalamic prin intermediul proiecțiilor subiculumului ventral (Luiten și colab., 1987), iar prin intermediul septumului lateral ajung numeroase fibre pe cale indirectă.

Amigdala prezintă, de asemenea, legături directe și indirecte cu nucleul ventromedian hipotalamic : cea directă este reprezentată de calea amigdalofugă, iar cea indirectă, care este mai masivă, trece prin nucleul patului (*bed nucleus*) al striei terminale.

3.2.2.2 Aferențele ariei hipotalamice laterale de la sistemul limbic

Aferențele ariei hipotalamice laterale (LHA) de la sistemul limbic sunt dominate de ariile corticale anterioare ale sistemului limbic (regiunea orbitală a scoarței prefrontale și scoarța prelimbică) și de nucleul accumbens (Hefco, 1995).

Există, de asemenea, o cale bine reprezentată, care leagă hipocampusul de aria hipotalamică laterală prin intermediul septumului lateral, legături directe între hipocampus și LHA par a fi reduse ca număr.

Amigdala, spre deosebire de legăturile masive pe care le prezintă cu VMH, are puține legături cu zona LHA, atât directe cât și indirecte, via stria terminală și nucleul patului al striei terminale. Eferențele amigdalei spre LHA, deși reduse numeric, nu trebuie neglijate, deoarece aceste conexiuni reciproce prezintă o importanță funcțională considerabilă în controlul ingestiei de alimente (Oamura și Ono, 1982).

Prin metoda injectării peroxidazei hreanului în VMH, LHA și nucleul dorsomedian hipotalamic (DMH), s-a constatat că nucleul amigdalian medial și aria amigdal-hipocampică reprezintă sursa majoră a eferențelor spre VMH, deși VMH primește aferențe și de la nucleii centrali, laterali, bazomediali și bazolaterali amigdalieni (Luiten și colab., 1982).

De regulă, zonele posterioare ale amigdalei proiectează în părțile mai ventrale ale VMH și în regiunea posterioară a LHA. Nucleul central al amigdalei este unicul care proiectează spre DMH (Ono și colab., 1985).

3.2.2.3 Aferențele hipotalamice din zona prefrontală

Prin metoda transportului retrograd, s-a constatat că scoarța prefrontală și în special cortexul prelimbic (PL) prezintă conexiuni eferente cu aria hipotalamică laterală, îndeosebi cu aria hipotalamică laterală posterioară. Un număr redus de fibre se termină în hipotalamusul anterior, nucleul paraventricular, zona parvocelulară, aria prefrontală și substanța cenușie periventriculară. Nu s-au observat fibre care să proiecteze în VMH (Luiten și colab., 1987).

3.2.2.4 Proiecțiile amigdalei spre hipotalamus

Cu ajutorul tehnicii injectării H^3 – leucinei, s-a constatat că toate eferențele amigdalei destinate hipotalamusului, merg pe calea striei terminale, calea ventrală amigdalofugă conținând numai fibre amigdalopetale (Luiten și colab., 1987).

Fibrele striei terminale se termină în nucleul dorsal al ariei hipotalamice anterioare (AH), iar o altă parte sunt localizate în zona periventriculară, după care se înclină ventrolateral în jurul VMH și se termină în zona ventrolaterală a VMH și în teaca fibrilară care înconjoară acest nucleu (Milhouse, 1973).

Un mare număr de fibre amigdalofuge proiectează în nucleul ventral premamilar. Acest nucleu ar putea reprezenta un important rețea al aferențelor limbice ale nucleului paraventricular hipotalamic, nucleu

care nu prezintă legături directe cu structurile limbice.

Aria amigdalo-hipocampică transmite eferențe spre VMH și PMV. Nucleul amigdalian central reprezintă una dintre puținele zone ale amigdalei, care proiectează în nucleul dorsomedial hipotalamic. Cu excepția ariei amigdalo-hipocampice, toate celelalte grupe ale amigdalei dau eferențe, relativ puțin numeroase, spre aria hipotalamică laterală.

3.2.2.5 Proiecția formațiunii hipocampice în hipotalamus

Subiculum ventral reprezintă unica sursă directă de proiecție a hipocampului în hipotalamus. Toate aceste fibre ajung prin intermediul fornixului, trecând prin zona septumului și a ariei preoptice. Ele se termină în teaca fibrilară perinucleară a VMH și zona medială a ariei hipotalamice laterale. Prin intermediul septumului lateral, formațiunea hipocampică poate proiecta în DMH și LH. Nu s-au observat conexiuni directe ale hipocampului cu nucleul paraventricular hipotalamic (Luiten și colab., 1987).

3.2.2.6 Proiecțiile proencefalului în nucleul paraventricular

Ariile limbice telencefalece, cu excepția unor aferențe corticale prelimbice, nu prezintă conexiuni semnificative cu PVH.

Sawchenko și Swanson în 1983 au descris proiecții spre PVH, provenind din zona septumului dorsolateral și a nucleului patului al striei terminale. De asemenea, există căi, care au originea în organul subfornical (SFO) și organul vascular al lamei terminale (OVL), care proiectează în PVH.

3.2.3 Rolul hipotalamusului în învățare și memorie

După Guyton (Guyton, 1992), hipotalamusul este plasat ca un element central în cadrul sistemului limbic. Majoritatea anomiștilor consideră hipotalamusul ca un element independent de sistemul limbic, însă funcțional el reprezintă elementul central (Hefco, 1997).

Hipotalamusul, în afara rolului reglator al funcțiilor vegetative, îndeplinește, împreună cu unele structuri diencefalice și mezencefalice, importante funcții de comportament dar și în procesul de învățare și memorie.

Astfel, în cercetările efectuate pe animale, s-a constatat că o experiență senzorială, care nu determină recompensă sau pedeapsă, nu se fixează sub formă de memorie aproape deloc (Hefco, 1997).

Este deja stabilit că hipotalamusul reprezintă o structură importantă atât în cadrul sistemului de recompensă cât și de pedeapsă.

Prin metoda autostimulării introdusă de Olds, s-a stabilit că "centrii majore ai recompensei" sunt localizați îndeosebi de-a lungul fasciculului median prozencefalic de la nivelul hipotalamusului lateral și ale nucleului ventromedian hipotalamic.

Centrii de recompensă mai slabi, care, probabil sunt subordonați celor hipotalamici, se găsesc în amigdală, septum, unele arii talamice și corpii striați (deci, în tot sistemul limbic), continuându-se posterior în tegmentul bazal mezencefalic.

Prin aceeași tehnică, s-a stabilit că "centrii pedepsei" sunt localizați în aria periventriculară mezencefalică a tegmentului dorsomedian, care se întinde anterior în zona periventriculară hipotalamică și talamică, urmând în general căile algice. Zone mai slabe se găsesc în amigdală și hipocamp (Hefco, 1997).

Sistemul de recompensă este de circa 10 ori mai dezvoltat în volum, comparativ cu sistemul de pedeapsă. Ambele sisteme sunt strâns legate de mecanismele centrale care guvernează stările de simțire, apetitul și emoțiile.

S-a constatat, prin înregistrări electrice, că excitanții senzoriali noi excită totdeauna scoarța cerebrală (reacția de orientare sau faza de atenție). Dacă un stimul neutru se repetă de un număr de ori, fără ca el să excite centrul pedepsei sau al plăcerii, răspunsul cortical dispare aproape complet. În felul acesta animalul devine obișnuit la stimulul respectiv. Atunci când stimulul, în loc de indiferență, determină recompensă sau pedeapsă, răspunsul cortical în loc de a se stinge, devine prin repetare tot mai intens. Deci, un organism își va constitui o puternică engramă a memoriei pentru senzațiile care reprezintă o plăcere sau o pedeapsă și va dezvolta o obișnuință completă pentru stimulii senzoriali indiferenți.

În felul acesta, ne apare clar că centrul pedepsei și al recompensei, implicit și hipotalamusul, joacă un rol important în selecția tipului de informație ce urmează a fi învățată și memorată.

În prezent se consideră că motivațiile depind în mare măsură de evenimentele care se desfășoară în sistemele de recompensă și pedeapsă. Ele contribuie la organizarea comportamentelor, învățarea motivată și modulează multe alte activități în rândul cărora intră procesele senzoriale, motorii, de asociație și activitatea nervoasă superioară (Hefco, 1997).

REFERINȚE

- **BADIU GH., EXARCU T.**, Fiziologia și fiziopatologia sistemului nervos. Editura Medicală, 1978;
- **BAXTER M. G., MURRAY E. A.**, The amygdala and reward. *Nature Reviews Neuroscience* volume 3, July 2002;
- **BRODAL P.**, The Central Nervous System, Oxford University Press, 1998;
- **BURWELL R. D., AMARAL D. G.**, Cortical afferents of the perirhinal, postrhinal, and entorhinal cortices of the rat. *The Journal of comparative neurology* 398:179–205, 1998;
- **BURWELL R. D., AMARAL D. G.**, Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: interconnectivity and connections with the entorhinal cortex. *The Journal of comparative neurology*. 398:179–205, 1998;
- **BURWELL R. D.**, Borders and cytoarchitecture of the perirhinal and postrhinal cortices in the rat. *The Journal of comparative neurology* 437: 17–41, 2001;
- **CARLSON N. R.**, *The Physiology of Behavior*, Cambridge, 2002
- **HÖLSCHER C.**, Time, space and hippocampal functions. *Reviews in Neurosciences*, in Press, 2002;
- **EICHENBAUM H., SCHOENBAUM G., YOUNG B., BUNSEY M.**, Functional organization of the hippocampal memory system. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* Vol. 93, pp. 13500–13507, November 1996;
- **EICHENBAUM H.**, A cortical–hippocampal system for declarative memory. *Nature reviews, Neuroscience*, volume 1, October, 2000;
- **EICHENBAUM H.**, Hippocampus: Cognitive processes and neural representations that underlie declarative memory. *Neuron*, Vol. 44, 109–120, September 30, 2004;
- **GUYTON A.C.**, *Basic Neuroscience*. W.B. Saunders Company, 1992;
- **HEFCO P.V.**, Neurobiologie: Rolul hipotalamusului în reglarea comportamentului alimentar și a metabolismelor intermediare. Editura Universității “Al.I.Cuza” Iași, 1995;
- **HEFCO P.V.**, Fiziologia a animalelor și a omului. Editura Didactică și Pedagogică, București, 1997;
- **IKONEN S.**, The role of the septohippocampal cholinergic system in cognitive functions. Doctoral dissertation of the Medical Faculty of the University of Kuopio, 2001;

- **LIU LI.**, Cholinergic neurotransmission, amyloid- β peptide and pathogenesis of Alzheimer's disease. Doctoral dissertation, of the Medical Faculty of the University of Kuopio, 2003;
- **KADISH I.**, Plasticity in the entorhinal-hippocampal pathway. Doctoral dissertation of the Medical Faculty of the University of Kuopio May, 2002;
- **MCGAUGH J.**, Memory consolidation and the amygdala: a systems perspective. *Trends Neurosci* 25: 456, 2002;
- **MILNER B., SQUIRE L. R., KANDEL E. R.**, *Cognitive neuroscience and the study of memory*. *Neuron*, Vol. 20, 445–468, March, 1998;
- **MITCHELL A. S., DALRYMPLE-ALFORD J. C., CHRISTIE M. A.** Spatial working memory and the brainstem cholinergic innervation to the anterior thalamus. *The Journal of Neuroscience*, March 1, 2002, 22(5);
- **ÖNGÜRD D., PRICE J.L.**, The organization of networks within the orbital and medial prefrontal cortex of rats, monkeys and humans. *Cerebral Cortex*, March 2000; 10, 206 - 219, 1047-3211;
- **OYOSHI T, NISHIJO H., ASAKURA T., TAKAMURA Y., ONO T.** Emotional and behavioral correlates of mediodorsal thalamic neurons during associative learning in rats. *The Journal of Neuroscience*, September 15, 1996;
- **ROLLS T. E.**, Neuronal networks, synaptic plasticity, and memory systems in primates. In: *Neuronal mechanisms of memory formation* (Hölscher C, ed). Cambridge: Cambridge University Press, 2001; 224-262;
- **ROLLS T. E.**, The orbitofrontal cortex and reward, *Cerebral Cortex*, March 2000; 10, 284 – 294, 1047-3211;
- **SAH P., FABER E. S. L., LOPEZ DE ARMENTIA M., POWER J.**, The Amygdaloid Complex: anatomy and physiology. *Physiology Rev* 83: 803–834, 2003;
- **SWANSON L.W.**, Cerebral hemisphere regulation of motivated behavior (1). *Brain Research* 886: 113–164, 2000;
- **THOMPSON R. H., SWANSON L. W.** Structural characterization of a hypothalamic visceromotor pattern generator network. *Brain Research Reviews* 41 (2003) 153–202;
- **YSBRAND D., WERF V. D., JOLLES J., WITTER M. P., UYLINGS H.B.M.**, Contributions of thalamic nuclei to declarative memory functioning. *Cortex*, 2003, 39, 1047-1062;