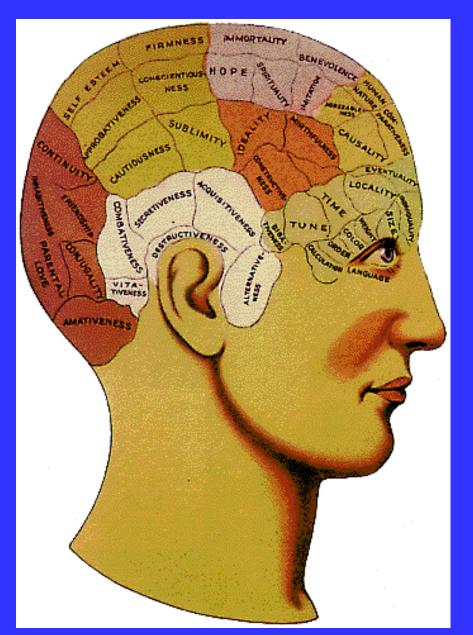
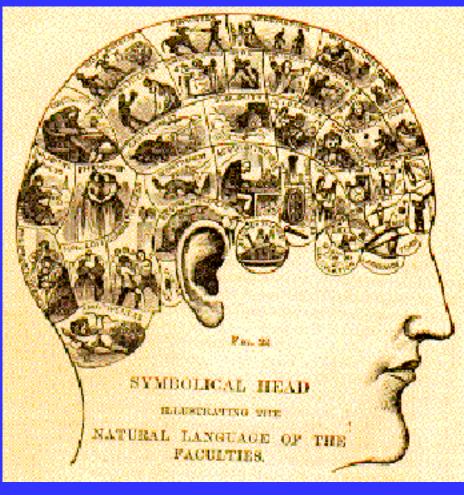
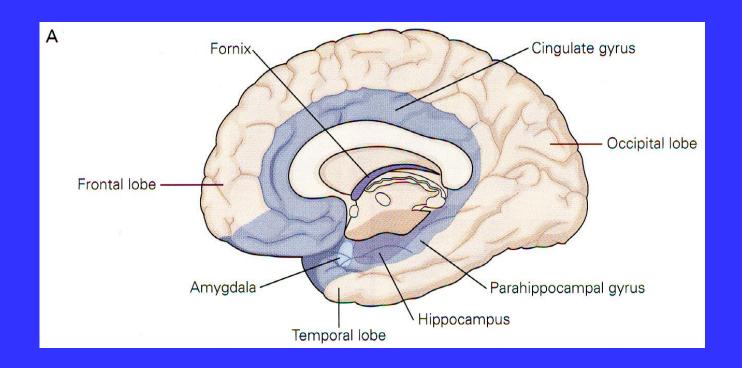
Sistemas de Memória e Aprendizagem:





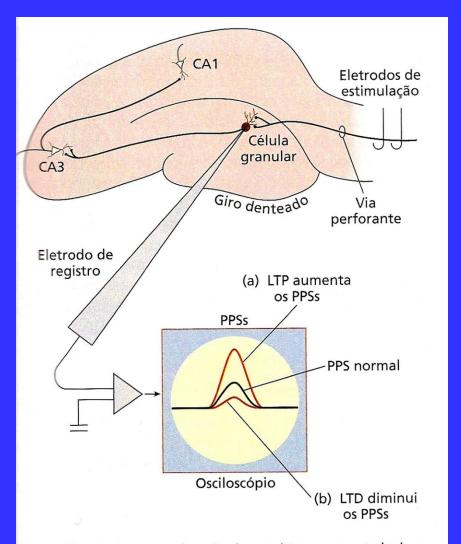
O lobo límbico (Broca, 1878)

O neurologista francês Paul Broca notou em 1878 que todos os mamíferos possuem, na superfície medial do cérebro, um grupo de áreas corticais que são bastante distintas do córtex circundante. Broca designou essas estruturas como lobo límbico.



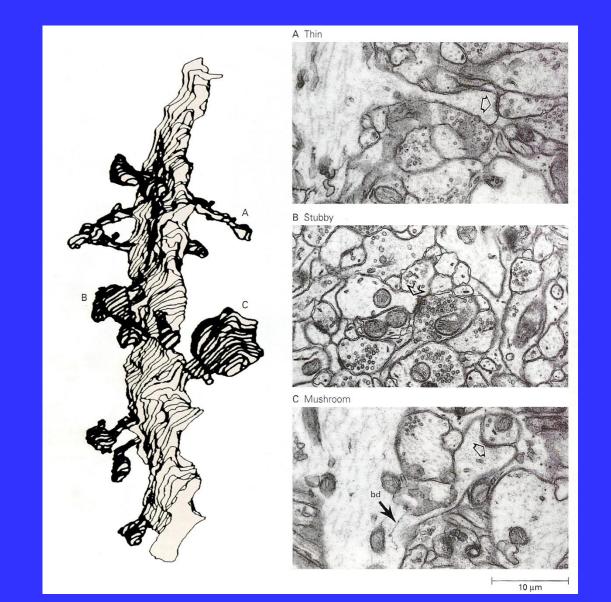


Mecanismos de aprendizagem:



gura 8.38 Equipamento de estímulo e registro para o estudo de poociação de longa duração (LTP) na via perforante. (a) O padrão de resstas, antes e depois da indução de LTP, é mostrado (microvolts). (b) O sdrão de respostas na depressão de longa duração (LTD) é mostrado. Ss= potenciais pós-sinápticos.

Correlatos morfológicos da aprendizagem:



Modificações do encéfalo em sua interação com o meio ambiente



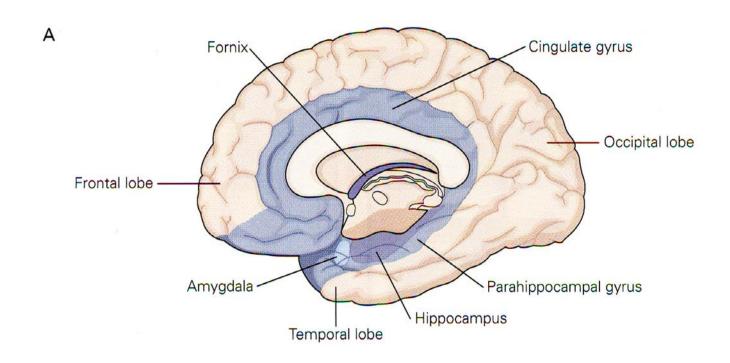
Aprendizado e memória



Base da individualidade

- > Aprendizado e memória: processos intimamente relacionados
- Aprendizado é aquisição de novos conhecimentos.
- ➤ Memória é o processo pelo qual esses conhecimentos são codificados, armazenados e posteriormente evocados. Memória é a retenção de um aprendizado.

Diferentes tipos de memórias envolvem diferentes sistemas neurais



Categorias e tipos de memória:

Categorias:

Memória explícita: Fatos, dados

(ou declarativa) (Hipocampo, Córtex temporal)

Memória implícita: Estratégias, aprendizagem motor

(ou de procedimentos) (Gânglios da base, Cerebelo,

Amigdala, Córtex frontal)

Tipos:

Memória sensorial:

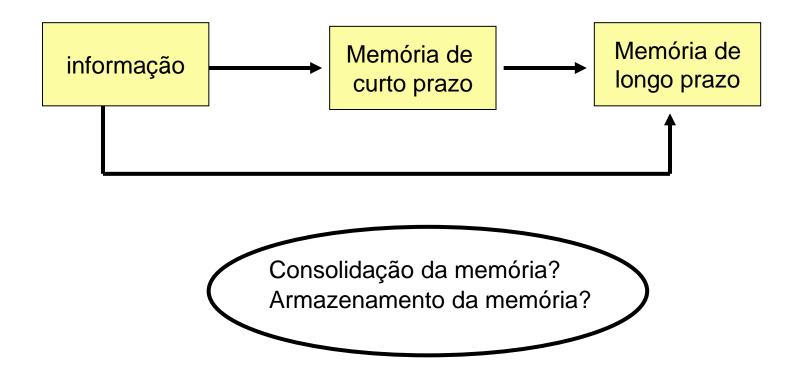
Memória de trabalho: Córtex pré-frontal

Memória a curto prazo:

Memória a longo prazo: Hipocampo, Córtex temporal

TIPOS DE MEMÓRIAS

- ➤ Memória de curto prazo: duração limitada e quantidade limitada
- > Memória de longo prazo: duração ilimitada e quantidade ilimitada



Memória de curto prazo

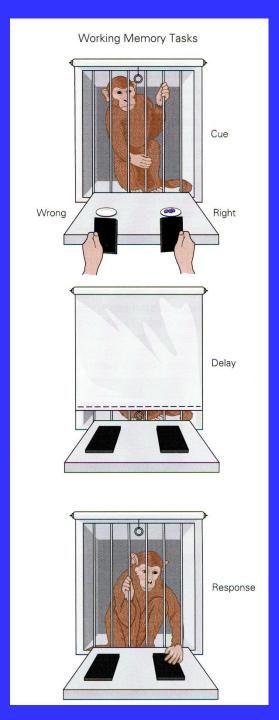
Memória de trabalho

Mantêm informações presentes na mente, de forma transiente, visando o seu uso imediato, para o desenvolvimento de um raciocínio, ou para execução de uma tarefa. " É o quadro negro da mente."

3 subsistemas:

- Verbal
- Visuo-espacial
- Processos de controle executivo: alocar recursos atencionais, manipular e atualizar representações verbais e visuo-espaciais.

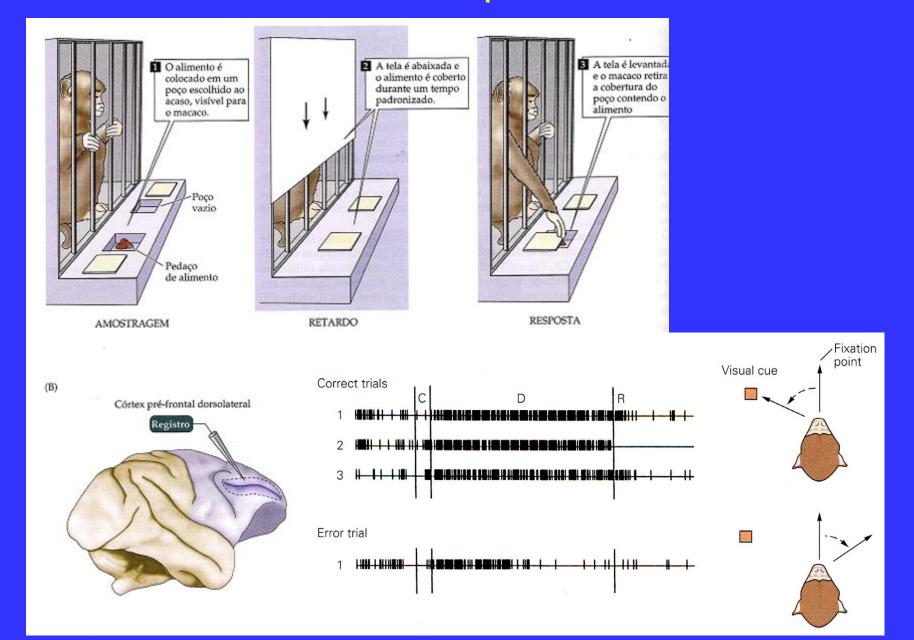
Depende do córtex pré-frontal e de suas interações com outras áreas corticais.



Memória de trabalho ou procedimento (Working memory)

A memória de trabalho, que alguns acreditam ser parte da memória de curto prazo, atua no momento em que a informação está sendo adquirida, retém essa informação por alguns segundos e a destina para ser guardada por períodos mais longos ou a descarta. Quando alguém nos diz um número de telefone para ser discado, essa informação pode ser guardada se for um número que nos interessará no futuro ou ser prontamente descartada após o uso. O funcionamento perfeito do córtex pré-frontal e essencial para esse tipo de memória.

The dorsolateral PFC is particularly involved in working memory functions and in the construction of a plan to obtain reward outcome:

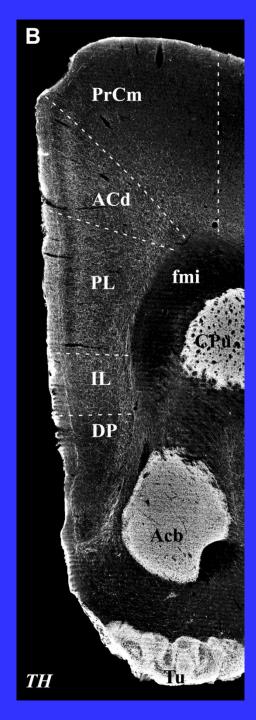


Base neural da memória de trabalho

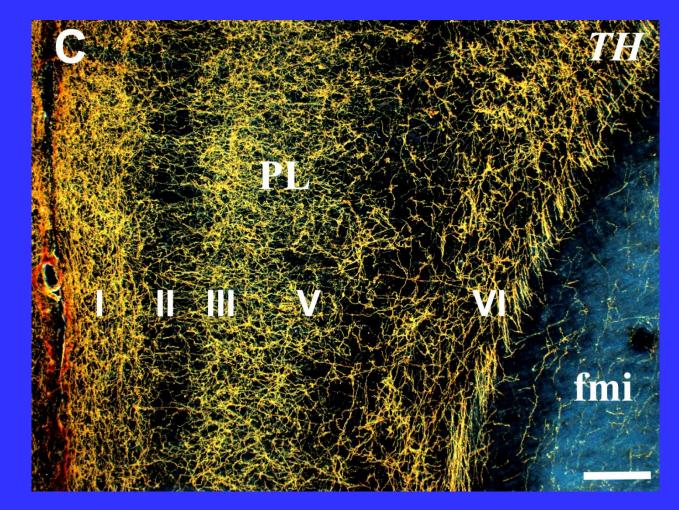


Disparo sustentado (vários segundos) de potenciais de ação de neurônios do córtex pré-frontal

- ❖ Ação moduladora da dopamina sobre o córtex pré-frontal.
- (déficits cognitivos associados á esquizofrenia e TDAH)



O córtex pré-frontal medial (mPFC) é um dos maiores alvos do sistema dopaminérgico mesocortical oriundo principalmente da área tegmental ventral (VTA). Fibras TH+ são particularmente enriquecidas nas camadas corticais I, III e VI.



A memória de trabalho depende da estimulação ótima de receptores de dopamina do tipo D1:

P.S. Goldman-Rakic et al. / Brain Research Reviews 31 (2000) 295-301

299

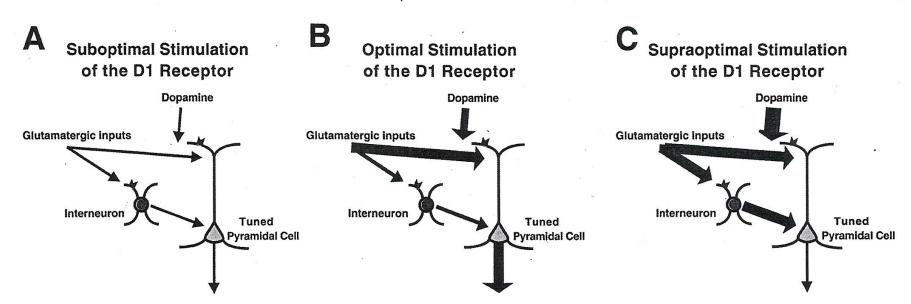


Fig. 3. A model for relationship between D₁ receptor stimulation and working memory performance. Dopamine, acting at D₁ receptors (red), enhances glutamatergic inputs to both pyramidal cells (gray) and interneurons (blue). At low levels of dopamine release (A), these inputs are not enhanced to either pyramidal neurons or interneurons. At moderate levels of dopamine release, the glutamatergic inputs to pyramidal cells are primarily enhanced leading to an increase in pyramidal cell delay activity and improved working memory function (B). At high levels of dopamine release, the glutamatergic inputs are enhanced to both pyramidal cells and interneurons, leading to a reduction in pyramidal cell activity by feed forward inhibition with resultant impairment of working memory function (C). [From 45].

The inverted-U dose response/curve of D1 receptor stimulation:

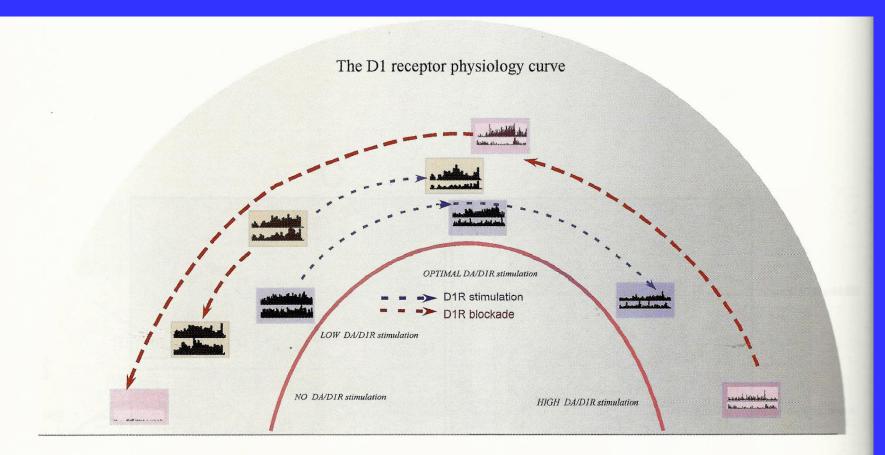
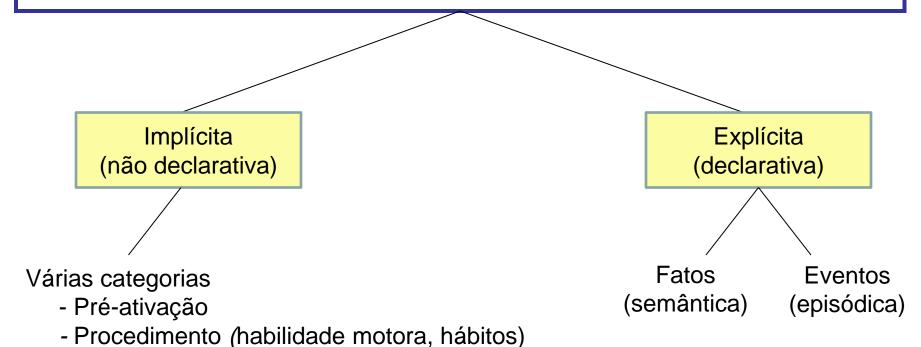


PLATE 5.3.3. D1 receptor stimulation shows an inverted-U dose/response on the physiological profiles of neurons in the principal sulcal PFC in monkeys performing a spatial WM task. The neuron's firing patterns to its preferred direction is shown above the response to its nonpreferred direction. Pink shading from⁵⁴; blue or beige shading from⁵⁵. See text for explanation. (See Figure 5.3.3.)

2 CATEGORIAS DE MEMÓRIAS DE LONGO PRAZO

- Condicionamento clássico e operante

Aprendizado não associativo (habituação)



Por que distinguir 2 categorias de memória de longo prazo?

Long-term memory is quite different:

An object which has been recollected ... is one which has been absent from consciousness altogether, and now revives anew. It is brought back, recalled, fished up, so to speak, from a reservoir in which, with countless other objects, it lay buried and lost from view. (William <u>James</u>, 1890, p. 648).

Non-declarative memory is an umbrella term referring to additional memory systems. These include systems that support skill learning, habit learning, simple conditioning, emotional learning, as well as priming and perceptual learning. The structures with special importance for these kinds of memory include the basal ganglia, the cerebellum, the amygdala, and the neocortex Larry R Squire, 2009.

The starting point for these developments was the early discovery that motor skill learning was preserved in patients with severe amnnesia. This finding revealed that memory is not a single faculty of the mind and led ultimately to the identification of the multiple memory systems of the mammalian brain.

A memória explícita (declarativa) armazena e evoca informação de fatos e de dados levados ao nosso conhecimento através dos sentidos e de processos internos do cérebro, como associação de dados, dedução e criação de idéias. Esse tipo de memória é levado ao nível consciente através de proposições verbais, imagens, sons etc. A memória declarativa inclui a memória de fatos vivenciados pela pessoa (memória episódica) e de informações adquiridas pela transmissão do saber de forma escrita, visual e sonora (memória semântica).

A memória implícita armazena dados relacionados à aquisição de habilidades mediante a repetição de uma atividade que segue sempre o mesmo padrão. Nela se incluem todas as habilidades motoras, sensitivas e intelectuais, bem como toda forma de condicionamento. A capacidade assim adquirida não depende da consciência.

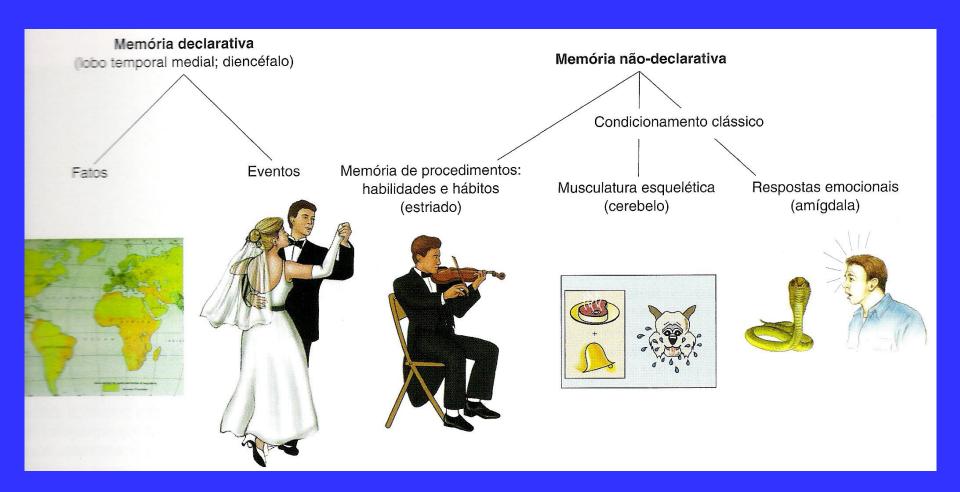
Memória implícita

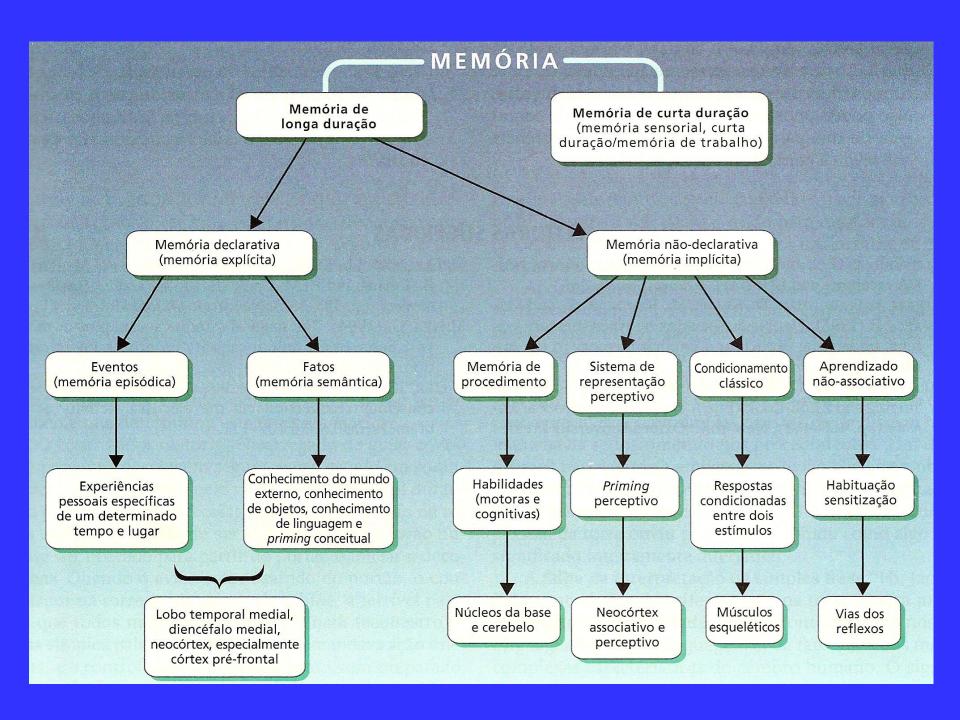
- Automática, pouco processamento consciente
- Inflexível, estreitamente relacionadas às condições originais em que o aprendizado ocorreu

Memória explícita

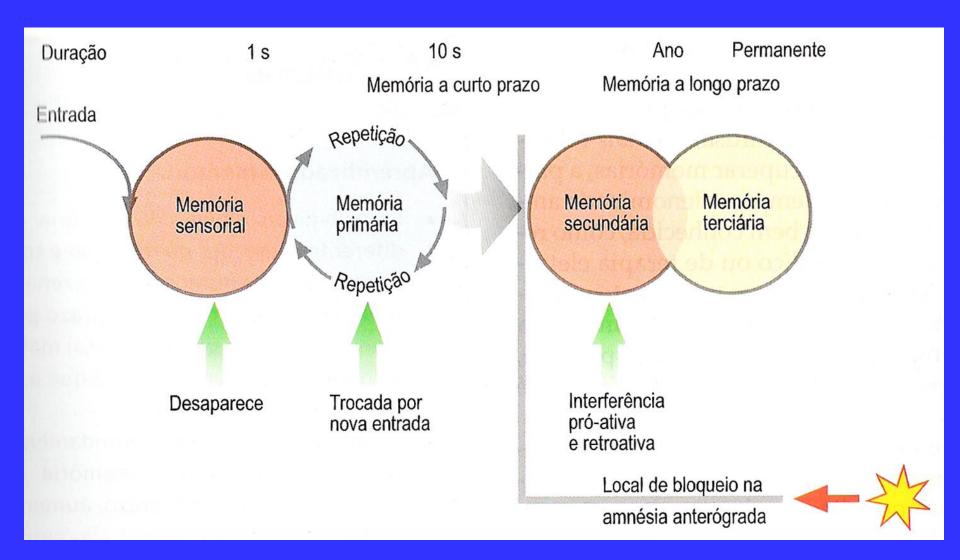
- Evocação consciente
- Flexível

Categorias de memória:





Existem diversos níveis (tipos de memória) com diferentes durações de retenção



A memória de curto prazo faz necessariamente parte da memória de longo prazo?

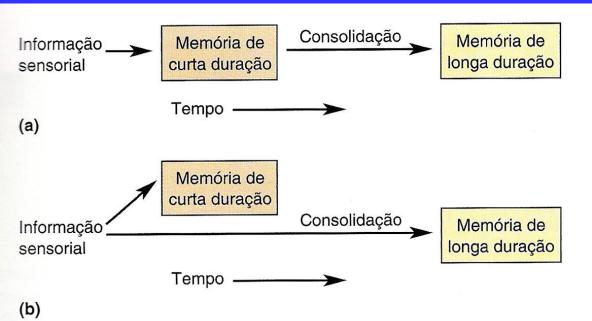
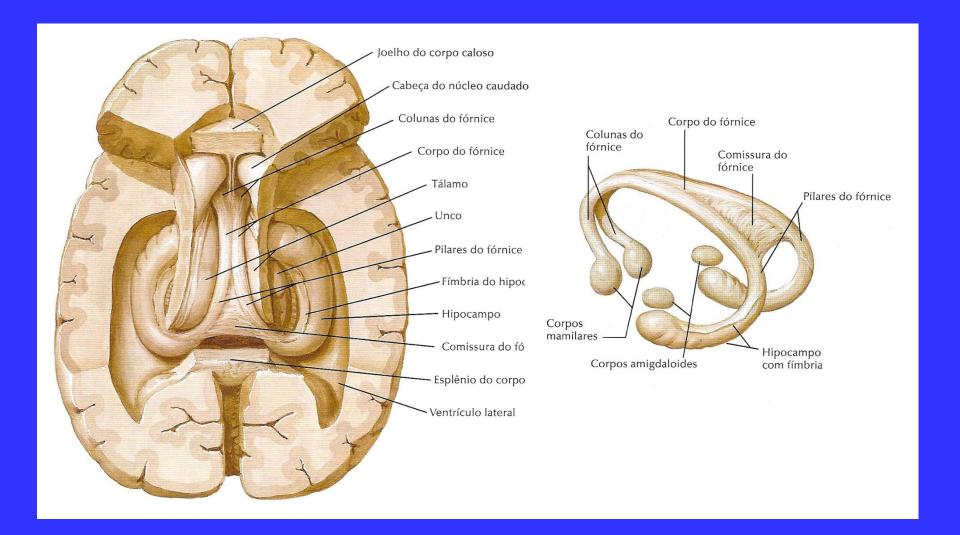


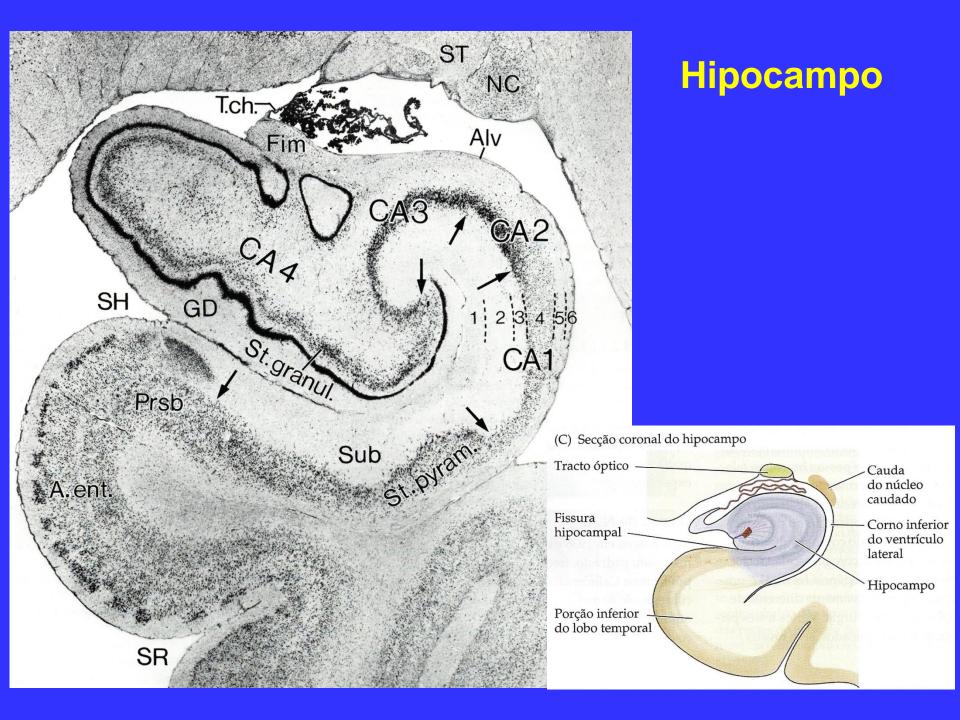
Figura 23.2

Memórias de curta e de longa duração.

A informação sensorial pode ser armazenada temporariamente como memória de curta duração, mas o armazenamento permanente como memória de longa duração requer consolidação. (a) A informação pode ser consolidada a partir da memória de curta duração. (b) Alternativamente, o processamento da informação necessário para a consolidação pode ocorrer separadamente da memória de curto prazo.

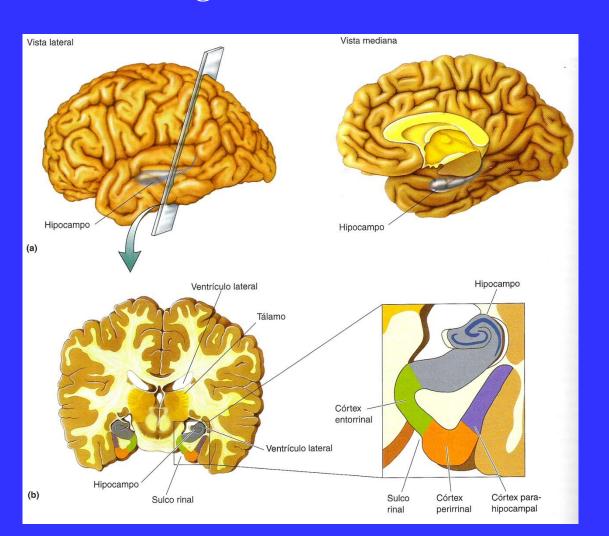
Papel do hipocampo na formação de memória ao longo prazo:



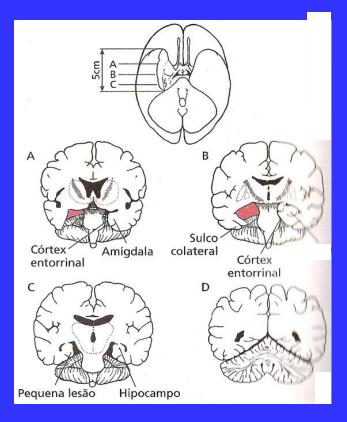


Role of the hippocampus and surrounding temporal lobes in the formation of long- term memory:

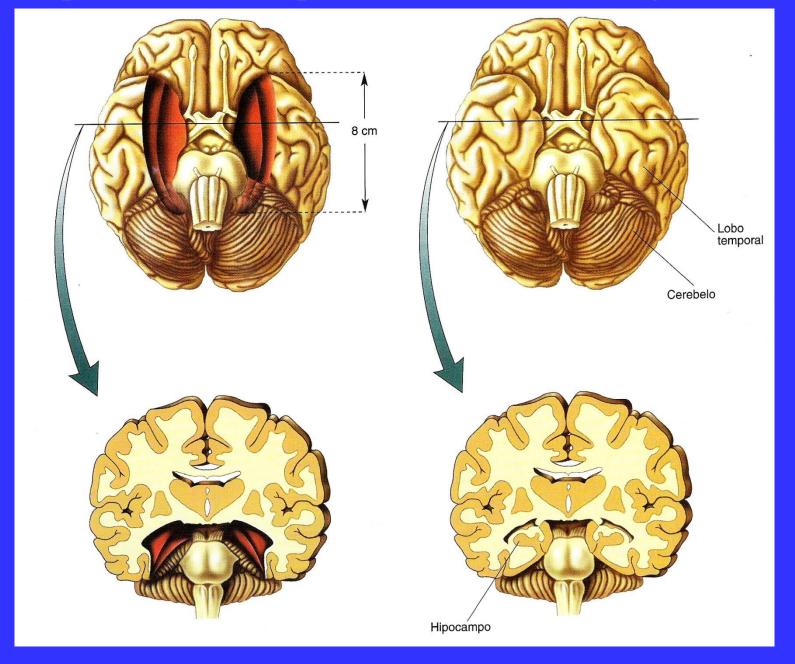
Lesioms of the hippocampus and surrounding temporal cortex cause anterograde amnesia.



Lesion in the case HM:



Papel do córtex temporal em amnésias anterógradas:



Estimulação elétrica do lobo temporal em pacientes com epilepsia



Wilder Penfield, 1938

- Tratamento neurocirúrgico da epilepsia focal
- Uma minoria de pacientes relata sensações complexas que soam como alucinações ou lembranças do passado.
- Tratamento neurocirúrgico da epilepsia focal pode causar amnesia

O caso H.M. (Henry Gustav Molaison 1926 – 2008)

Apresentava profundo déficit de memória:

- ➤ Não lembrava de eventos pessoais ou públicos ou de lugares ocorridos depois da cirurgia (amnésia anterógrada = incapacidade de formar novas memórias de longo prazo).
- ➤ Não lembrava de eventos ocorridos até cerca de 3 anos antes da cirurgia (amnésia retrógrada = perda de memória para eventos anteriores).
- ➤ Lembrava de eventos da infância (passado remoto)



Brenda Milner

Neuropsicologa canadense

Nascido: 1918

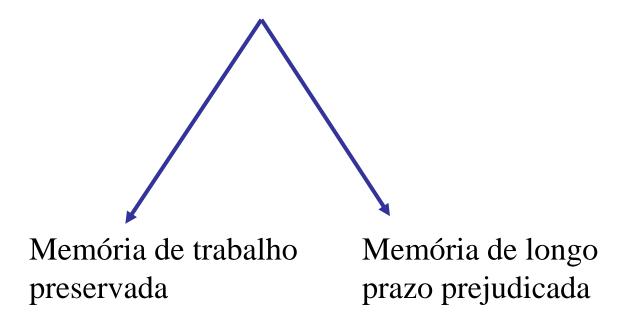
- Melhora significativa do quadro clínico
- Sem alteração de QI
- Capaz de estabelecer diálogos normalmente

Relato do paciente H.M.

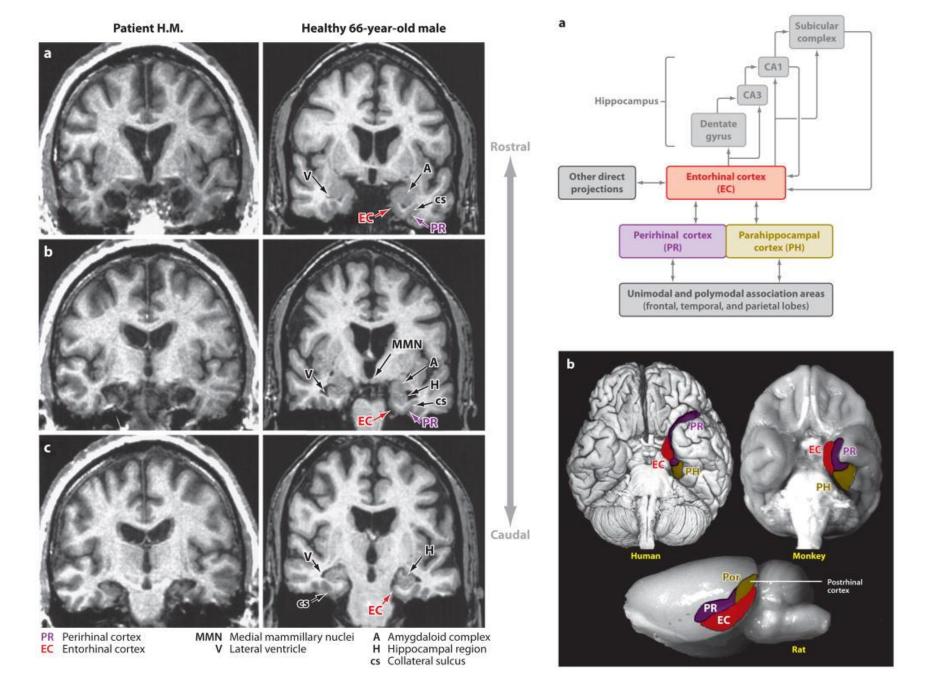
"Agora mesmo eu estava me perguntando: será que eu fiz ou disse algo de errado? Neste momento tudo parece claro para mim. Mas o que é que aconteceu imediatamente antes? Isto é o que me preocupa. É como acordar de um sonho; eu simplesmente não me lembro."

Milner, 1966

H.M. e outros amnésicos



Possível conclusão: o lobo temporal e o hipocampo estão envolvidos com a memória de longo prazo



Papel do lobo temporal medial na memória explicita?

Amnésia Anterógrada devastadora e Amnésia Retrógrada limitada

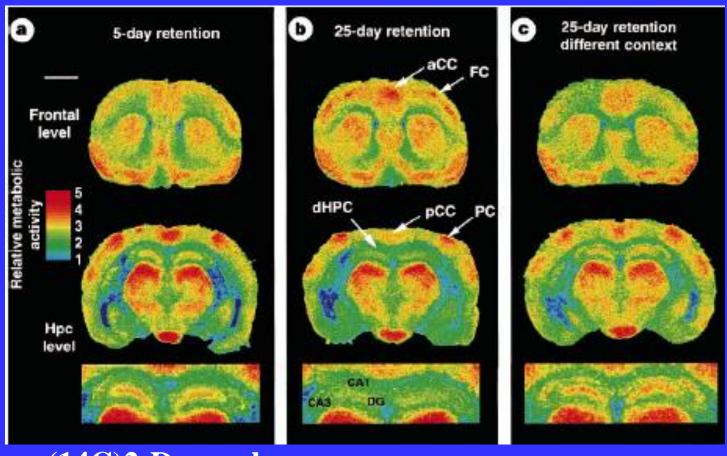


Consolidação da memória e talvez um repositório temporário de memórias

O armazenamento a longo prazo de memórias explicitas se dá em áreas neocorticais de ordem superior (Vis.II, Aud. II ...)

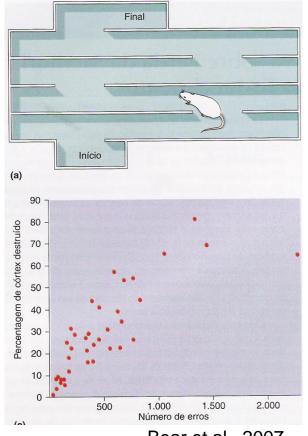


O hipocampo participa das etapas iniciais do armazenamento de memória a longo prazo. A informação é depois transferida para áreas associativas neocorticais.



(14C)2-Deoxyglucose

From: Bontempi et al., (1999)



Bear et al., 2007



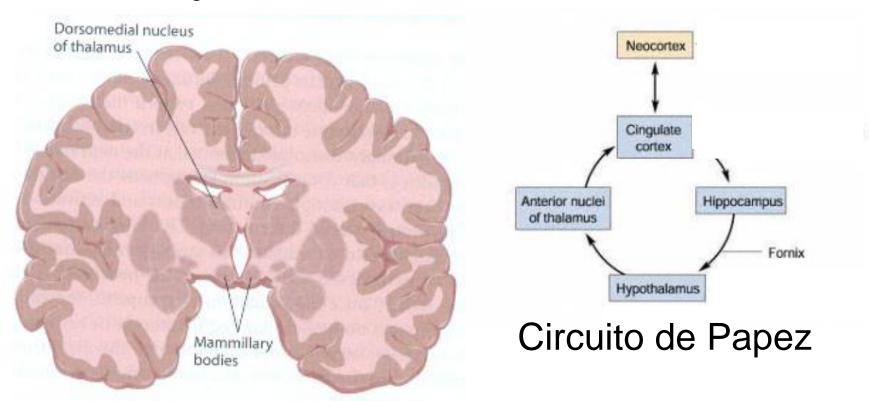
Karl Lashley 1920

Efeito massa

Memória depende de uma rede neural amplamente distribuída

Amnésia diencefálica

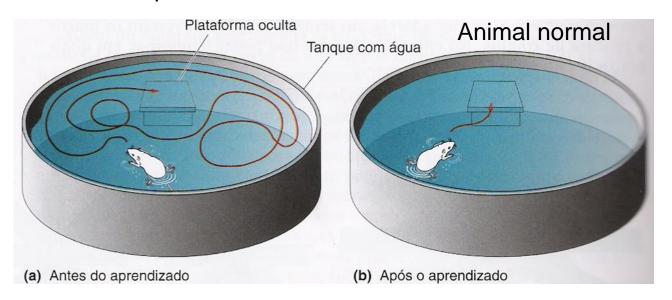
Síndrome de Wernicke-Korsakoff Deficiência de tiamina provocada pelo consumo crônico de álcool causa lesão de regiões diencefálicas mediais



Quadro semelhante ao produzido pela lesão do lobo temporal medial

Hipocampo e memória espacial

Labirinto aquático de Morris



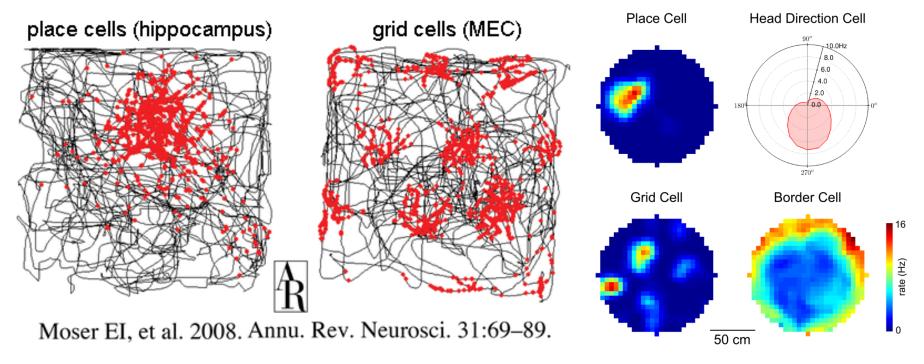
Bear et al., 2007

Experimentos de registro unitário no hipocampo: células de "lugar"

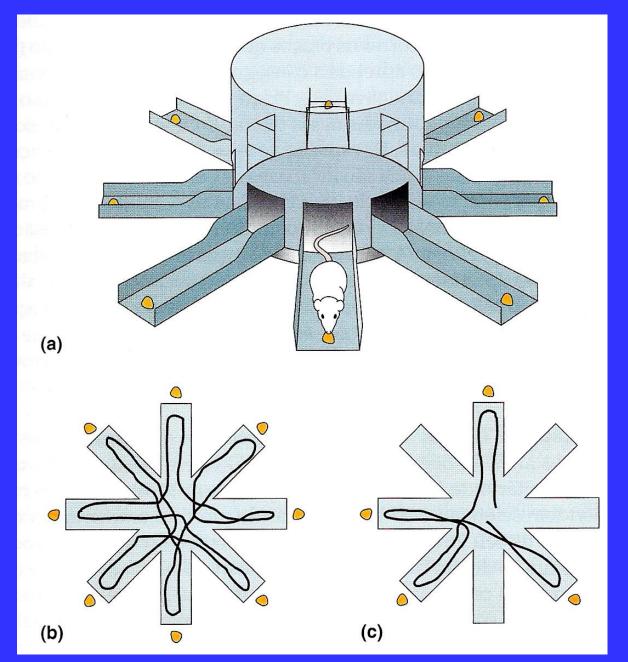
https://www.ted.com/talks/neil_burgess_how_your_brain_tells_you_where_you_are

Prémio Nobel de Medicina 2014: John O'Keefe and May Britt & Edvar Moser para a descoberta do "GPS" neuronal

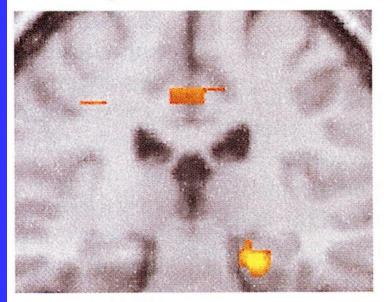


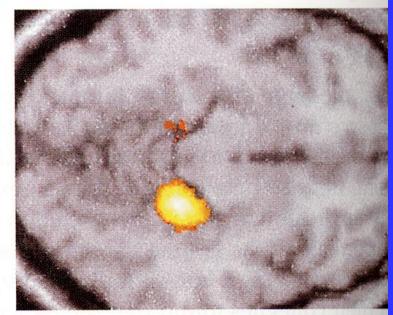


Papel do hipocampo na memória espacial:

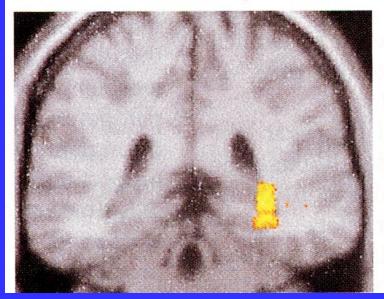


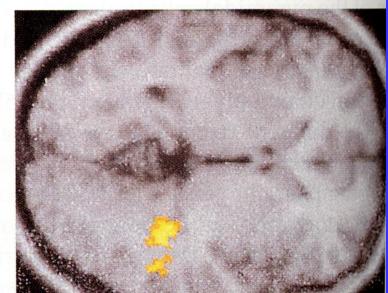
A Learning about surroundings (right hippocampus)



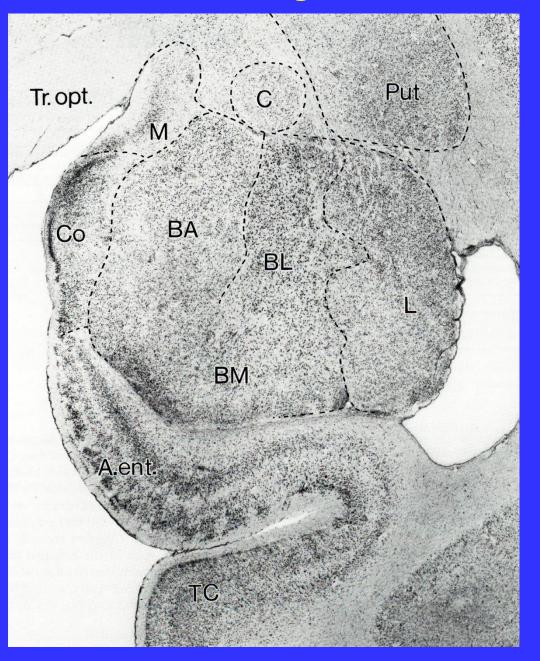


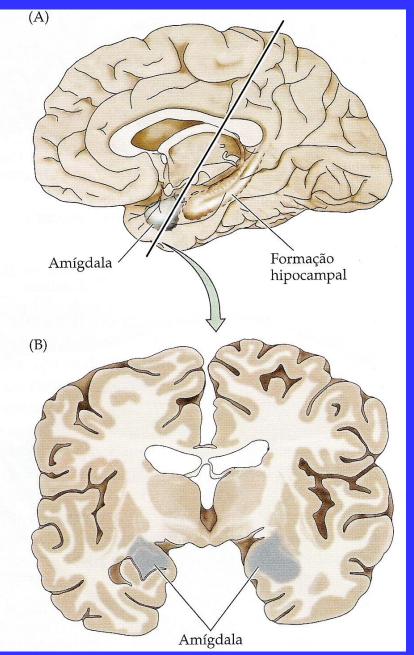
B Recall of taxi routes (right hippocampus)





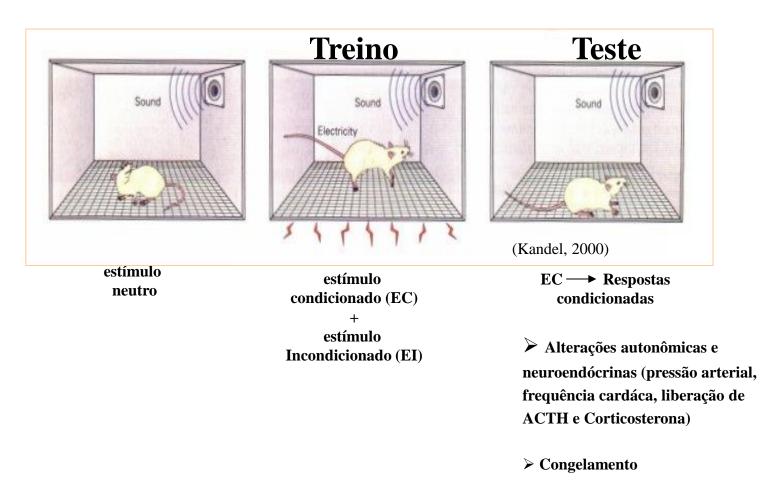
Amígdala e memória emocional:





Memória Emocional

Condicionamento Clássico de Medo



https://www.youtube.com/watch?v=TSxghTO6xTI

Papel da amígdala na memória emocional:

"Emotional colouring of memories" Interação dinâmica entre amígdala e hipocampo

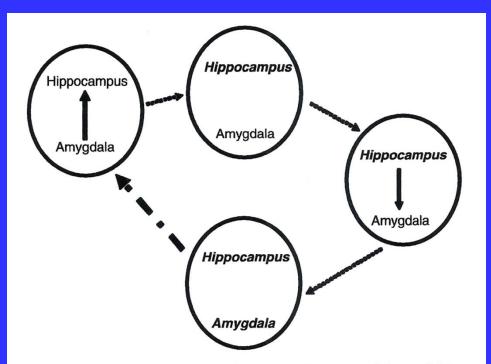
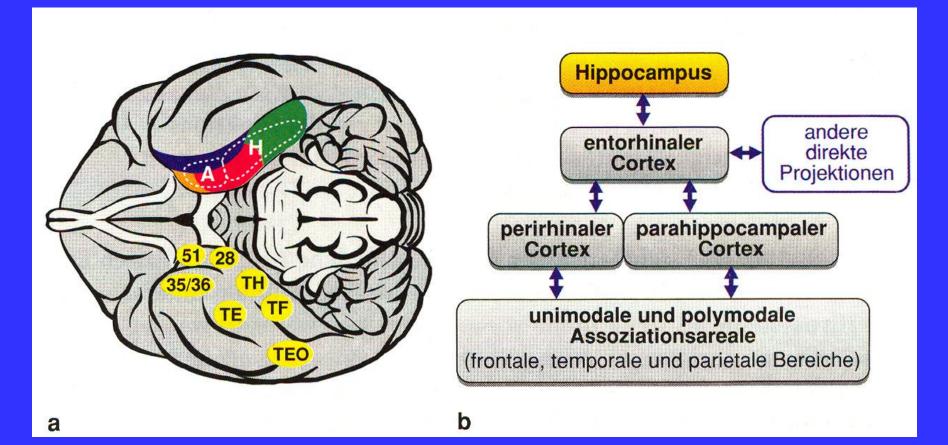


Fig. 5. Dynamic interactions between the amygdala and hippocampus—A substantial body of evidence indicates that during an exposure to an emotional event, the amygdala influences neural plasticity and memory formation processes in the hippocampus. The hippocampus, as well as other projections to the amygdala, may in turn affect neural plasticity in the amygdala. As a result, the specific properties of amygdala-hippocampus interactions may be dependent on previous history of the individual.

Sistemas de memória:

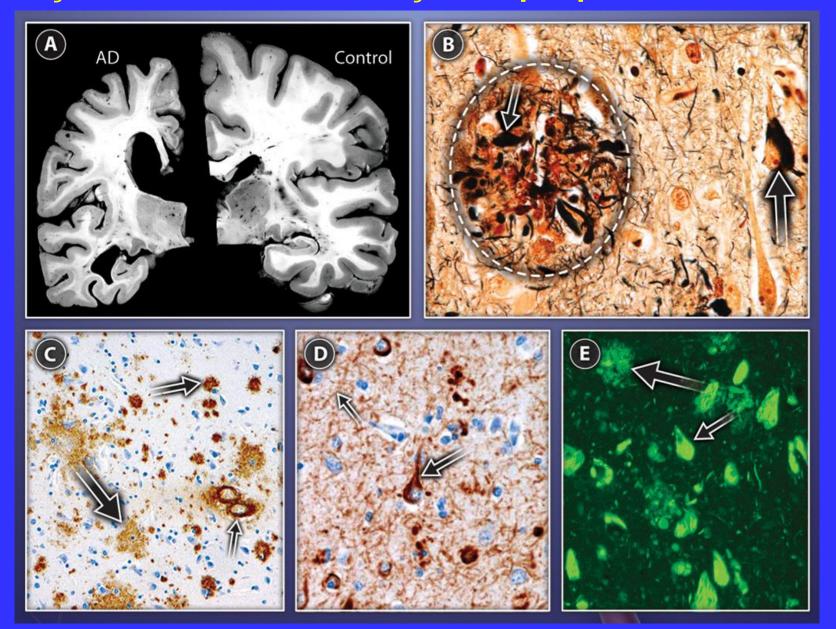
Não há uma única estrutura ou uma determinada porção do cérebro reconhecidamente depositária de informações, embora se acredite que o lobo temporal e o hipocampo estejam envolvidos com a memória dos eventos do passado. Entretanto, são conhecidas várias estruturas cerebrais envolvidas com a aquisição e o processo de armazenamento de dados.



Doença de Alzheimer: A bomba-relógio do século 21



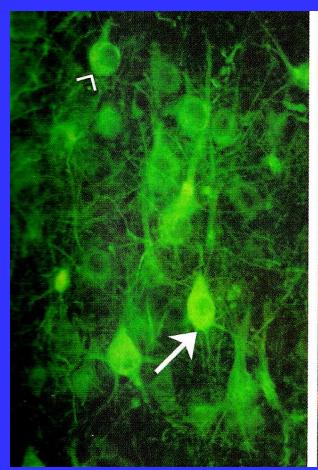
Doença de Alzheimer: Formação de plaques de amilóide:

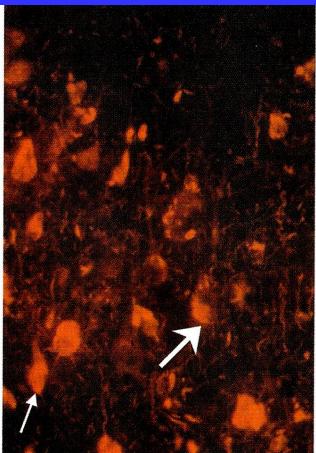


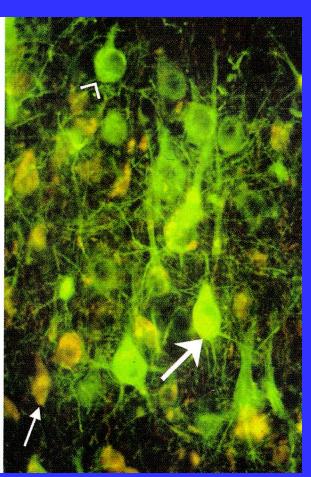
From: Holtzman et al. (2011)

Doença de Alzheimer: Formação de emaranhados neurofibrilares

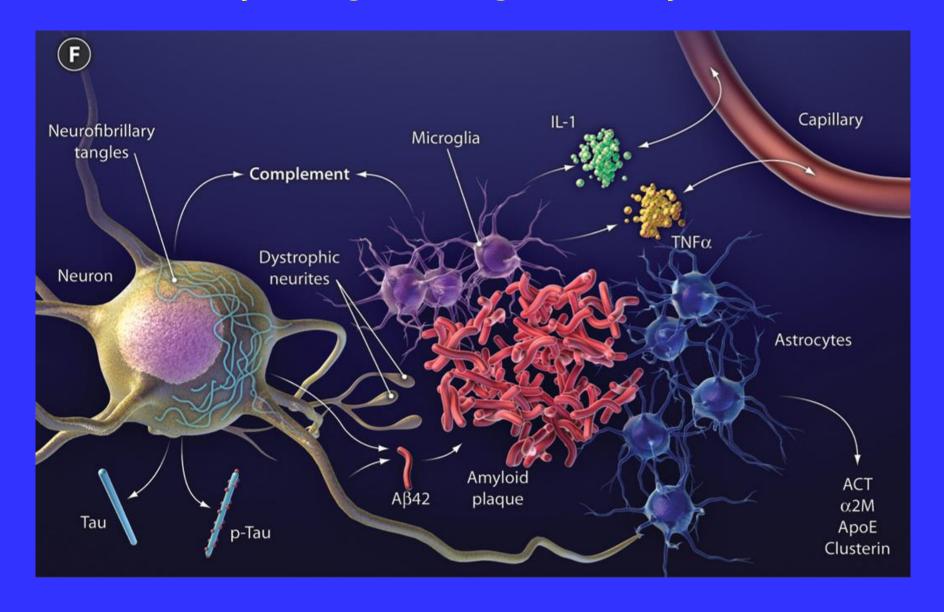
A severidade da demência na doença de Alzheimer está bem relacionada com o número e a distribuição do que hoje é chamado de emaranhados neurofibrilares (neurofibrillary tangles). Esses "tangles" estão formados de uma proteína associados aos microtúbulos, a proteína tau.



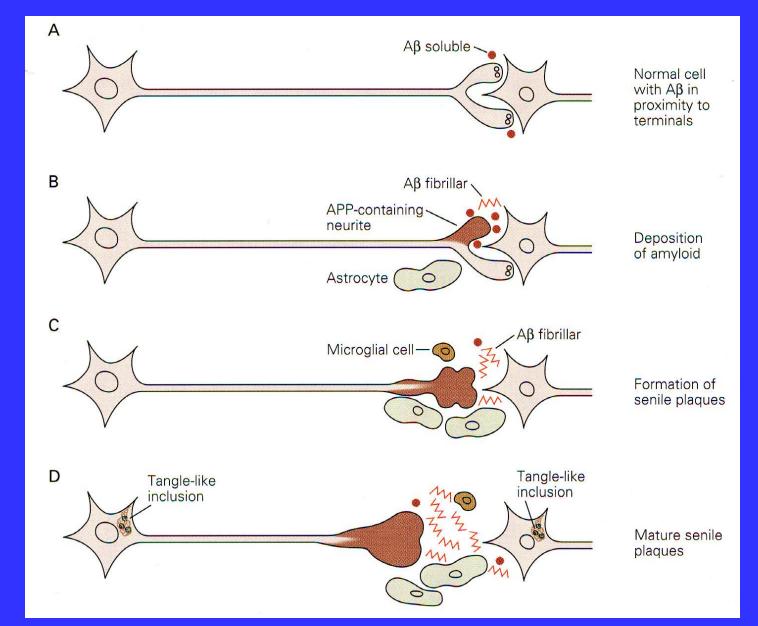




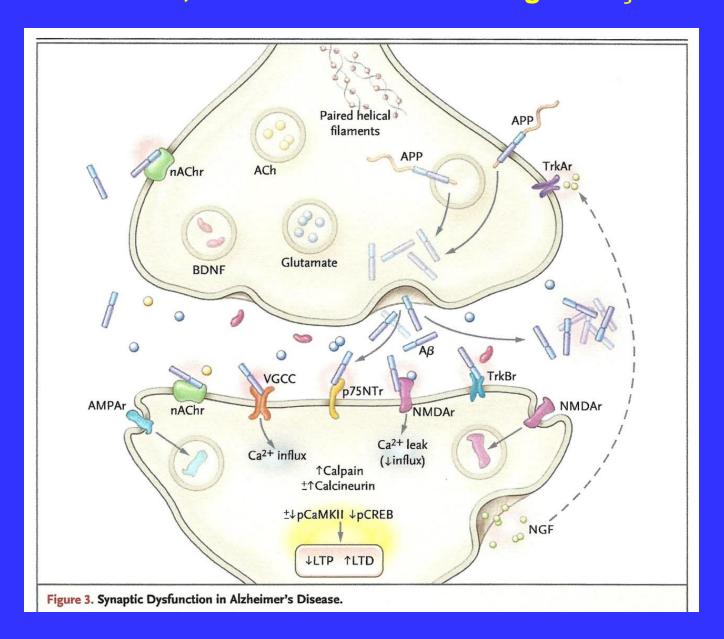
Existe uma reação exagerada da glia na doença de Alzheimer:



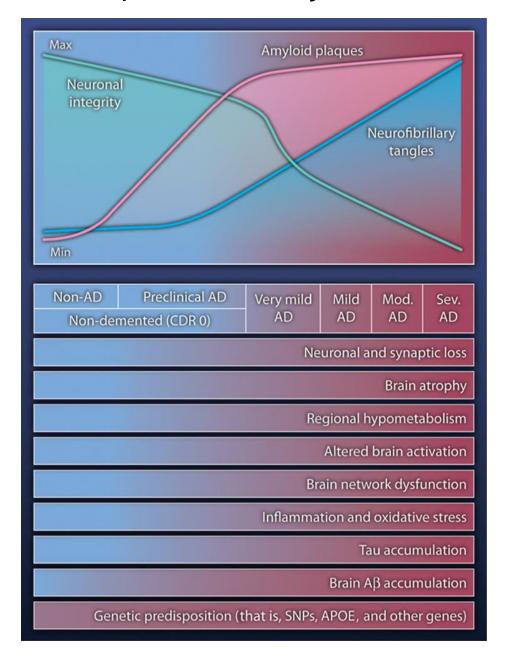
Doença de Alzheimer: Formação de plaques (extracelular) e tangles (intracelular).

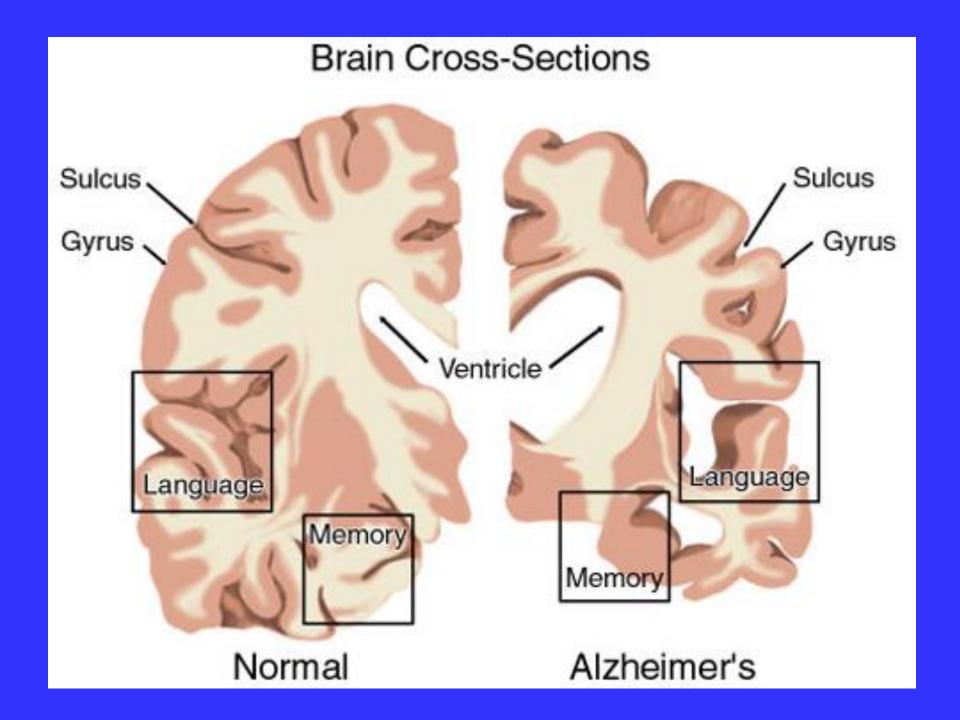


Nas fases tardias existe uma disfunção sináptica na Doença de Alzheimer, resultando em neurodegeneração:

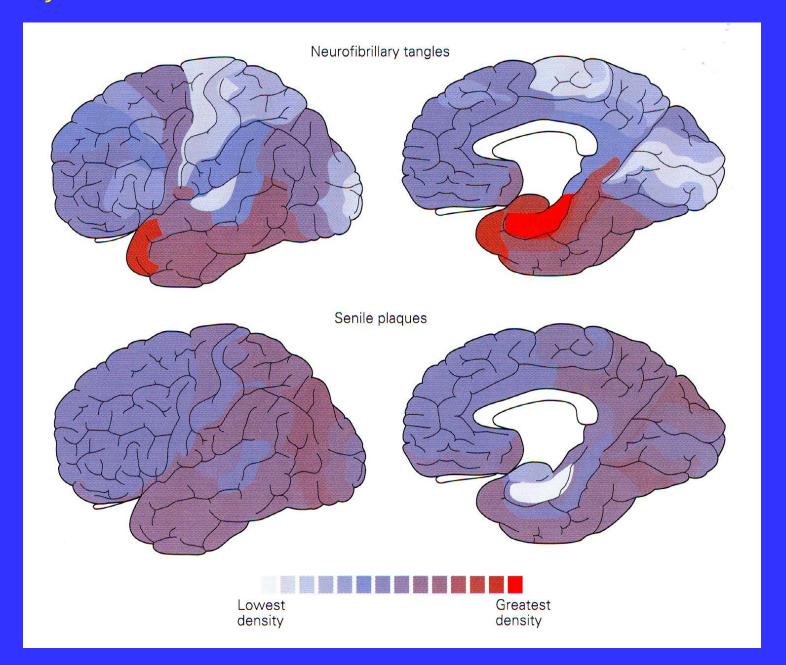


Curso temporal da Doença de Alzheimer:





A Doença de Alzheimer afeita o cérebro numa maneira diferenciada:



ELos One 2012;7(2):e31302. doi: 10.1371/journal.pone.0031302. Epub 2012 Feb 1.

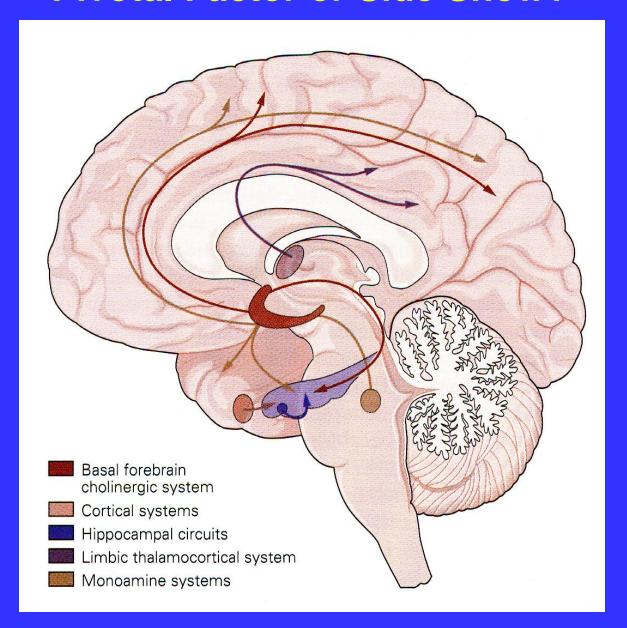
Trans-synaptic spread of tau pathology in vivo.

Liu L1, Drouet V, Wu JW, Witter MP, Small SA, Clelland C, Duff K.

Abstract

Tauopathy in the brain of patients with Alzheimer's disease starts in the entorhinal cortex (EC) and spreads anatomically in a defined pattern. To test whether pathology initiating in the EC spreads through the brain along synaptically connected circuits, we have generated a transgenic mouse model that differentially expresses pathological human tau in the EC and we have examined the distribution of tau pathology at different timepoints. In relatively young mice (10-11 months old), human tau was present in some cell bodies, but it was mostly observed in axons within the superficial layers of the medial and lateral EC, and at the terminal zones of the perforant pathway. In old mice.......... Our data demonstrate propagation of pathology from the EC and support a trans-synaptic mechanism of spread along anatomically connected networks, between connected and vulnerable neurons. In general, the mouse recapitulates the tauopathy that defines the early stages of AD and provides a model for testing mechanisms and functional outcomes associated with disease progression.

The Cholinergic Lesion of Alzheimer's Disease: Pivotal Factor or Side Show?



Aging is associated with the emergence of neurofibrillary degeneration in the Ch4–nucleus basalis complex and a corresponding loss of cholinergic innervation in the cerebral cortex.

