

Univerzita Karlova

Lékařská fakulta v Plzni



HABILITAČNÍ PRÁCE

S komentáři k publikacím

**Mechanismy aktivace paměťové stopy
v neuronových sítích hipokampu**

**Mechanisms of memory trace activation
in hippocampal neural networks**

MUDr. Karel Ježek, Ph.D.

Plzeň, 2023

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem habilitační práci zpracoval samostatně a že jsem řádně uvedl a citoval všechny použité prameny a literaturu. Zároveň dávám souhlas k tomu, aby tato práce byla uložena v Lékařské knihovně Lékařské fakulty UK v Plzni a zde užívána ke studijním účelům. Souhlasím se zpřístupněním elektronické verze mé práce v informačním systému Univerzity Karlovy. Některé části tohoto spisu se kryjí s kapitolou do připravované knihy Topologie a poetika prostoru (Jezek, 2023), neboť oba texty vznikaly současně a vyžadovaly úvod do stejné problematiky.

Poděkování

Jsem nevýslovně vděčný své rodině, především mé paní Radce, za mimořádnou podporu, odolnost a za inspiraci v mé badatelské práci, jež krom sdílené radosti do našeho soukromí přinesla též mnoho napjatých situací i delších období nejistot a nepohodlí. Dále chci poděkovat kolegyním a kolegům z řad akademiků i studentů, s nimiž jsem měl a mám čest spolupracovat, nejen za jejich faktický přínos k dosaženým výsledkům, ale především za vzájemné ideové obohacení a synergii, bez něhož by vědecká práce byla pouhou rutinou.

Koncept práce

Tento habilitační spis má formu komentovaného souboru prací. Z literatury, na níž jsem se autorsky podílel, jsem vybral několik studií, jejichž hlavním tématem je fenomén aktivace paměťových stop. Dokumentují snahu o vědecké uchopení onoho volatilního procesu, který v paměťových okruzích mozku probíhá v situaci, kdy čelíme vznesení jakékoli otázky, na níž hledáme v minulosti uloženou odpověď. Tato problematika je mi jednak svým obsahem nejbližší, jednak je v jinak intenzívně zkoumané oblasti fyziologie paměti zcela podreprezentována a naše související znalosti jsou velmi limitované. Proto mám též za to, že uvedené studie představují objevy s významnějším přínosem pro naše pochopení fyziologie mozku. Přestože jde o práce na laboratorních zvířatech, jejich přenositelnost na fyziologii člověka je značná, byť má i své limity. Zatímco mechanismy aktivace paměťových engramů v neurálních sítích máme nepochybně společné, lidská epizodická paměť je ve své komplexnosti a vazbě na vědomí patrně jedinečná. Přesto se její atributy jako je prostor, čas, sémantický obsah, a dále okolnosti jejího používání jako je nezávislost na situačním kontextu, dají studovat odděleně, a tím položit základy pro následnou syntézu. V předloženém souboru jsou problematiky aktivace prostorové paměti a možnosti nekontextuálního vybavení vzpomínek nejprve exponovány každá zvlášť, aby se v nejnovější studii protnuly a snad přispěly k základu pochopení mechanismů aktivace lidské epizodické paměti.

Protože neurální reprezentace prostoru v hipokampu, jež je tématem většiny mých prací z posledních let, poskytuje efektivní model pro zkoumání i dalších kognitivních systémů mozku a má tak široký přesah, úvod habilitační práce věnuji obecnému pohledu na koncept neurálních reprezentací, významu rekurentní architektury neurálních sítí pro paměťové procesy, a přirozeně též základním poznatkům o anatomii a funkci hipokampového systému.

Obsah

NEURÁLNÍ REPREZENTACE	6
PAMĚŤOVÉ STOPY	10
AUTOASOCIATIVNÍ NEURONOVÉ SÍŤE A JEJICH VLASTNOSTI	12
HIPOKAMPOVÝ SYSTÉM A JEHO PAMĚŤOVÉ FUNKCE	19
Anatomie hipokampu	19
Gyrus dentatus	20
Cornu Ammonis	22
Reprezentace prostoru v hipokampu	24
Hierarchizace informací, komplexita	31
Reaktivace hipokampových neurálních reprezentací.	33
Přehrávání recentních vzpomínek v hipokampu	33
Anticipatorní reaktivace	34
METODIKA	36
KOMENTÁŘE A DISKUZE K PŘEDLOŽENÝM PRACÍM	39
Publikace č. 1	40
Publikace č. 2	46
Publikace č. 3	50
Publikace č. 4	53
ZÁVĚREČNÉ SHRUTÍ	55
SEZNAM PRACÍ AUTORA	56
LITERATURA	58

Seznam zkratek

CA1-4 – Cornu Ammonis 1-4

DG – Gyrus Dentatus

FST – Forced Swim Task

LIA – Large Irregular Activity

MEC – Medial Entorhinal Cortex

NREM – Non-Rapid-Eye Movement

OCAM – Out-of-Context Activation of Memory

REM – Rapid-Eye Movement

STDP – Spike-time-dependent plasticity

SWR – Sharp Wave Ripple událost

Neurální reprezentace

Kořeny konceptu neurálních reprezentací lze historicky vystopovat již v období před vznikem neurální doktríny (Thomson and Piccinini, 2018). Hughlings Jackson, pionýr klinicky poučené lokalizace mozkových funkcí, predikoval existenci reprezentací v mozkové kůře na základě klinického obrazu pacientů s epileptickými záchvaty s motorickými příznaky a souvisejících post-mortem nálezů v mozkové tkáni (Jackson, 1867). Analogický pohled byl později navržen i pro senzorycké reprezentace Victorem Horsleym (Horsley, 1907). Přestože původní myšlenka směřovala k základním funkcím mozku v motorickém či senzoryckém smyslu, pojem reprezentací byl adoptován rozvíjející se disciplínou psychologie a postupně byl rozpracován mnohem komplexněji (Ramsey, 2007; Thomson and Piccinini, 2018). Současný dominantní diskurz o neurálních reprezentacích v kognitivní psychologii je zaměřen na abstraktně pojaté vnitřní stavy, jež ovlivňují chování a mají složenou strukturu z několika komponent, zpravidla sémantické a funkční, jež může být rázu indikativního (*'jaký svět je'*) či imperativního (*'jaký svět má být'*). Experimentální neurovědy v posledních desítkách let přinesly řadu průlomových objevů, které ideu neurálních reprezentací posouvají zpět do roviny fyziologických fenoménů na úrovni jednotlivých neuronů, jejich populací či skupin populací napříč rozsáhlými oblastmi mozku (Churchland, 2000; Moser et al., 2014). Byť tento přístup, vzhledem k limitům fyziologických metod registrace mozkových funkcí, prezentuje komplexitu mozku v redukované podobě, ukazuje experimentálně prokázané mechanismy zpracování informace v nervovém systému nejen na elementárních úrovních jako např. v primárních senzoryckých oblastech, ale i jako velmi pokročilý informační konstrukt, jakým je systém zrcadlových neuronů či reprezentace prostoru v hipokampovém systému. V tomto textu budu uvažovat ideu neurálních reprezentací z pohledu neurofyziologického, tedy jako funkční koreláty nervové aktivity v odpovědi na informační vstupy přicházející do mozku či ve vztahu s produkty jeho činnosti. Chápat takto lze jednotkovou aktivitu skupiny či skupin neuronů, vzorce synaptických změn mezi neurony, vzorce exprese genů s neuronální aktivitou spojených, atd. (deCharms and Zador, 2000). Tento velmi široký rámec tedy zahrnuje jednak veškerý dostředný informační tok, reflektující děje probíhající ve vnitřním prostředí organismu (chemosenzory, baroreceptory, propriocepce atd.) i ty, vnímané z jeho okolí prostřednictvím smyslů. Dále pak zahrnuje výstupní, nejčastěji motorické příkazy. Nejméně prozkoumanou kapitolou jsou přirozeně produkty mentálních operací abstraktního typu jako symbolické funkce, pojmové kategorie či sny. Zásadní je korelující vztah mezi sledovaným dějem a jeho funkční mozkovou reflexí, tedy reprezentací.

Komplexita mozku vychází z jeho modulární struktury – jde o soustavu neuronových sítí, které jsou vzájemně propojené ve funkčních liniích a sítích vyšších řádů (sítě sítí). Každá mozková struktura, vzhledem k funkčním odlišnostem, představuje unikátní systém typologie jejích buněčných elementů, podpůrného gliového systému, cévní retikulace, a především topologie spojení jak s okolními strukturami vstupními či výstupními, tak architekturou propojení vnitřního (více viz níže).

V kontextu této práce věnované paměti a její reaktivaci, uvažujme na úrovni vstupů do centrálního nervstva primárně klasické smyslové modality, jako jsou zrak, sluch, propriocepce, statokinetické čidlo atp. Tento typ informace vstupuje dostředivými drahami přes thalamická jádra do primárních sensorických oblastí v neokortexu a je dále kaskádovitě zpracováván dalšími, zřetěženými oblastmi. Úroveň komplexity informace během této procesní sekvence vzrůstá, a na jejím konci, lze-li o této fázi jako o 'konci' hovořit, vytváří mnohadimenzionální počitek. Ten reflektuje nejen původní zrakovou či sluchovou informaci, ale obsahuje i další významné složky, především rovinu sémantickou, pojmenovávající jednotlivé prvky vjemu a jejich vzájemné vztahy, a symbolickou, odkazující na jejich abstraktnější či zobecňující roviny. Méně zmiňovanou, avšak pro plnou funkčnost systému zcela klíčovou dimenzí plně zpracované sensorické informace, je její propojenost s paměťovým systémem. Tato kvalita je též mnohaúrovňová a, odhlédneme-li od role paměti již v sémantické a symbolické kategorizaci, uvědomme si, že mnoho prvků např. zrakového vjemu při pohledu na známé prostředí je za normálních okolností okamžitě provázáno se vzpomínkami, které se k nim váží. Tyto informační obsahy, např. ve formě souvisejících epizodických vzpomínek zpravidla nevytvářejí automaticky, ale jsou připraveny k okamžité reaktivaci, jestliže to další okolnosti celé situace vyžadují.

Informace, která přichází ve formě prvotního signálu z čidel, tedy v průběhu celé této kaskády – synapsi za synapsí – nabývá stále komplexnější podoby, jež zprostředkuje naše vnímání okolního světa. Nutno podotknout, že výsledná podoba se nejen liší napříč živočišnými druhy a mezi jedinci druhu stejného, ale mění se i v rámci individuality vzhledem k jejímu aktuálnímu vnitřnímu stavu. Stejnou vizuální scénu například do jisté míry jinak vyhodnotí hlodavec či opice, predátor či potenciální kořist, a jinak stejný jedinec ve stavu relaxace či ve stresu. Dalo by se s jen mírnou nadsázkou tvrdit, že neurální systém na základě surového signálu ze senzoru touto cestou nejen 'rekonstruuje' podobu svého okolí, ale že do značné míry tvoří – konstruuje vlastní realitu. Toto tvrzení může být přirozeně vnímáno jako banální pohledem subjektivistické filozofie, nicméně minimálně v tomto ohledu neurobiologické poznatky poskytují cenný empiricky získaný argumentační materiál pro myšlenkové konstrukce a diskuze mezi různými filozofickými pohledy na roli jedince v okolním světě.

Teoreticky je možno tvrdit, že různé formy neurálních reprezentací lze nalézt ve všech úrovních zpracování dané smyslové informace. Od prvotních spíše topografických vztahů mezi senzorem a primární projekční oblastí, až po 'finální' kategorizovaný produkt celé mašinerie provázaný i s jinými kvalitami. Teprve tato úroveň, dle současného pohledu, vstupuje do vědomí a je tedy subjektivně pocíťována. Z povahy tohoto procesu plyne, že v dané smyslové modalitě (s tím, že s rostoucí komplexností neurální informace dochází ke kombinování modalit) lze nalézt značné množství neurálních reprezentací v různých fázích kaskády zpracování informačních vstupů. Každá z nich pak reflektuje daný krok celého procesu. To implikuje vysokou míru jejich hierarchizovanosti, spojenou s narůstající komplexitou obsažené neurální informace.

Identifikovat či navrhnout systém, který by zobecnil a algoritmizoval celý proces napříč různými smyslovými modalitami je, vzhledem k různosti celku, patrně nemožné. Nicméně lze se alespoň pokusit o abstrahování (re)konstrukčního procesu reprezentací do několika klíčových úrovní, které vystihují rostoucí komplexitu kódované informace. Elementární úroveň neurálních reprezentací představuje aktivita reflektující přímou projekci ze sensorů. Klasickým příkladem je sensorický homunkulus v postcentrálním gyru, vykazující somatotopickou projekci z mechanoreceptorů povrchu těla, či retinotopická reprezentace v primární zrakové kůře. O něco vyšší úroveň komplexity pak nalezneme např. u reprezentace linií ve vizuální kůře nebo v populaci neuronů entorhinální kůry kódující rychlost, kterou se subjekt v prostředí pohybuje (Kropff et al., 2015). Ještě komplexnější fenomén pak mohou představovat reprezentace směru hlavy v subikulu a dalších strukturách (Ranck Jr., 1984), environmentálních hranic v entorhinální kůře (Solstad et al., 2008), či lokalizace zdroje zvuku v dolním kolikulu (Singheiser et al., 2012). Pomyslně nejvyšší úroveň komplexity studovatelnou na bázi jednotlivých neuronů a jejich populací lze nalézt na příkladech zrcadlového systému opic a jiných savců (Carrillo et al., 2019; Gallese et al., 1996) či reprezentace prostoru v entorhino-hipokampovém systému (Hafting et al., 2005; Moser et al., 2014; O'Keefe and Dostrovsky, 1971; O'Keefe and Nadel, 1978).

Nad rámcem této kategorizace neurálních reprezentací, často úzce spjatých se sensorickým systémem, jež lze fyziologicky uchopit ve formě buněčné aktivity, bychom měli navíc uvažovat abstraktní mentální produkty, jejichž formování sice na smyslových podnětech též zpočátku zpravidla závisí, ale po jejich vytvoření se mohou chovat zcela nezávisle. Produkty mozkové činnosti typu pojmových či nepojmových konceptů, mentálních imaginací, jsou kognitivně-psychologickými přístupy uchopovány skrze ideu 'mentálních reprezentací' (Ramsey, 2016, 2007). Těmi psychologie rozumí soustavu myšlenkových symbolů, reprezentujících uvedené kvality: například ze všech červených objektů lze abstrahovat kategorii červenosti, která nadále nebude vázána na kterýkoli z vnímaných či pamatovaných červených objektů, a tvoří tak samostatnou kvalii, mentální

reprezentaci. Podobně lze uvažovat o kvalitách jako pevnost, tekutost, židlovitost, lidskost, či vjem vlastní identity, tedy jáství. A byť se zde zcela zřejmě dostáváme do kruhových vztahů (mentální reprezentace je mentálním konstruktem psychologie, vybudovaným pro popis mentálních stavů subjektů psychologického zkoumání; záměrně slova opakuji), kde přestává být vymezen vztah mezi objektem a subjektem zkoumání, tak lze stále předpokládat, že i tyto abstraktní kvality budou mít korelát ve formě neurálních reprezentací v neurobiologickém smyslu, založených na vzorcích neurální aktivity v neokortikálních mozkových oblastech. Ostatně relativně jednoduchá hypotéza konstrukce qualií v neuronových sítích mozku je představena níže. Nutno též podotknout že problematika qualií je doménou filozofie a pohled na ně optikou psychologie, natož neurofyziologie může být filozofy oprávněně považován za zkreslený (Pacherie, 1999).

Logika celého procesu konstrukce informačně bohatých neurálních reprezentací implikuje empiricky známý fakt, že se vzrůstající mírou zpracovanosti signálu se reprezentace obtížněji experimentálně detekuje, neboť nabízející se zřejmá korelace na nižších etážích např. mezi elementy vizuální scény a aktivitou v primární zrakové kůře, je ve vyšších asociačních oblastech kůry daleko hůře dohledatelná.

Neurální reprezentace mají dle současného diskurzu podobu funkčně a anatomicky propojených ansámbků neuronů v příslušných neuronových sítích, ty komplexní pak podobu globálních populací, tvořících soustavy více sítí napříč rozsáhlými mozkovými oblastmi. Některé reprezentace jsou spíše preformované, nesené geneticky a zprostředkují například základní kroky zpracování sensorické informace, jiné jsou naopak produkty učení a vznikají na základě předchozí zkušenosti. Značná část leží mezi těmito dvěma extrémy a souvisejí s vývojem mozku, který optimálně proběhne pouze v součinnosti s vnější stimulací, navíc často nutně spadající do definovaného časového okna během vývoje organismu. Flexibilně či instantně formované reprezentace, např. paměťové stopy, jsou ukládány ve formě posílených spojení mezi jednotlivými neurony dané neurální sítě. Proces jejich formování je vázán na předchozí aktivitu odpovídající populace buněk, a jeho jednoduchý fyziologický model je v podrobnostech nastíněn níže. Jedním z ústředních motivů této práce je skutečnost, že jakýkoli funkční aspekt uložených reprezentací je vázán na jejich reaktivaci. Jakkoli detailně zapsaná paměťová stopa má potenciál ovlivňovat chování, až v okamžiku její reaktivace. To staví mechanismy reaktivace neurálních reprezentací do kauzálního vztahu s procesy vybavení (aktivace) paměti. Považujeme-li neurální reprezentace za fyziologické koreláty paměti, pak bez jejich reaktivace by vybavení uložených vzpomínek nebylo možné. Paměť, uchopená jako 'změna v chování subjektu po předchozí zkušenosti', by bez mechanismu reaktivace nebyla efektivní ať by mechanismus jejich zapisování a dlouhodobé uložení probíhal sebelépe.

Paměťové stopy

Myšlenka existence a charakteru paměťové stopy se během historie neurověd, alespoň od formulace neurální doktríny Ramón Y. Cajalem na sklonku 19. století, vyvíjel dle dobových schémat, široce rozkročených mezi extrémny reprezentované teorií tzv. neuronu štědrovečerní večeře a teorií plně distribuované paměťové stopy (Lashley, 1950). Zásadní koncepční průlom připravil svými úvahami Donald O. Hebb (Hebb, 1949). Postuloval princip funkčního posílení mezi neurony, založeného na jejich současné aktivitě. Konkrétně, jestliže postsynaptický neuron je opakovaně excitován v důsledku aktivity přicházející na danou synapsi, je efektivita přenosu signálu touto synapsí posílena. Podoba, ani mechanismus zmíněného posílení, dnes nazývaného Hebbovým zákonem, nebyl předmětem této teoretické úvahy. Princip reflektuje skutečnost, že vznik vzruchu na postsynaptické buňce je obecně málo pravděpodobný, a predikuje, že tato pravděpodobnost se může na základě aktivity plasticky měnit, čímž efektivita přenosu roste či klesá. 'Synaptická zkušenost' opakované excitace se tedy může strukturálně uložit a při příštím setkáním s identickým stimulem je postsynaptický neuron excitován i při nižší úrovni presynaptické aktivity. Podoba předpovídaného synaptického posílení byla objevena až Terje Lømem (Bliss and Lomo, 1973; Lomo, 1966), nicméně související molekulární mechanismy jsou předmětem stálého výzkumu.

V Hebbových dalších úvahách, rozvíjejících neurální principy učení, pak vlastní paměťová stopa měla podobu subpopulace anatomicky propojených neuronů, jejichž vzájemné vazby jsou zmíněným principem dlouhodobé synaptické potenciace funkčně posílené (Hebb, 1949). Tento pohled přetrvává dodnes a je základem uvažování o podobě mozkových reprezentací vyšších řádů, tedy mnohem obecnějšího fenoménu, u něhož paměť představuje jen jednu z jeho podob. Paměťové stopy či reprezentace jsou tvořeny systémem posílených synapsí mezi skupinou neuronů, excitovaných na základě prvotního setkání s daným vjemem. Jejich paralelní aktivita vede v souladu s Hebbovým zákonem k posílení vzájemných synaptických spojení. V této podobě – soustavě posílených synapsí – je daný vjem 'otisknut, zapsán, uložen' v neurální síti a nazýváme jej (v konsenzu dnešní doby) paměťovou stopou.

Dnešní pojetí fenoménu paměťové stopy je poněkud odlišné od ideí určující původní mechanistický narativ paměti dvacátého století (Nadel et al., 2000; Nadel and Moscovitch, 1997; Nader et al., 2000; O'Reilly and Norman, 2002). Především u komplexních typů paměti, jakými jsou například sémantická, a především pak epizodická paměť, předpokládáme výraznou multimodalitu jejich informačního obsahu, a tedy nelze hovořit o skupině posílených synapsí pouze v jedné neuronové síti. Spíše uvažujeme o systému navzájem propojených dílčích reprezentací rozprostřených napříč

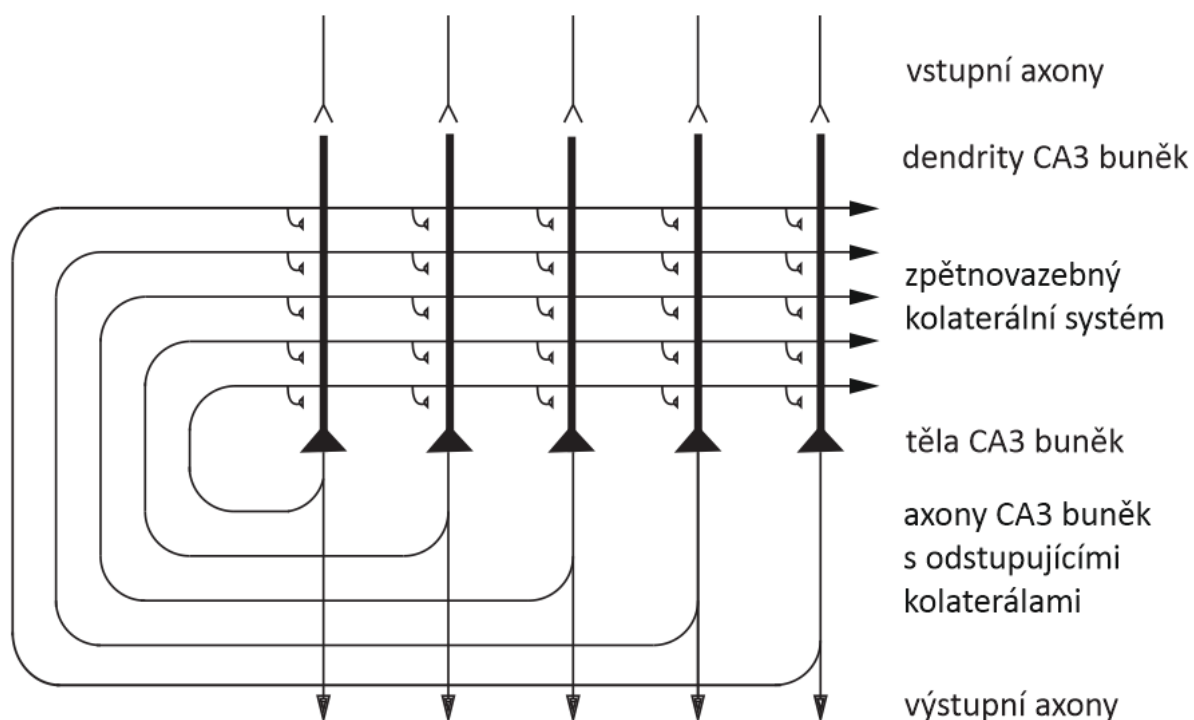
neurálními sítěmi, jež pokrývají různé informační modalitty, které danou vzpomínku tvoří. Propojení mezi jednotlivými komponentami komplexní paměťové stopy není patrně reciproční, tak jako v uvažovaném neurálním ansámbly uvnitř více či méně homogenní kolaterální neuronové sítě, ale spíše jednosměrné. Takováto organizace, v níž podstatnou roli může navíc hrát hierarchičnost jednotlivých komponent, pak může vést k pestré škále poruch vybavení vzpomínek, kdy některé komponenty komplexní paměti aktivovány jsou, zatímco jiné nikoli. Tato fragmentace ve vybavování může být ilustrována na složených sémantických vzpomínkách kombinující pamatovaná fakta, tváře a související jména, kdy v případě obtíží ve vybavování si jednotlivých komponent narážíme častěji na problém vybavení jména, než rozpomenutí se na podobu či fakta, která se s danou osobou pojí.

Autoasociativní neuronové sítě a jejich vlastnosti

Charakter zpracování informace je napříč různými částmi mozku diametrálně odlišný. Vzhledem k jeho principiálně stejné základní funkční jednotce – neuronu – který na buňkách, na něž synapticky projikuje, může vykazovat pouze excitační či inhibiční efekt, je rozmanitost informačních algoritmů nesena do značné míry architekturou vzájemných neuronálních zapojení. Logicky tedy ve stavbě mozku nalézáme různé typy prosíťování mezi neurony, nesoucí charakter příslušných procesů (Rolls and Treves, 1997, 1994). Síťování lze nalézt na různých úrovních – ať již nastíněné neuronální, tak na úrovni globální, kde jde o vzájemné propojení mezi jednotlivými sítěmi – tedy o sítě sítí. V dalším textu se zaměřím na neuronové sítě autoasociativního charakteru. Přestože zdaleka nejde o jediný typ architektury propojení, jež nalézáme v mozkových oblastech spojených s paměťovými funkcemi, její role v paměťové mašinerii je unikátní a mechanisticky je velmi úzce spojena s paměťovými funkcemi neokortexu a hipokampu.

Autoasociativní neuronální sítě jsou charakterizovány systémem vzájemných synaptických propojení mezi jejich jednotlivými neurony. Konkrétně se jedná o rekurentní kolaterály (Obr. 1), které odstupují z axonů pyramidových buněk a synapticky se pojí na jejich dendrity (Abeles, 1991; Rolls and Treves, 1994). Výstupní signál, zpracovaný neurony sítě, tedy směřuje nejen do další mozkové oblasti kmenem axonu, ale též vstupuje 'zpět' do těchto buněk skrze jejich dendritický systém. Z těchto důvodů jsou autoasociativní sítě též označovány jako zpětnovazebné, rekurentní či kolaterální.

Míra a charakter zpětnovazebnosti jsou různé v rozdílných částech mozku, kde rekurentní sítě nalézáme – tedy především v hipokampálním poli CA3 a v neokortexu (Rolls, 2017). Předně, tyto dva systémy se liší v prostorové organizaci kolaterál, jež výrazně ovlivňuje jejich chování a úložnou kapacitu. Neokortex operuje s kolaterálami spíše malého dosahu – jde o rozsáhlý systém modulárního charakteru, složený ze značného množství do jisté míry nezávislých jednotek s relativně vysokou mírou propojenosti, která dramaticky klesá se vzdáleností. Jinými slovy, čím dále jsme od sledované buňky, tím menší množství neuronů je s ní spojených a jde tedy o lokální zpětnovazebnost v rozsahu přibližně 1 mm². To umožňuje vykonávat současně velké množství paralelních operací, kdy každá může probíhat v (do značné míry) nezávislém modulu – od tohoto konstrukčního schématu se odvíjí multimodálnost kortikální aktivity. Naproti tomu CA3 hipokampu, anatomicky též velmi rozsáhlá, má konektomicky spíše globální charakter – denzita propojení s rostoucí vzdáleností příliš neklesá – tedy komunikují spolu i buňky od sebe značně vzdálené a struktura se v důsledku chová jako jeden celek. Dokonce to platí i pro bilaterální úhel pohledu vzhledem k silným vazbám mezi CA3 v obou hemisférách mozku. Zatímco v neocortexu je faktor propojenosti (či 'nařaděností' vzájemných



Obr. 1. Schéma zapojení kolaterální neuronové sítě. Z axonů buněk se oddělují kolaterály, které výstupní informaci neuronu vedou zpět na jeho vstupní výběžky.

spojení) ve zmiňovaném 1 mm^2 povrchu kůry zhruba 0.1 (tedy daná buňka je propojena s každou desátou další), v hipokampální CA3 je faktor asi 0.04, tedy čtyři ze sta (Abeles, 1991; Braitenberg and Schutz, 2013).

Rekurentní typ zapojení má zásadní vliv na dynamiku aktivity v kolaterální síti. Efekt reverberující aktivity mezi výstupy a vstupy zúčastněných buněk se odráží v přirozeném prodloužení trvání vzrušovací aktivity ve skupině buněk, která byla vstupní informací aktivována. Tímto způsobem v síti může přetrvávat specifický vzorec aktivity i po odeznění vstupní stimulace. Tato vlastnost vstupuje i do mechanismů ultrakrátkodobé paměti, u níž uvažujeme právě reverberaci tohoto typu. V minimalistickém pojetí tento mechanismus ani nevyžaduje synaptickou plasticitu a je skutečně jen generickou vlastností zpětnovazebného zapojení. V kombinaci se synaptickou plasticitou je prodloužení trvání specifické vzrušovací aktivity efektivní pro dlouhodobější zápis neurální informace. Fenomén reverberující informace přináší synaptickou koaktivitu v dendritickém stromu pyramidových neuronů, jež je nezbytným faktorem zejména hebbovské plasticity. Ta, a její další příbuzné modely, je založena na časovém vztahu mezi aktivitou na dané synapsi a aktivitou přijímajícího neuronu - spike-timing dependent plasticity (STDP) (Markram et al., 1997). Pokud synaptická aktivita předchází aktivitu postsynaptického neuronu v určitém časovém okně (to se za

různých podmínek – věkových, druhových, anatomických, atd. - může lišit) dojde k posílení zúčastněné synaptické vazby. Naopak, předcházení aktivity postsynaptického neuronu aktivitě synaptické má tendenci způsobit synaptickou depresi daného spojení. Je zřejmé, že kolaterální systém, který přivádí informační výstup buňky zpět na její vstup, tímto zapojením tvoří velmi dynamický systém, kde posilování a oslabování synaptických vazeb stojí v těsném vztahu. V takovémto systému tedy i subtilní změna parametrů, propagujících se do časových vztahů mezi jednotlivými ději na synapsích a tělech neuronů, má značný potenciál se propsat do funkčnosti celku.

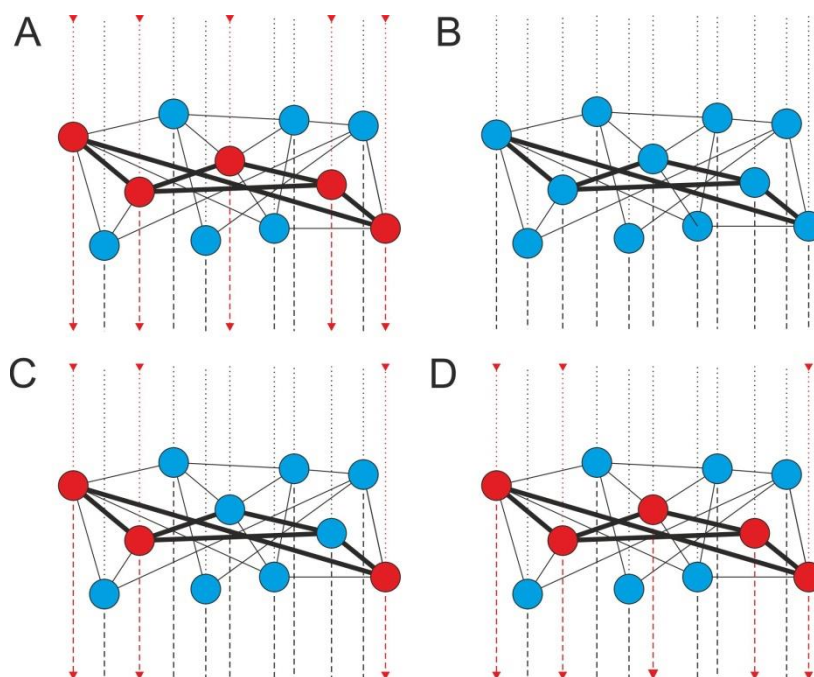
Dalším důsledkem, jenž reverberace kolaterálami přináší je opakované zpracovávání (reprocessing) vlastního signálu. Vzhledem k omezené propojenosti (4% v hipokampální CA3), s každou iterací potenciálně dochází k evoluci v danou chvíli aktivního vzorce buněk. Signál z povahy zapojení může propagovat i na dendrity neuronů, které nebyly aktivovány prvotním externím informačním vstupem, jenž excitoval primární skupinu buněk. Tímto způsobem se populační vzorec aktivity může posunout a stabilizovat s ohledem na již preformovaná spojení a sílu synaptických vazeb v neurální síti. V této rovině uvažování narážíme tedy na rozhraní mezi specificitou příchozí informace a podobou již uložených vzorců neuronálních spojení, které považujeme za fyziologický substrát paměťových stop. Dynamika neurální aktivity tohoto rozhraní je zcela klíčová pro výbavnost paměťových stop, a tedy i pro funkčnost celého paměťového systému. Bude jí tedy věnována zvláštní pozornost.

Jaký je modelový mechanismus vybavení paměťové stopy?

Jak bylo popsáno výše, formování nových paměťových stop ve zpětnovazebných neuronových sítích mozku spočívá ve vzájemném synaptickém provázání podskupiny buněk, aktivovaných příchozí informací. Synaptické změny spočívají v modifikaci stávajících vazeb (posílení, oslabení), ev. ve vytvoření vazeb nových. Krátkodobé synaptické změny jsou posléze konsolidovány do dlouhodobé formy, patrně s přispěním opakované reaktive zmíněné skupiny neuronů během spánku či imobility. Uložený obsah tedy (alespoň modelově) odpovídá informaci vnímané při prvotním setkání s daným objektem (či situací, osobou etc.). Pro vybavení uvažované vzpomínky musí být navozena opětovná aktivace skupiny neuronů, jejichž společná aktivita stála na počátku formování dané vzpomínky. Ve formalizovaném (či 'laboratorním') typu uvažování je jejich reaktive evokována opětovným setkáním s předmětem vzpomínky, které přivádí do modelové neuronové sítě identickou informaci, jako tomu bylo při prvotním zápisu související paměťové stopy. Lze ovšem namítat, že v reálném světě naopak příchozí informace s velkou pravděpodobností nebude zcela identická s informací původně zapsanou. Jednak se neustále mění jednotlivé dimenze našich vzájemných vztahů k okolnímu prostředí a tím i konkrétní podoba sensorických vstupů, ať již změnou

v prostorových vztazích mezi pozorovatelem a objektem či změnou ve fyzikálních parametrech okolí (světelnost, teplota atd.), které zákonitě přinášejí změněnou smyslovou informaci. Dále samo okolní prostředí podléhá neustálé evoluci, která mění charakter dříve zapsaných stimulů, a opětovné setkání s nimi tedy přináší do jisté míry změněný charakter stimulace. Nutno též uvažovat proměnu vnitřního prostředí pozorovatele, která modulačně zasahuje do kaskády zpracování smyslových vjemů, a tedy též ovlivňuje podobu informace, která doputuje na vstupy paměťového modulu. Například lze předpokládat, že poněkud jiný bude výsledný vjem na vstupu do hipokampu za různých emočních stavů (radost či smutek), přestože bude původně vycházet z identického vzorce aktivity v primární sensorické kůře. Uvedený výčet fluktuací v celém systému pozorovatel – prostředí snad dostatečně ilustruje volatilní charakter neurální informace při setkání s předmětem dříve zformované vzpomínky. Dokonce, pokud bychom uvažovali lidskou paměť, tak vybavení vzpomínky např. na podobu tváře či konkrétní prožitek ani nevyžaduje fyzické setkání se zapsaným vjemem, a lze ji iniciovat zcela interními cestami. V takovém případě je vstupní informace do neuronové sítě, v níž má být daná vzpomínka aktivována, patrně odlišná ještě ve větší míře.

Jak je tedy možné, že i při stimulaci, jež ne zcela odpovídá původně zapsané neurální informaci, paměťový systém je schopen rozeznat významnou podobnost mezi uloženým 'originálem' a aktuálním vjemem, a tedy vybavit příslušnou vzpomínku? Možný mechanismus vychází právě z dynamiky neuronálních sítí se zpětnovazebnými spoji (Obr. 2). Vstupní informace odpovídající stimulu, jež je podobný např. objektu, se kterým se organizmus již setkal a jehož reprezentace je v neuronové síti uložena formou posílených synaptických spojení, je z výše uvedených důvodů poněkud odlišná od někdejšího originálu. Proto aktivuje skupinu neuronů, jejichž vzorec má značný překryv se vzorcem původně uloženým. Vlivem rekurentního zapojení neuronů je aktuální aktivita směřována zpět na dendrity propojených buněk, mezi nimiž jsou i neurony, které aktuálním stimulem aktivovány nejsou, ale jsou součástí uložené paměťové stopy. Vzhledem k tomu, že jejich synapse s nyní aktivními buňkami jsou posílené, pravděpodobnost, že daná aktivita v síti povede i k jejich aktivaci, je oproti neposíleným synapsím vysoká. Tímto způsobem může dojít k evokování aktivity v celé populaci buněk, reprezentující uloženou paměťovou stopu, a tedy k reaktivaci původně uloženého vzorce. Protože jde de facto o 'kompletaci' preexistujícího vzorce, fenomén se nazývá 'pattern completion'.



Obr. 2. Pattern completion v kolaterální neuronové síti. A. Vstupní informace (tečkovaná linie) aktivuje několik neuronů autoasociativní sítě, jejichž vzájemná spojení (tenká plná čára) se současnou aktivitou posílí (silná čára). B. Po odeznění stimulu v síti zůstává uložena soustava posílených spojů – paměťová stopa. C. Při setkání s fragmentem originálního stimulu je aktivována pouze část neuronů z původní skupiny. D. Díky posíleným synapsím se aktivita celé skupiny zkompletuje a výstupní informace (čárkovaná linie) odpovídá prvotní zkušenosti.

Mechanismus pattern completion byl navržen Davidem Marrm (Marr, 1971) a později rozpracován v souvislosti s autoasociativním charakterem hipokampové CA3 a neokortexem především Edmundem Rollsem a Allesandrem Trevesem (Rolls and Treves, 1997, 1994; Alessandro Treves and Rolls, 1992; A. Treves and Rolls, 1992). Podobně jako LTP, jež byla též nejprve postulována teoreticky, a teprve posléze potvrzena experimentálně, pattern completion byl též pokusně prokázán až o mnoho let později po jeho koncipování (Colgin et al., 2010; Jezek et al., 2011; Kesner, 2007; Rolls, 2013; Wills et al., 2005).

Z výše uvedeného vyplývá, že existuje jistý nezbytný překryv – míra podobnosti mezi aktuálně aktivním a uloženým neurálním vzorcem, který zajistí aktivaci uloženého. Jeho minimální nezbytná míra závisí na parametrech vzájemné propojenosti v neurální síti, úrovni potenciace mezi elementy vzorce, intenzitě přicházejících vzruchů atd. Pokud míra odlišnosti mezi uloženým vzorcem a nově přichází informací přesáhne reciproční kritickou mez, ke kompletaci zákonitě nedojde. U takto dekorelovaného přichozího stimulu lze předpokládat, že na jeho základě se zformuje nová paměťová stopa.

Princip kompletace uložených vzorců tedy umožňuje vybavit paměťovou stopu na základě vstupní informace do určité míry odlišné. Odlišnost může mít podobu přítomnosti neurálního šumu, jehož přítomnost je přirozená a může aditivně růst napříč celou procesní kaskádou, jíž informace propaguje. Dále je to popsána proměnlivá povaha okolního světa. Pattern completion ale pokrývá i eventualitu, kdy je vstupní informace nekompletní. Všechny tyto varianty nejprve aktivují pouze fragment uloženého vzorce. Je zřejmé, že tato vlastnost je zcela klíčová pro funkčnost vybavnosti paměťového systému v přirozeném prostředí napříč živočišnou říší. Vedle modelového typu paměti, založeného na solitární reprezentaci v jedné neuronové síti, pattern completion také zároveň nabízí mechanismus vybavení komplexních vzpomínek, které mohou být rozprostřeny mezi různými paměťovými moduly mozku, na podkladě redukované stimulace. Například u epizodické paměti, která čítá rozměr času, prostoru, fakta a emoce, a u níž lze předpokládat, že tyto její části jsou distribuovány v odlišných částech sítě či mozku, lze prakticky vybavit celek vzpomínky otázkou směřující pouze k její jediné komponentě – stimulus ve formě otázky ‘co se stalo v daný čas?’, či ‘na daném místě?’, vede obvykle k vybavení detailů ze zbylých rozměrů celé epizody.

Průlomový vhled do biologických projevů pattern completion přinesly nejprve experimenty behaviorální (např. Fenton, Arolfo, a Bures 1994; Eichenbaum, Stewart, a Morris 1990), poukazující na flexibilitu ve vybavení paměti při pozměněné (Eichenbaum et al., 1990) či neúplné (Fenton et al., 1994) stimulaci. Základ dalších studií spočíval v tzv. morfovacím přístupu (morphing), kdy po ustavení dvou rozdílných reprezentací na základě dvou různých sad stimulů je v sérii pozvolných kroků jeden set stimulů měněn v jiný (Colgin et al., 2010; Rotshtein et al., 2005; Wills et al., 2005). Jejich postupnou prezentací je možno pozorovat efekt pattern completion až do stadia překročení míry dekorelace a kompletace vzorce druhého. Tento přístup ukázal existenci fenoménu jak u studií na lidských subjektech (Rotshtein et al., 2005), tak i na detailní úrovni neurálních populací u laboratorních modelů, především potkanů (Colgin et al., 2010; Wills et al., 2005), ale i u vyšších savců (Akrami et al., 2009). Práce Jezek et al. (2011) pak charakterizuje časovou dynamiku pattern completion, komprimované do elementárních funkčních intervalů exprese aktivního paměťového vzorce.

Mechanismus pattern completion hraje významnou roli nejen v procesech vybavování paměťových stop, ale je též nezastupitelný pro poznávací funkce organismu v mnohem obecnějším pohledu. Kognice je samozřejmě těsně spjatá s pamětí, přesto, některé její aspekty nejsou nezbytně navázané na reaktivaci konkrétních vzpomínek, ale spíše odkazují na vyšší funkce, spojené se schopností abstrahovat různé kvality z prezentovaných podnětů, a jejich jednotlivosti či celky kategorizovat dle rozličných kritérií. Předpokládáme, že reprezentace obecných kategorií, ať se již jedná o konkrétnější pohled (v čem spočívá ‘džbánovitost’ džbánu, ‘stromovitost’ stromu), či ještě abstraktnější kvality

např. ontologické povahy, jsou v korových sítích mozku reprezentovány analogickou formou, ev. se nebudou principálně lišit od reprezentací konkrétních vzpomínek. Dřívější i nedávné práce odkazují na umístění různých tříd kategorií napříč rozsáhlými oblastmi neokortexu, často seskupených dle jejich společných charakteristik (Catricalà et al., 2020; Desai et al., 2018; Vigliocco et al., 2014). Například abstraktní představy sociálního charakteru byly nalezeny v oblasti horní přední temporální kůry lidského mozku (Zahn et al., 2007), naproti tomu kvantitativně orientované kategorie se nacházejí v regionu intraparietálního sulku (Amalric and Dehaene, 2017). Vzhledem k přítomnosti zpětnovazebných sítí napříč neokortexem, se lze domnívat, že procesy zařazování do těchto abstraktních kategorií rovněž stojí na přítomnosti korelace mezi stimulem a uloženými reprezentacemi kategorií. Klasifikace stimulu k dané kategorii by tedy sdílela analogický mechanismus jako výše popsaná aktivace uložené vzpomínky.

Dynamiku pattern completion lze tedy považovat za úhelny mechanismus aktivace vzpomínek vázaných na kolaterální neuronové sítě, jakož i obecně kognitivních procesů spojených s klasifikací vjemů, nezbytných pro navazující motivační a rozhodovací mechanismy, vedoucí k adaptivnímu chování. Pro smysluplný celkový obraz zmíněné kaskády je nutné se ale ještě vypořádat s následující principiální námitkou: Pokud pattern completion směřuje k zařazení stimulu do existujících kategorií, hrozí reálné nebezpečí, že stimuly, které jsou odlišné povahy, ale sdílí podobné prvky, budou klasifikovány identicky, čímž se omezí schopnost mezi nimi diskriminovat. Tato systémová tendence, pakliže není korigována, přirozeně může mít dalekosáhlé negativní důsledky pro funkčnost paměťového systému i pro chování organismu v reálném světě, kdy adaptivnost často závisí na pozorném posuzování detailů. Na straně zápisu neurální informace hrozí nebezpečí, že stávající paměťová stopa bude překryta novou, podobnou a nastane vzájemná interference, na straně vybavení paměti hrozí riziko přílišné generalizace. Je zde tedy zapotřebí mechanismu, který dokáže původně subtilní rozdíly v neurální informaci zesílit, a touto cestou docílit toho, aby vjemy, lišící se v detailech, zcela nesplynuly. Rovněž, z hlediska strategie zápisu vjemů do neuronové sítě sice vzdáleně, ale stále souvisejících (např. podoby predátora a partnera, kteří mohou sdílet podobnou fyziognomii), se jeví výhodné vstupní podobnosti dekorelovat a tím pádem ortogonalizovat zápis uvažovaných vzorců ve zpětnovazebném systému (Cayco-Gajic and Silver, 2019; Madar et al., 2019; Rolls, 2013). Jde o mechanismus nazvaný 'pattern separation', jenž byl stejně jako pattern completion nejprve postulován teoretickými přístupy Davidem Marrm (Marr, 1969).

Hipokampový systém a jeho paměťové funkce

Jak již bylo nastíněno, neurální reprezentace vyššího řádu jsou nejdetailněji prozkoumány v entorhino-hipokampálním systému (Andersen, 2007; Buzsáki and Moser, 2013; Colgin, 2020; Witter, 1993). Týká se to nejen poznatků o samotné výpočetní transformaci propagující se informace, ale i mechanismů funkčně anatomických změn, např. ve vlastnostech synapsí v krátkodobém i dlouhodobém horizontu, které považujeme za procesy zprostředkující formování paměťových stop.

V následujícím oddíle se budu více soustředit na základní popis entorhino-hipokampálního systému a jeho role ve zpracování prostorové informace. Přestože lidský hipokampus je spojován historicky i fakticky především s deklarativní (a zejména epizodickou) pamětí (Rosenbaum et al., 2005; Scoville and Milner, 1957; Tulving and Markowitsch, 1998; Vargha-Khadem et al., 1997), navigace v prostoru a související paměťové funkce jsou přímým pojítkem mezi fyziologií paměťových funkcí člověka a ostatních savců (Morris et al., 1982; O'Keefe and Nadel, 1978; Rolls, 1996; Squire and Zola, 1998). Fyziologie zpracování prostorové informace a aktivace souvisejících reprezentací je též centrálním tématem všech předkládaných prací.

Anatomie hipokampu

Hipokampus je makroskopicky rozsáhlá struktura mediálního temporálního laloku v lidském mozku. U laboratorních hlodavců, kteří jsou obvyklým experimentálním subjektem jeho studia, je umístěn pod parietální kůrou a propaguje kaudálně směrem laterálním a ventrálním. Hipokampus u člověka je asi 100krát větší než u laboratorního potkana. Napříč druhy je tvar struktury připodobňován k mořskému koníku či ke 'cornu Ammonis', rohu berana, atributického zvířete staroegyptského boha Ammona.

Struktura hipokampu je v porovnání s jinými mozkovými systémy, přes jeho velikost, mimořádně jednoduchá. V základním uspořádání jde o trisynaptický systém (Obr. 3), jehož jednotlivé moduly mají zcela jinou strukturu, a tedy i funkci. Tři hlavní neurální sítě hipokampálního obvodu – gyrus dentatus, CA3 a CA1 – jsou zapojené do série a informace skrze ně kaskádovitě propaguje. Hlavní vstupní korová informace z přichází z 2. vrstvy entorhinální kůry, výstupní signál jde přímo či přes subikulum zpět do hlubokých vrstev entorhinální kůry. Jak je patrné, ve spojení s entorhinální kůrou, která je hlavní branou informačního vstupu i výstupu, představuje hipokampus trisynaptickou smyčku, jejíž existenci popsal již nestor neuronální doktríny Ramon Y Cajal (Andersen, 2007).

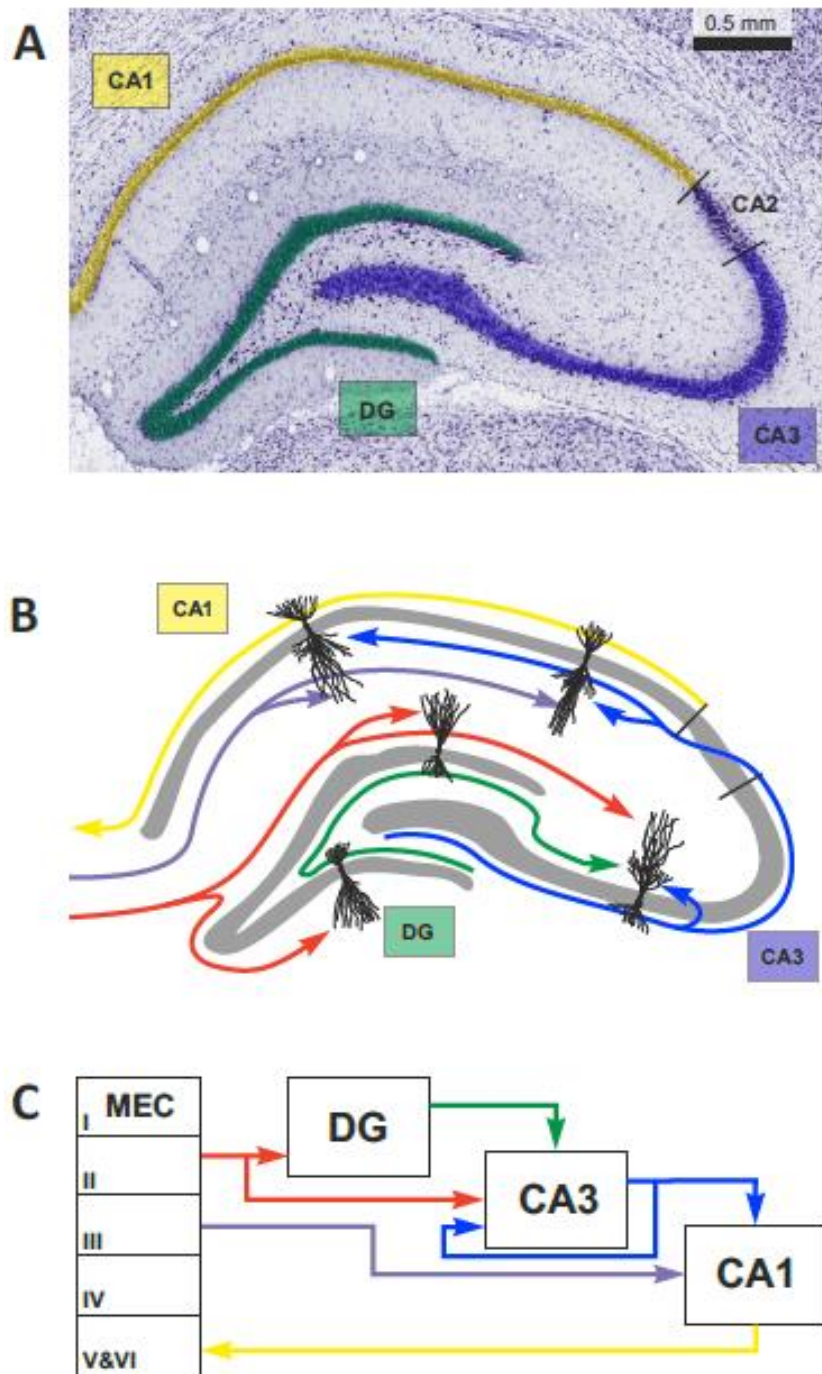
V anatomické nomenklatuře jako 'vlastní hipokampus' je označován celek 'CA' polí, tradičně CA4, CA3, CA2 a CA1, kdy CA4 je považován za přetrvávající anatomický omyl (Amaral, 1978; Andersen, 2007; Blackstad, 1956) a považujeme jej za hilární region, náležící ke gyrus dentatus. Jako hipokampální formaci popisujeme vlastní hipokampus současně s gyrus dentatus a subikulem a jako parahipokampální oblast pak předešlý celek v součinnosti s okolními korovými okrsky u vyšších savců. Pro potřeby této práce bude termín hipokampus používán ve významovém smyslu hipokampální formace.

Přestože Cajalův trisynaptický model představuje základní funkční hipokampové zapojení, vzájemná komunikace jednotlivých oblastí je pestřejší. Hlavní informační vstup tzv. perforující drahou z povrchových vrstev entorhinální kůry končí především na dendritech granulárních buněk gyrus dentatus, ale zároveň další vlákna stejné dráhy propojují neokortex i se všemi poli Ammonova rohu. Tato vstupní informační brána je stratifikována do dvou svazků: první vychází z 2. vrstvy entorhinální kůry a terminuje v gyrus dentatus a CA3, druhá část opouští 3. vrstvu entorhinální kůry a končí v CA1 a subikulu. Mezi gyrus dentatus a CA3 informaci vede systém mechových vláken. Hilární oblast na pomezí gyrus dentatus a CA3 (nevodně nazývaná CA4) je zapojena naopak recipročně, a vysílá vlákna zpět ke granulárním buňkám s inhibičním vlivem. Anatomicky korektně jde o polymorfní vrstvu gyrus dentatus. Z CA3 hlavní informační tok směřuje do CA1 formou Schafferových kolaterál a z CA1 výsledek hipokampových operací pak spěje zpět do hlubokých vrstev entorhinální kůry buď přímo, či přes subikulum. Každá z uvedených oblastí je komponována ze tří vrstev, z nichž jedna obsahuje tzv. hlavní buňky dané části. Jako hlavní buňka je definován ten typ, jehož axony příslušnou část hipokampu opouštějí a komunikují tak navenek.

Charakterizujeme nyní jednotlivé hlavní části zapojení.

Gyrus dentatus

Gyrus dentatus je vstupní neurální síť celého systému. Cytoarchitektonicky je složen ze tří vrstev – relativně buněčně chudé vrstvy molekulární, která je nejbliže povrchu, následuje vrstva granulární, jež obsahuje velmi těsně na sebe vrstvené granulární buňky, a pak, nejhluběji, vrstva polymorfní. Molekulární a granulární vrstvy jsou zakřivené podél longitudinální osy a formují charakteristický obraz písmene 'C' na příčném řezu strukturou. Naopak, polymorfní vrstva spíše vyplňuje vnitřní prostor, a nemá zřejmý laminární charakter. Hlavními neurony gyrus dentatus jsou granulární buňky ve stejnojmenné vrstvě. Jejich tvar je kónický s dendritickým stromem vybíhajícím až do povrchových partií molekulární vrstvy. Dendrity mají bohatě vyvinuté trny a jsou jako celek keřovitě, či gejírovitě orientovány směrem k povrchové vrstvě. Gyrus dentatus dospělého potkana obsahuje asi 1.2 milionu granulárních buněk (West et al., 1991). Přestože gyrus dentatus je místem s probíhající neurogenézí

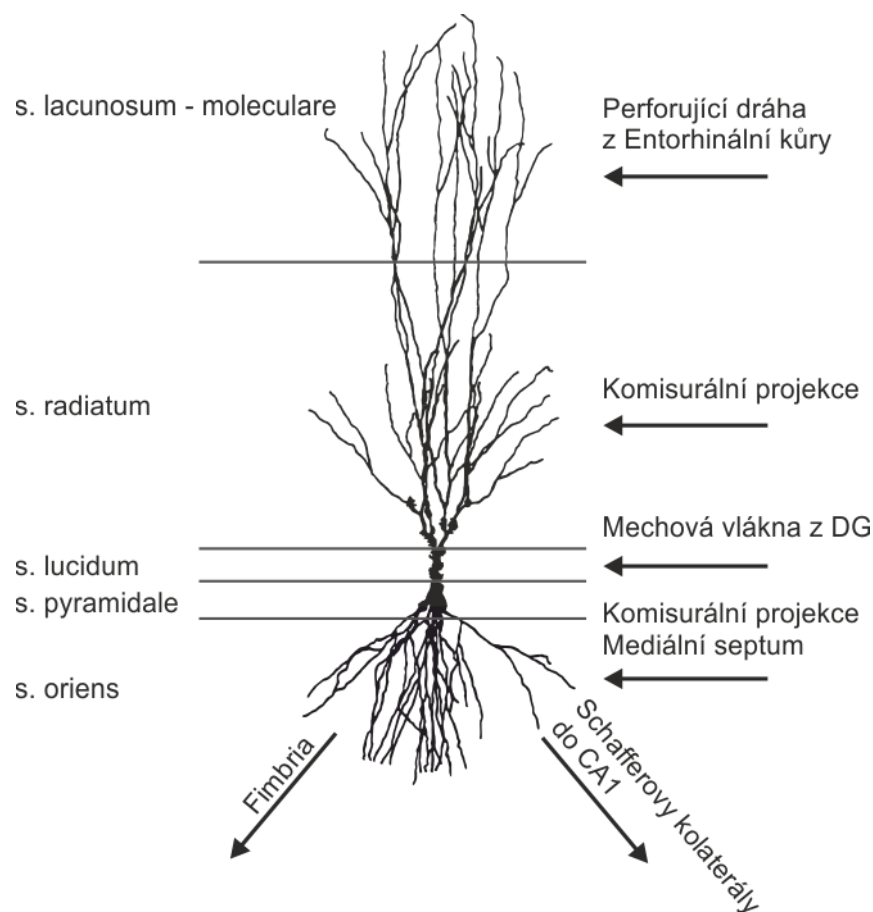


Obr. 3. Základní trisynaptické anatomické propojení hipokampu. A. Koronální řez dorzálním hipokampem laboratorního potkana (barvení dle Nissla). Barevně jsou vyznačeny granulární (DG) a pyramidální (CA) vrstva obsahující těla hlavních neuronů. B. Zjednodušený diagram vnitřního propojení hippokampových polí odvozený z anatomického uspořádání v A. Základní trisynaptická smyčka je znázorněna postupně červenou (perforující dráha), zelenou (mechová vlákna), modrou (Schafferovy kolaterály) a žlutou barvou (výstupní dráha). Fialově je označena temporoammonická dráha. C. Konektomické schéma zapojení z B.

i u dospělých jedinců, absolutní počet granulárních buněk ani celkový objem této části se mezi dospělými zvířaty významněji neliší. Hlavní buňky jsou doplněny systémem dalších typů. Z těchto jsou nejvíce prozkoumány pyramidové košičkové neurony na vnitřní části granulózní vrstvy, jejichž dendritický strom obepíná a synapticky se váže k tělům buněk granulózních.

Cornu Ammonis

Hlavními buňkami všech polí Ammonova rohu jsou pyramidové neurony, ležící ve stratum pyramidale a jejichž dendrity se rozvíjí do všech zbývajících vrstev. Takto rozsáhlý dendritický systém umožňuje přijímat vstupní informaci z celé řady zdrojů vnějších i těch místních. Podobně jako jinde zde nalézáme značné množství typů interneuronů. Jejich působení je především inhibiční a detailní funkce stále nedostatečně známé. Přestože představují asi jen 10-20 % přítomných buněk, jejich morfologie a konektivita je velmi variabilní. Teprve poslední dekády umožňující intracelulární registraci aktivit kombinovanou s histochemickým značením, a především pak nové optogenetické metody selektivního ovlivňování aktivity přinesly materiál k jejich podrobné klasifikaci a umožnily nastínit jejich funkční roli zasazenou do kontextu příslušné neuronové sítě.



Obr. 4. Morfologie a základní konektivita CA3 pyramidového neuronu. Jednotlivé archikortikální vrstvy jsou oddělené horizontálami

Stratifikace je v celém cornu Ammonis až na malé výjimky uniformní. Jde o systém čtyř až pěti vrstev (Obr. 4). Vnější stratum lacunosum moleculare je vrstva o dvou tenkých komponentách, v níž nacházíme terminály perforující dráhy z povrchových vrstev entorhinální kůry a v případě CA1 též Schafferovy kolaterály, v obou případech vážící se na distální části apikálních dendritů pyramidových buněk. Stratum radiatum obsahuje ipsilaterální i kontralaterální aferentaci z CA3, a to jak v případě CA1 (Schafferovy kolaterály), tak i v samotné CA3 (rekurentní kolaterální systém). Stratum lucidum je omezeno na oblast CA3. Jde o vrstvu s terminály mechových vláken z gyrus dentatus, pojíjí se na nejproximálnější úseky apikálních dendritů pyramidových neuronů. Pyramidová vrstva obsahuje těla hlavních neuronů a terminály mechových vláken (u CA3). Ve stratum oriens se větví systém bazálních dendritů, na který se váží rekurentní kolaterály v CA3 a Schafferovy kolaterály v CA1, v obou případech z ipsi- i kontralaterální CA3 hipokampu. Z dalších vstupů je velmi významná dráha z mediálního septa. Tyto projekce ovlivňují aktivitu interneuronů napříč gyrus dentatus i cornu Ammonis, a představují jeden z hlavních pacemakerů theta oscilací (Buzsáki et al., 1986; Petsche et al., 1962; Vertes et al., 2004). Vyřazením mediálního septa dojde k narušení theta oscilační aktivity v hipokampovém systému, mění se kódovací charakteristika neuronů s dopadem na paměťové funkce (Brandon et al., 2014, 2011; Koenig et al., 2011; Mizumori et al., 1990). V posledních letech je velká pozornost věnována projekci z nc. reuniens, jehož aktivita nejen moduluje aktivitu v hipokampu, ale zasahuje i do jeho synchronizace s neokortiálními oblastmi (Dolleman-Van der Weel et al., 1997; Dolleman-van Der Weel and Witter, 1996; Ferraris et al., 2018; Layfield et al., 2015; Ramanathan et al., 2018).

Reprezentace prostoru v hipokampu

Hipokampová reprezentace prostoru byla popsána J. O'Keefem a J. Dostrovskim v r. 1971. V dnes již klasickém experimentu byly do hipokampu laboratorního potkana implantovány mikroelektrody, registrující extracelulárně aktivitu několika principálních neuronů v podoblasti CA1. Zprvu víceméně náhodou byla zaznamenána souvislost mezi aktivitou těchto buněk a pozicí subjektu v experimentální aréně. Objev by zprvu přijímán velmi rezervovaně, neboť takto přímočarý vztah mezi aktivitou jednotlivé buňky a chováním zvířete v prostoru byl ve značném kontrastu s tehdejší diskurzem, nahlížejícím na jednotlivý neuron sice jako na základní element CNS, ale se značnou skepsí ohledně možnosti z jeho individuální aktivity extrahovat nesenou informaci o tak pokročilém mentálním konstrukt, jako je prostor. Nicméně toto kontroverzní pozorování se podařilo opublikovat, fenomén place cells (poziční neurony, neurony místa) se brzy etabloval a O'Keefova domovská laboratoř na University College v Londýně se stala epicentrem pro studium vztahů mezi aktivitou v hipokampu a jeho přílehlých strukturách a prostorovým chováním. Brzy po objevu začala vznikat podoba širší představy, která place cells dala teoretický základ s přesahem nad rámec hippocampového kódování prostoru. Především začalo být jasné, že prostor jako entita je jednou z mnoha kvalit, které by v mozku mohly být kódovány analogickým způsobem, a že fenomén patrně ilustruje principiální způsob, jakým mozek vykonává podstatnou část své kognitivní kapacity (O'Keefe and Nadel, 1978).

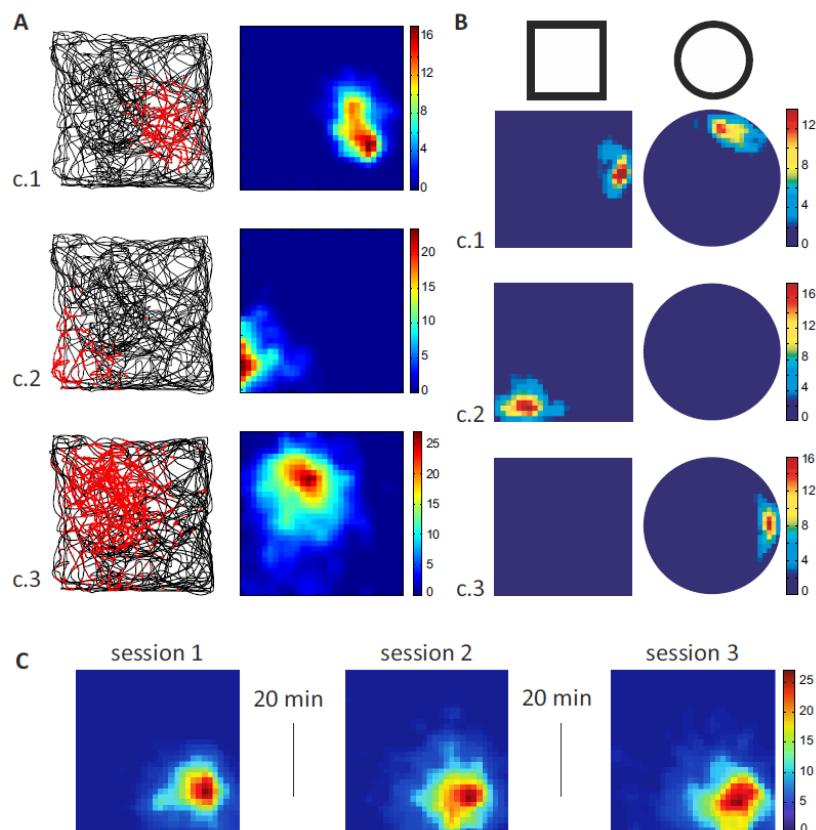
Prvotní logická domněnka, že poziční neurony jsou anatomicky pyramidové buňky se potvrdila až pomocí optogenetických metod, které umožňují cílenou transfekci zvoleného buněčného typu a jeho následné funkční sledování i finální histologický průkaz.

Základní funkční charakteristikou hlavních buněk hipokampu (tedy granulárních buněk gyrus dentatus a pyramidových buněk vlastních hipokampových polí (Cornu Ammonis I-IV) je prostorová modulace jejich aktivity, nazývaná též 'spatial tuning'. Typický poziční neuron je aktivní pouze v určité části prostředí, v níž se frekvence jeho akčních potenciálů graduálně mění od nuly až po lokální maximum, jež může nabývat hodnot od několika po nižší desítky Hz. Tato receptivní zóna je nazývaná 'firing field' a její rozsah a umístění v prostoru je vysoce individuální pro každý neuron, kódující dané prostředí. Vzhledem ke značnému počtu a variabilitě v prostorové modulaci aktivity hipokampových neuronů je každé fyzicky dosažitelné místo typického prostředí mapováno celým souborem buněk. Vzniká tak populační kód, který vzhledem k vzájemným překryvům individuálních receptivních zón poskytuje přesnou informaci o poloze subjektu v prostoru. Recipročně, polohu subjektu lze poměrně jednoduše zrekonstruovat dekódováním aktivity příslušné skupiny neuronů, je-li k dispozici informace o jejich individuální prostorové modulaci.

Suma všech pozičních neuronů s jejich prostor-kódujícími vlastnostmi tedy tvoří fyziologický substrát neurální reprezentace prostoru. Vlastní reprezentace konkrétního prostředí či jeho prostorově kognitivní mapa je pak tvořena podskupinou těchto neuronů, které individuálně mapují jeho jednotlivé části. Míra zapojení populace do konkrétních reprezentací se liší dle různých hledisek, reflektujících jak charakter daného prostředí (jeho velikost, denzita stimulů, emoční kontext), tak i anatomicky. Hovoříme o tzv. sparzitě, již lze vyjádřit jako proporci aktivních buněk v daném prostředí z celku celé dostupné populace. Sparzita je rozdílná napříč jednotlivými částmi trisynaptického hippocampového okruhu (Park et al., 2011). V oblasti gyrus dentatus je v důsledku výrazné inhibice tato hodnota extrémní, tedy naprosté minimum buněk vykazuje poziční selektivitu (Jung and McNaughton, 1993; Leutgeb et al., 2007; Piatti et al., 2013). Naopak, značné procento neuronů je velmi málo aktivních. Tato charakteristika je dále kontrastována faktem, že gyrus dentatus je jedním ze dvou míst savčího mozku (vedle subventrikulární zóny laterální mozkové komory), kde probíhá neurogeneze i v dospělém věku (Eriksson et al., 1998; Kaplan and Hinds, 1977; Kuhn et al., 1996; Piatti et al., 2013). Díky tomuto dosud nepochopenému paradoxu je v ohledu populačního kódování prostoru neurální obvod gyrus dentatus nejvíce enigmatický z celého hippocampového okruhu. V oblasti CA3, která přijímá signál především z DG je sparzita stále vysoká, nicméně zde jsou naše znalosti o neuronálním kódování a anatomické architektuře mnohem rozsáhlejší, a lze tedy postavit kompletnější mechanistický obraz vztahu mezi strukturou a funkcí. Vlivem značné inhibice, charakteristické ostatně pro celou oblast hipokampu, je pravděpodobnost aktivity CA3 neuronu kdekoli v daném prostředí okolo 5-10% (Alme et al., 2014; Cerasti and Treves, 2010). Tento poměr v kombinaci s faktem, že aktivita daného neuronu není omezena na jediné prostředí, ale může reprezentovat i místa v jiných prostorových kontextech, značně umocňuje úložnou kapacitu CA3 oblasti. Aniž by bylo vzorce populační aktivity recyklovat napříč prostředími, lze odhadovat, že CA3 oblast pojme prostorové mapy pro mnoho tisíc kontextů, uvažovali-li bychom pouze kódování v prostorové doméně.

Velikost receptivních zón není jednotná a podílí se na ní více faktorů. V průměru největší firing fields se formují v CA1, o ca 20% menší a zhruba stejně velké zóny jsou pozorovány v DG a CA3. Kromě anatomického hlediska se výrazně do velikosti receptivních zón propisuje velikost prostředí, s níž pozitivně koreluje (Muller and Kubie, 1987). Zatímco v nejčastěji užívaných arénách o ploše ca 40-50 dm² zabírá průměrně velká zóna neuronů v oblasti CA1 plochu ca 2-3 dm², ve větších prostředích (250 dm²) je to přibližně 10 dm² (Park et al., 2011). Pakliže by došlo k zvětšení již známého prostředí, pak je efekt nárůstu plochy firing field ještě větší (Muller and Kubie, 1987). Další podstatnou proměnou je anatomická lokalizace neuronu na dorso-ventrální ose hipokampu. Zatímco výše uvedené hodnoty platí pro neuronální odpovědi z dorzální části hipokampu, směrem ventrálním se

velikost firing fields výrazně zvětšuje. V experimentu s extrémně rozsáhlým prostředím ve formě lineární dráhy o délce 18 m (obvyklá délka je okolo 2 m), byla registrována aktivita CA3 neuronů napříč dorzálním i ventrálním pólem hipokampu, která ukázala na variabilitu ve velikosti zón mezi ca. 1 m (dorzální CA3) až 10 m (ventrální CA3) (Kjelstrup et al., 2008). V neposlední řadě se na velikosti, byť menší měrou, podílí faktor novosti a familiarity prostředí. V novém, do té doby nenavštíveném prostředí mají nově ustavené receptivní zóny větší velikost o ca. 10% v porovnání se zónami stejných neuronů poté, co experimentální subjekt se s prostředím opakovaně seznámil (Barry et al., 2012). Transientní rozšíření firing fields lze pozorovat v řádu zlomku sekund až sekund v okamžiku reaktivace již uložené paměťové stopy (Zitricky and Jezek, 2019).

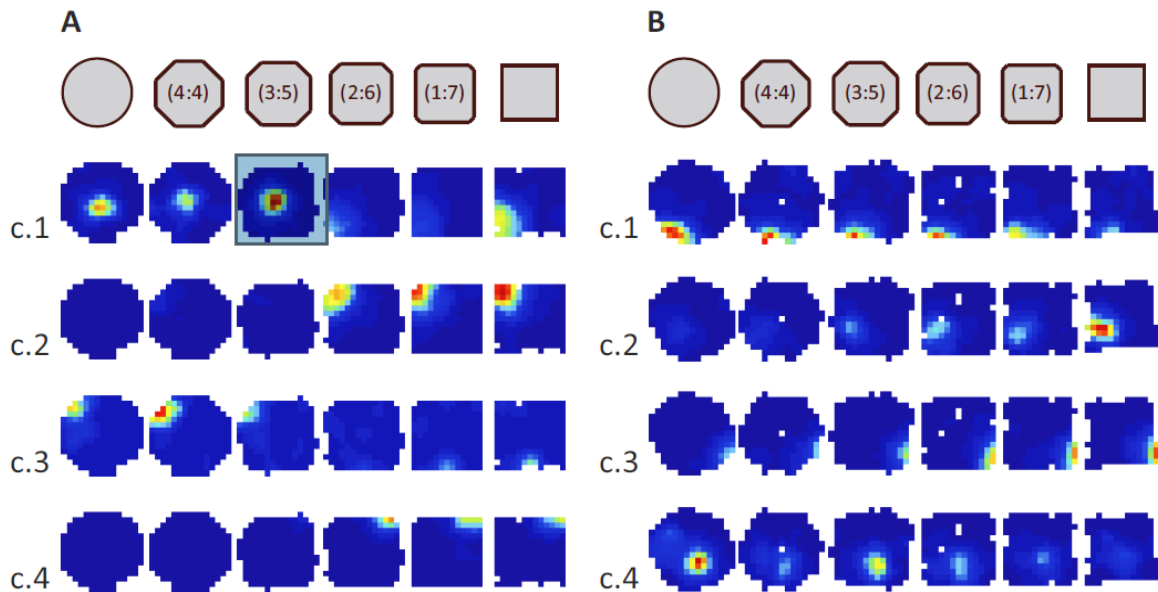


Obr. 5. Prostorová modulace aktivity tří reprezentativních hipokampových pozičních neuronů (“place cells”). Vlevo – tenká plná čára reprezentuje trajektorii pohybu experimentálního potkana v aréně po dobu 10 minut. Červené body kumulativně znázorňují akční potenciály sledovaného neuronu místa dle pozice, v níž se potkan nacházel v okamžiku jejich emise. Vpravo – frekvenční mapa daného neuronu. B. kontextově prostorová aktivita tří pozičních neuronů ve dvou rozdílných prostředích (čtverec a kruh). C. Stabilita hipokampové mapy v čase. Záznam aktivity jednoho neuronu během tří seancích v identické aréně, oddělenými přestávkami. Velikost strany arény – 60 cm. Doba strávená v aréně – 10 minut. Jednotka barevné škály – Herz.

Aktivita hippocampových place cells je tedy výrazně modulována jak prostorem, tak kontextem a tvoří unikátní reprezentaci (kognitivní mapu) pro dané prostředí. V kontextuálně rozdílných prostředích zpravidla nalezneme i rozdílnou prostorovou mapu (obr. 4B), třebaže tato prostředí mohou být do jisté míry vzájemně vizuálně podobná (Alme et al., 2014; Leutgeb et al., 2005). Tento typ změny v kódování napříč kontexty nazýváme 'globální remapování', odkazujíc k zásadní změně celého kódu. Naopak, pokud je změna v prostředí jen dílčí a přitom zůstane zachován jeho širší kontext (např. na stěně místnosti se objeví jiný obraz), prostorový kód související neurální aktivity se zpravidla změní jen nepatrně. Změna kódu v takovém případě nastane obvykle nikoli ve změně pozic receptivních zón jako u globálního remapování, nýbrž jen v úrovni aktivity některých neuronů v místech původních zón. Vlastní kostra celé mapy zůstává stabilní. Tyto frekvenční změny označujeme jako 'frekvenční remapování' (Leutgeb et al., 2005). Zmíněné dva typy změn hippocampových reprezentací představují víceúrovňové reakce hippocampového kódování na pozměněné okolní podmínky. Frekvenční remapování umožňuje flexibilní implementaci dílčích změn ve známém prostředí do stávající mapy, aniž by byla nutná její širší reorganizace. V tomto smyslu daná populační mapa sama o sobě představuje prvek schématu, odkazující na topologický charakter kódování prostoru. Byť obsahuje detailní informace o konstelaci kódovaného prostředí, je velmi tvárná a ve svém základu robustní vůči změnám v okolí, dokud nepřesáhnou kritickou mez, při níž je pak ustavena mapa nová cestou globální změny kódu. Globální remapování tak nastane přirozeně mezi zjevně rozdílnými kontexty, ev. i v případě kdy okolní změny jsou takového rozsahu, že aktuální vjemy dostatečně nekorelují s uloženou reprezentací. Reprezentace, jež vůči sobě jsou ve vztahu frekvenčního a globálního remapování se zcela jinak chovají v podmínkách pozvolných změn sensorických informací, tzv. morphingu, již zmíněného výše. Zatímco u globálního remapování lze pozorovat vysokou míru pattern completion k nejbližší uložené reprezentaci, u map lišících se jen ve frekvenčních hodnotách jinak identických receptivních zón, vidíme pozvolný přechod mezi vzorci (Obr. 6).

Klíčovou vlastností tohoto kódu, jež jej kvalifikuje jako fyziologický substrát prostorové paměti, je jeho časová stabilita – prostorová buněčná odpověď je stabilní napříč dny, týdny až měsíci (Agnihotri et al., 2004; Diehl et al., 2019; Kentros et al., 2004; Thompson and Best, 1989). Zároveň ale tato nezbytná státnost je vyvažována dynamikou pomalých změn v populaci kódujících buněk (Lever et al., 2002; Ludvig, 1999). Tento prvek je podstatný pro trvalou udržitelnost funkčnosti daného engramu – napříč delším časovým obdobím se prostorová modulace jednotlivých elementů může postupně oslabovat, zatímco u jiných, do té doby neaktivních buněk, mohou vznikat nová pole aktivity a tyto neurony pak vstupují do souboru tvořícího populační kód. Teprve práce z posledních

let díky dostupnosti technik, umožňujících dostatečně stabilní nahrávky ze stejných neuronů napříč mnoha dny, charakterizují míru konstantní remodelace prostorové mapy (Ziv et al., 2013).



Obr. 6. Dva typy hipokampového remapování a jejich rozdílná odpověď na graduální změnu zevního prostředí. A. globální remapování, charakterizované dvěma nezávislými reprezentacemi pro kruhovou a čtvercovou variantu arény, které se během morfovací sekvence (zde uprostřed) skokovitě navzájem prostřídají. B. Frekvenční remapování představuje jedinou mapu, jež má variantu pro každé prostředí. Tyto varianty se liší frekvenčními maximy v aktivitě jednotlivých neuronů. Odpověď na morfovací sekvenci je graduální. Záznam z A. a B. pochází od dvou různých subjektů a každý ukazuje aktivitu čtyř pozičních neuronů napříč morfovací sekvencí. Upraveno dle (Colgin et al., 2010).

Ukazuje se, že remodelace je komplexní jev, který není statický, ale závisí na více faktorech, jak pokud jde o charakter stimulů v mapovaném prostředí, tak ve smyslu druhovém, kdy např. napříč laboratorními hlodavci je remodelační drift populačního kódu výrazně vyšší u myších modelů nežli u laboratorních potkanů. Kombinace efektu neustále nově rekrutovaných buněk a následné časové stability v jejich prostorové odpovědi napříč týdny, tak zajišťuje teoreticky časově neomezené trvání neurální reprezentace daného prostoru, pakliže systém nezkolabuje z jiných, patologických příčin. Druhý podstatný aspekt proměnlivosti prostorového kódu v čase je občasná nezbytnost jej přizpůsobit změněným podmínkám v prostředí. Ty mohou být jak náhlé, kdy do konstelace vnímaných stimulů skokovitě vstoupí či ubude nový prvek, či dojde ke změně ve vzájemných vztazích zúčastněných elementů, aniž by se měnil jejich počet. Dle rozsahu zmíněných změn se promění i

podoba prostorového kódu, kdy při malých změnách mohou být změny nepozorovatelné, zatímco při rozsáhlejších až dramatické. Experimenty s rotačními či translačními změnami v konstelaci orientačních stop ukázaly, že jednotlivé elementy kognitivní mapy mohou být různou měrou vázány na vzdálené či lokální objekty či atributy daného prostředí. Ve výsledku tak může být celá mapa přearanžována, přičemž neurony těsně vázané k příslušným orientačním stopám zachovávají tento prostorový vztah a jejich receptivní zóny (firing fields) se posouvají v souladu se změnami v rozmístění stop (Knierim, 2002; Knierim and Rao, 2003). V kontextu výše uvedeného je ale nezbytné zdůraznit, že popsaný rozpad neurální reprezentace nastává až při skutečně rozsáhlých změnách v okolí, či alespoň při změnách výrazných orientačních stop, neboť při změnách dílčího rázu se uplatňuje proces pattern completion, který naopak změny toleruje. Jiným příkladem individuální vazby mezi buněčnou odpovědí a topikální vlastností okolí je chování reprezentací při geometrických změnách prostředí (O'Keefe and Burgess, 1996; Wills et al., 2005). V takových případech se vazba buněčné odpovědi na atributy prostředí projikuje do proporční změny velikosti receptivní zóny. Zvětšení prostředí ze čtvercového na obdélníkové protažením pouze dvou protilehlých stěn způsobí proporční zvětšení firing field těch neuronů, které ve své aktivitě reflektují stěnu, jejíž fyzická délka byla změněna (O'Keefe and Burgess, 1996). Tímto způsobem lze tedy za vhodných laboratorních podmínek celkovou prostorovou mapu dekonstruovat na jednotlivé elementy vztahů mezi neurony a stimuly v okolí, které jejich aktivitu determinují.

Nicméně reálný svět, tedy svět nad rámec laboratorních podmínek, je komplexní, daleko přesahující izolované roviny uměle vytvořených prostředí, nejčastěji geometrické, vizuální, či objektové. Když uvažujeme o prostoru, činíme tak často jako o abstraktní, formalizované entitě, nejčastěji v eukleidovském smyslu, bez jeho 'osídlení' objekty, významy, jinými bytostmi. Je zřejmé, že pro adaptivní chování se bez 'zabydleného' prostoru neobejdeme, a že takovýto prostor nebude prostředím jen s izolovanými objekty, ale bude zároveň s nimi vyplněn i jejich významy a vzájemnými vztahy. Navíc prostor coby dimenze epizodické paměti je v přeneseném smyslu nositelem v něm prožitých vzpomínek, a ty by tedy měly či mohly v prostorové reprezentaci též být zahrnuty či s ní asociovány. A i kdybychom z komplexního neurálního kódu chtěli extrahovat pouze prostorové vztahy, dojdeme k poznání, že i minimálně strukturovaný prostor není významově uniformní, ale nervový systém jej a priori významově strukturuje. To je přesvědčivě ilustrováno i v samotné hipokampové reprezentaci prostoru, která se nejeví jako uniformní, ale akcentuje předem dané kvality prostoru i v jeho očištěné laboratorní verzi. Výmluvný důkaz je patrný již z distribuce receptivních zón v obdélníkovém či čtvercovém prostředí. Podél stěn a zejména v rozích je akumulace firing fields mnohem vyšší nežli ve středu arény. Tyto části prostředí, které jsou laboratorními hlodavci (a lze předpokládat, že to lze vztáhnout i na člověka) vyhodnocovány jako

bezpečnější v porovnání se středovými partiemi či obecně otevřeným prostorem, jsou tedy 'pře-representovány' (Harland et al., 2021). Neurální mašinerie do jejich mapování vkládá větší kapacitu jak procesní, tak úložnou. Tento fakt vnáší do neurální reprezentace prostoru elementy topologické organizace, kdy uniformní kódování prostoru ustupuje v něm obsaženým významům. Analogické známky inkoherecí v hustotě kódování jsou dále vyjádřeny v souvislosti s objekty či kvalitami, které jsou do prostorové konfigurace umístěny jako součást experimentu. Typicky lze pozorovat, že v blízkosti objektů spojených s odměnou, či jiným apetitivním počítkem je prostorové kódování zahuštěnější (Hollup et al., 2001). Poskytuje tedy výrazně detailnější mapu a s ní spojenou přesnější informaci o poloze subjektu a jeho vztahu k relevantním elementům. Na úrovni hipokampu tento typ informace může reprezentovat jak fyzické místo, v němž se preferovaná kvalita nalézá, a po jejím odstranění mapa po nějakou dobu zůstává nezměněna, tak se může jednat o informaci vázanou na biologicky významný objekt, a po jeho eliminaci se tento prvek z celkové mapy vytratí též. V posledním případě je přesun objektu na jiné místo v mapovaném prostoru následován přesunem související receptivní zóny (Knierim et al., 2006; O'Keefe, 1976; O'Keefe and Nadel, 1978; Vandrey et al., 2021).

Informace, na jejímž základě hipokampový systém generuje reprezentaci prostoru, jsou různé modality. Jejich charakter je dále druhově různý, v závislosti na tom, jakým způsobem daný savčí druh přirozeně interaguje se svým prostředím. Vzhledem k rozmanitosti biotopu, v němž každý z nich žije, a k důležitosti orientace v prostoru u většiny z nich, se na vstupní synapse hipokampu dostávají zpracované signály ze zrakového, vestibulárního, proprioceptivního, ev. sluchového a dalších analyzátorů. Daný živočišný druh se může vyskytnout v situaci s dobře dostupným zrakovým vjemem, či jeho absencí, přesto je biologicky relevantní být adekvátně v prostoru orientován. Proto je strategie navigačních funkcí rozkročena mezi několik, za standartních podmínek vzájemně se podporujících algoritmů. Zásadní vstup pro formování hipokampové reprezentace prostoru je zrak, a to překvapivě i pro zvířata jako jsou laboratorní hlodavci, jejichž původní biotop je zpravidla tvořen uzavřenými či polouzavřenými prostory, či protože jejich aktivní část dne připadá na noc. Nicméně v případě absence zrakového podnětu (Save et al., 1998) je předtím zformovaná prostorová reprezentace aktivní a používána bez zásadních omezení, což svědčí o tom, že její funkčnost je podporována z různých informačních zdrojů. Strukturou, která zprostředkuje kortikální aferentaci do hipokampu je entorhinální kůra. Anatomicky je strukturována na mediální a laterální část. Jde o oblast, u níž poznatky o charakteru informace, jenž dále propaguje do hipokampové smyčky, v posledních dvou desetiletích prošly radikálním vývojem. Entorhinální kůra obsahuje mnohem rozmanitější funkční typologii buněk nežli hipokampus (alespoň u myši a potkanů) a poskytuje tak hipokampovému procesnímu soukolí velmi komplexní (a dosud dále odkrývaný) informační tok, za

jehož základě vzniká vlastní reprezentace prostoru. Ve stručném výčtu jsou to neurony směru hlavy (obsažené i v dalších korových a podkorových oblastech) (Ranck Jr., 1984; Taube, 1998), síťové buňky (Hafting et al., 2005; Sargolini et al., 2006), buňky specifické pro v prostředí se vyskytující či odstraněné objekty (Tsao et al., 2013), neurony monitorující rychlost subjektu (Kropff et al., 2015), signalizující hranice prostředí (Solstad et al., 2008), časové vztahy mezi prožitky (Tsao et al., 2022, 2018), a další.

Hierarchizace informací, komplexita

Jednou ze základních rovin interakce s okolním světem a tedy i analytických funkcí mozku je schopnost hierarchizovat informace primárně dle jejich biologické relevance. To přináší obratem i redukci těch dat, které do systému vstupují, ale biologicky významné nejsou. Tato strategie vyžaduje selekci a prioritní zpracování a uložení relevantních informací z celku, jehož kompletní obsah není většinou nezbytné pokrývat v celé jeho bohatosti. Takovýto přístup je v biologické rovině výhodný, neboť redukce komplexnosti okolního světa na biologicky významné vztahy kromě kapacitní a energetické úspornosti umožňuje rychlou orientaci v dané situaci a následnou efektivní behaviorální odpověď. Schopnost identifikace relevantního vztahu mezi jedincem a okolím je inherentní již u živočichů s primitivními formami centrálního nervového systému a je typicky zprostředkována efektem stresové reakce, která je zpravidla spuštěna důsledkem biologicky významných signálů. Ilustrací mohou být jednoduché formy paměti jako habituace či senzitivace, charakterizované změnou chování na základě identifikace hodnoty biologické irelevance či relevance u přijímaného podnětu. S rostoucí komplexností neurálních procesů u pokročilejších forem vývoje mozku je tento aspekt stále podstatnější, neboť potřeba hierarchizace informací s jejich množstvím pochopitelně roste. Za obzorem konkrétních počitků pak lze nalézt i perspektivu schopností vnímané vztahy abstrahovat nad rámec konkrétností. Abstrakce tak umožňuje vytvoření obecnějšího mentálního modelu či rámce, jež je snáze přenositelný mezi analogickými situacemi u stejného subjektu, či sdělitelný mezi subjekty navzájem. Připravenost subjektu provádět toto spektrum procesů od elementárních po složité je predeterminovaná transgeneračně geneticky či epigeneticky (např. Dias a Ressler 2014), nebo je formována přímou zkušeností a souvisí pak s mechanismy nervové plasticity ať vývojového či paměťového charakteru.

Práce z posledních let mapují charakter a organizaci např. sociálních vazeb, koreláty časových vztahů, vyšší reprezentace jednotlivých sensorických modalit a jejich vzájemné interakce, jež dávají vznik mnohem komplexnějším celkům. Pro potřeby této práce se ale budu dále držet prostorové domény a výše uvedené komplexní vztahy mezi informačními modalitami se pokusím přiblížit na ní. Kognitivní

mapa prostoru v hipokampu a přilehlých oblastech tuto komplexitu odráží též a není jen prostou sumou elementárních reprezentací jednotlivých stimulů. Klasickou metodou roztínající komplexitu na nižší funkční části je dvojí disociace. Podobně jako lze disociovat řečové funkce na vyjádřenou a vnímanou složku, oddělit hemisféry a zviditelnit jejich funkční specializaci, lze i disociovat prostorové vztahy do smysluplných skupin a nechat vyniknout komplexní strukturu a hierarchii neuronální reprezentace prostoru. Jedním z výmluvných příkladů je dvojitá disociace orientačních prostorových rámců na funkčně efektivní lokální a vzdálenou (alocentrickou) komponentu (Stuchlík et al., 2014; Stuchlík et al., 2013). Její demonstrace je založena na behaviorální úloze pro laboratorní potkany vyhýbat se místu v předem dané části kruhové arény. Po uplynutí doby nezbytné k osvojení si tohoto chování se celá aréna začne pozvolna otáčet. Subjekt pokračuje ve spontánním vyhýbáním se „fyzicky identickému“ sektoru, který se nyní pohybuje i s arénou. Nicméně, zároveň ale nevstupuje ani do místa, které odpovídá původní „prostorové poloze“ sektoru, když aparatura byla v klidu, a které je tedy definováno vzhledem ke vzdáleným orientačním stopám v laboratoři, jež přirozeně nerotují (Bahník and Stuchlík, 2015; Bures et al., 1998, 1997). Potkan tedy reflektuje jak lokální prostředí arény, které se neustále pozvolna otáčí, tak reaguje i na stabilní vzdálené, alocentrické prostředí laboratoře. V případě disociace řečových funkcí jde o anatomicky a fyziologicky oddělené procesy rozumění (Wernickeho oblast) a tvorby řeči (Brocovo centrum). Zde jde ale o prostorové chování, které je v obou případech kódováno strukturálně stejně – neurálními sítěmi hipokampu. Mechanismus disociace je v tomto případě zajištěn komplexností prostorového kódu. V rámci prostorové reprezentace lze identifikovat dvě mapy, které se za klidových podmínek překrývají a tvoří dojem jednoho celku. Při započaté rotaci se ale rozdělí, a zatímco ta, která reflektuje pozici potkana v alocentrickém rámci, tedy ve vztahu ke stabilnímu prostoru, 'stojí', druhá mapa, jež trasuje koordináty zvířete na lokálním, rotujícím výseku reality, rotuje s ním. Podstatné je, že obě reprezentace nemohou být aktivní současně, neboť každá kóduje jinou verzi okolní reality jako celek. Aby byla zachována schopnost okolní svět interpretovat oběma způsoby a ev. adekvátně reagovat na přicházející stimuly, subjekt mezi souvisejícími reprezentacemi často přepíná. Jestliže se blíží k trestanému sektoru definovanému vzhledem k místnosti, aktivuje preferenčně související alocentrickou mapu, a naopak (Kelemen and Fenton, 2010). To poukazuje nejen na funkčně nezávislé reprezentace různých aspektů prostředí, ale i okolnostmi podmíněnou hierarchii, která v danou chvíli upřednostní tu z nich, jež je dle aktuálních podmínek relevantnější.

Reaktivace hipokampových neurálních reprezentací.

Vedle kontinuálního zpracovávání sensorických informací a vyhodnocování aktuální polohy subjektu v prostředí, hipokampový systém za určitých okolností generuje aktivitu, která neodpovídá aktuální poloze, nýbrž vzorce populační aktivity odpovídající dříve navštíveným místům či teprve plánovaným lokacím. Hovoříme o aktivacích či reaktivacích hipokampových reprezentací či populačních vzorců. Ty mají více podob. Jde o procesy vázané na rozdílné vyvolávající prvky i na různé oscilační či behaviorální stavy. Některé následují související změny v sensorickém informačním toku, další jsou důsledkem vnitřní dynamiky síťové aktivity, jiné jsou generovány ve vztahu k nedávným zkušenostem a nastávají v periodách behaviorálního bdělého klidu či během spánku. V následující části se je pokusím zrekapitulovat a zasadit do kontextuálního rámce, vytyčeného souvisejícími vlastními pozorováními v předkládaných vědeckých pracích.

Přehrávání recentních vzpomínek v hipokampu

První a nejlépe prozkoumaným typem reaktivací neurálních reprezentací jsou procesy, jež považujeme za součást konsolidačních či rekonzolidací paměťových dějů. Jde o tzv. 'replays'-přehrávání nedávných behaviorálních zkušeností. Odehrávají se během tzv. 'sharp wave/ripple komplexů' (SWR), náhlých hrotnatých vln o nízké frekvenci, spojených s masivní populační depolarizací pyramidových buněk. Typicky je pozorujeme během behaviorálního klidu, či během spánku typu 'slow waves sleep', charakterizovaného pomalými delta frekvencemi s vysokou amplitudou (Buzsáki, 2015, 1986; Buzsáki et al., 1983). Ke zmíněným epizodám přehrávání nedávných zkušeností dochází v nejhojnější míře během behaviorálního klidu či spánku bezprostředně po získané zkušenosti. První pozorování tohoto druhu ukázalo zvýšenou aktivitu stejných neuronů místa, které byly aktivní během předchozího učení (Pavlidis and Winson, 1989). V případě place cells je během explorační prostředí jejich náhodná koaktivita, vzhledem k jejich sporadické a místně specifické aktivitě, velmi málo pravděpodobná. Poskytují tedy velmi vhodný materiál pro detekci reaktivace specifických vzorců koaktivity ve sledované populaci pyramidových neuronů nezávisle na tom, v jakém prostorovém kontextu se experimentální subjekt aktuálně nachází. V těchto a poté v mnoha dalších studiích se aktivace dříve naučeného vzorce chování projevila právě během 'sharp waves', často se objevivších, jakmile se laboratorní subjekt ještě v experimentální aparatuře zastaví, či poté co byl z bludiště vyjmut a přemístěn do klidového prostředí. V dalším studiu tohoto fenoménu, který považujeme tedy za jeden z případů reaktivace paměťové stopy, se ukázala existence mnohem komplexnější dynamiky uvnitř těchto epizod. Akční potenciály reaktivovaných buněk dané zkušeností ve skutečnosti nepálí současně, ale ve velmi

zhuštěných sekvencích, které jsou seřazené v časových vztazích, odpovídajících sekvenci jejich aktivity během inkriminovaného chování (Lee and Wilson, 2002; Nádasdy et al., 1999). Tyto sekvence mají směr jak dopředný, dle očekávání restituující danou zkušenost v jejím chronologickém sledu, tak i reverzní, kdy nejpozději aktivní buňka během fáze učení je reaktivována jako první a původně první neuron pak jako poslední (Diba and Buzsáki, 2007; Foster and Wilson, 2006). Ve vědecké komunitě existuje dlouhodobá diskuze, do jaké míry tyto sekvence, jak chronologické či reverzní představují retrospekci – tedy zpětné přehrávání, anebo prospektivní aktivitu, tedy plánování budoucího chování, zejména pokud tyto se tyto periody odehrávají ještě v experimentální aparatuře během přechodné imobility v průběhu experimentu (Dragoi and Tonegawa, 2011; Gillespie et al., 2021; Pfeiffer and Foster, 2013).

Velmi zajímavým atributem tohoto fenoménu je časová komprese reaktivované zkušenosti během SWR, která je variabilní, ale zpravidla nabývá mnohonásobného kompresního faktoru. Hipokampové SWR reaktivace poskytují celou škálu různých rychlostí přehrávání původně prožité sekvence neuronů místa. Experimentální data mají obvykle podobu akčních potenciálů buněk aktivních během lokomoce v jednodimenzionálním bludišti ve formě tzv. lineární či kruhové dráhy. Ta má podobu elevovaného mostu, mezi jehož konci se experimentální subjekt pohybuje. Toto zprostředkuje neměnnou sekvenci aktivace neuronů místa, jež jsou rozprostřené po navštívené trajektorii. Experimenty ukázaly, že obvyklá rychlost přehrávání takové zkušenosti je oproti reálnému času během chování zrychlená 10x až 20x (Buzsáki, 2015). Byť dosavadní znalosti naznačují, že jde spíše o konzolidační proces a nikoli o vědomé epizodické vzpomínání, fakt, že SWR reaktivovaný vzorec je časově komprimován odkazuje na podobný jev u lidské epizodické paměti. Psychologická pozorování na lidských subjektech ukazují též zrychlený charakter vybavení epizodických vzpomínek. Naopak, není obvyklé mentálně zrekonstruovat událost v původních časových vztazích.

Anticipatorní reaktivace

Plánování budoucích aktivit má zásadní význam pro optimální chování v komplexním prostředí. To na subjekt působí v mnoha rovinách, a často nabízí rozdílné alternativy budoucích kroků s různou mírou rizika, množství vynaložené energie a pravděpodobnosti biologicky relevantního zisku. Jejich pečlivé zvažování je tedy vysoce adaptivní. Plánování ve smyslu prostorového chování – např. jakou z více tras se vydat k cíli, je též svázáno s hipokampální aktivitou.

Anticipatorní kódování – a tedy reaktivace souvisejících mentálních schémat, lze v hippokampových neurálních sítích pozorovat v několika stavech, které jsou definovány pracovním módem celého systému. Jak již bylo výše popsáno, během bdění lze identifikovat jednak mód nepravidelných oscilací

LIA s občasnými výboji typu SWR komplexů, jednak stav, v němž dominuje theta a gamma rytmicitata. Během SWR, podobně jako tomu je u přehrávání recentních zkušeností ('replays'), lze pozorovat, především v situaci před iniciací nějaké behaviorální odpovědi, přehrávání 'zamýšlené' odpovědi ve zrychleném sledu. Má opět podobu reaktivace sekvencí neuronů místa odpovídající trasám v prostředí, které subjekt může vzápětí realizovat. Tuto aktivitu, která se dá označit za 'preplay' v některých klasických paradigmatech (typicky lineární dráha) lze obtížně odlišit od 'replay', neboť stereotypnost chování neumožní odlišit, zda se generovaný vzorec buněčné aktivity vztahuje k již absolvované události, nebo k jejímu plánovanému opakování (Diba and Buzsáki, 2007). Vhodnější podmínky pro analýzu jsou v procedurách, při nichž subjekt je nucen vyčkávat před vlastní behaviorální odpovědí, ev. před vstupem do prostředí, ve kterém dosud fyzicky nebyl (Dragoi and Tonegawa, 2011). V posledním případě, dosud vnímaným některými kolegy jako nedostatečně prokázaný, se zdá, že systém pro mapování nového prostředí využívá již předem definované vzorce kombinací pozičních neuronů, což by významně změnilo představy o 'otevřeném' kódu pro ukládání kognitivních reprezentací jak v případě mapování prostoru, tak i v abstraktnějším smyslu slova.

Formu anticipatorního kódování lze vypočítat též v systematické podobě během exploratorního chování. Fenomén theta precession (O'Keefe and Recce, 1993), spočívá v postupném předcházení preferované theta fáze při aktivitě pozičních neuronů. Neuron, do jehož receptivní zóny subjekt vstupuje je nejprve aktivní v pozdějších fázích theta cyklu, při průchodu skrze ni se tato fáze posouvá k časnějším hodnotám. Když subjekt zónu opouští, příslušná 'zbytková' aktivita se vyskytuje v časných fázích thety. Lze tedy spekulovat, že tímto způsobem je v každém theta cyklu obsažena poziční informace reflektující nejen aktuální stimulaci z prostředí ('přítomnost', centrální část theta vlny), ale i očekávanou bezprostřední budoucnost, a minulost. Časová segmentace theta cyklu je zprostředkována vazbou s gama rytmem, který takto theta vlnu dělí na několik (6-8) úseků. Napříč jimi se pak aktivuje celá sekvence v příslušném pořadí (Jensen and Lisman, 2005; Lisman and Buzsáki, 2008; Lisman and Jensen, 2013). I na této úrovni lze tedy hovořit o jisté formě anticipace, byť se patrně nejedná o doslovné 'přemostění' v čase, ale spíše o rozšíření přítomného na kontinuum, zahrnující minuvší i očekávaný prostorový stimulus. Výraznější reflexi plánovaných kroků lze pozorovat v testech s rozhodovacím prvkem (např. ve formě T bludiště či komplexnějších aparatur), kde se potkan musí rozhodovat mezi dvěma možnými odpověďmi (Johnson and Redish, 2007; Wang et al., 2020). Plánování dalších akcí subjektem může mít v těchto situacích podobu i pravidelného alternování mezi oběma možnostmi v po sobě jdoucích theta cyklech (Kay et al., 2020). Související procesy pak nejsou pouze doménou hipokampu, ale poslední práce ukazují jejich stopy i v neokortikálních oblastech prefrontální kůry (Robinson and Brandon, 2021; Tang et al., 2021).

Metodika

Tradiční podoba paralelní registrace většího množství jednotlivých neuronů *in vivo* je ve své tradiční formě založena na extracelulárním snímání jejich aktivity tenkými kovovými mikroelektrodami. Intracelulární přístup není z důvodu omezeného množství registrovatelných jednotek a nezbytnost fixace hlavy subjektu vhodný. Charakter studií place cells vyžaduje individuální rozlišení registrovaných akčních potenciálů, neboť znalost, která buňka je v daný okamžik aktivní, je pro dekódování nesené neurální informace nezbytná. Z tohoto důvodu se dlouhodobě používají složené elektrody, zpravidla ze čtyřech vodičů (wolfram, směs platiny a iridia, směs niklu a chromu) o průměru mezi 10 až 25 mikrometry, které jsou smotány do jediného svazku. Tato elektroda – tzv. tetroda, umožňuje klasifikovat registrované odezvy akčních potenciálů mezi okolními buňkami a poskytnout tak informaci o jejich individuální aktivitě (O’Keefe and Recce, 1993; Wilson and McNaughton, 1993). Je-li zavedena do bezprostřední blízkosti skupiny buněk tak, že na každý z vodičů lze zachytit extracelulární propagaci jejich akčních potenciálů, lze jednoduchým algoritmem identifikací principální komponenty, či v grafickém rozhraní manuálně, dle konstelace jejich amplitud jednotlivé odezvy přiřadit do skupin, odpovídajících s vysokou pravděpodobností aktivitě jednotlivých neuronů. Stejným mnohakanálovým principem lze data snímat pomocí tištěných vodičů na silikonovém nosiči, který nabízí volitelný design umístění elektrodových snímacích bodů (Csicsvari et al., 2003). Umožňuje tak registrovat aktivitu jak v klasickém ‘tetradovém’ uspořádání, tak např. zaznamenat profilovou nahrávku tkáně po celé délce nosiče od povrchových vrstev neokortexu až po např. thalamická jádra (Luo et al., 2020). Novější zobrazovací techniky umožňují sledovat aktivitu populací hipokampových neuronů pomocí rozličných strategií založených především na kalciových indikátorech (Dombeck et al., 2010; Ziv et al., 2013).

V předkládaných pracích je použita metodika registrace tetradami, proto její technické aspekty více popíši. Pro efektivní zaznamenání jednotkové aktivity je přirozeně nezbytné umístit mikroelektrodu do bezprostřední blízkosti sledovaných buněk. Běžně používaná tetroda po optimalizaci její citlivosti snížením přechodové impedance mezi kovem a tkání z přirozených ca. 700 na ca. 180 kOhmů galvanickým pokovením platinou či zlatem, má akční radius asi 50 mikrometrů. Související objem tkáně obsahuje až 100 pyramidových buněk (v CA1, u CA3 je to vlivem lepší hutoty méně) (Buzsáki, 2004), jejichž akční potenciály tkání propagují k elektrodě s dostatečnou amplitudou pro odlišení od šumu pozadí. Umístění do pyramidové vrstvy nelze efektivně provést během implantační operace, neboť během celkové anestezie se nelze účinně orientovat v dorsoventrální ose vzhledem k nedostupnosti fyziologických vzorců eeg, užívaných k identifikaci hloubky elektrod. Navíc, i kdyby se

hloubka podařila odhadnout správně, je pravděpodobné, že deformace tkáně vlivem zanoření tetrod během implantace by se vzápětí zkorigovala, a došlo by k posunu tkáně vůči elektrodě. Z těchto důvodů se typicky elektrody umísťují na nosičích, které umožňují jejich jemný vertikální posun v pooperační fázi. Proto se implantují nad cílovou strukturu, a během pooperační doby je aktivní konec elektrody plynule zanořován za elektroencefalografické kontroly až do místa určení, v našem případě do pyramidové vrstvy CA1 či CA3. Jako orientační signály slouží přítomnost a polarita ostrých vln (sharp waves), které představují masivní koordinovaný výboj značné části populace pyramidových neuronů, a jsou tak v lokálním eeg dobře patrné. Jejich polarita se navíc průchodem pyramidovou vrstvou CA1 obrací, což umožňuje citlivou navigaci při finálním umístění elektrod v této části cornu Ammonis. Většina z uvedených prací ale vychází z aktivity oblasti CA3, pro její rekurentní charakter, odrážející se v atraktorové dynamice její populační aktivity. Navigace do pyramidové vrstvy CA3 je obtížnější pro horší orientaci, která neumožňuje dle eeg signálu stanovit, zda se elektroda aktuálně nachází nad či pod vrstvou. Celková výtěžnost množství aktivních neuronů je u CA3 nižší vzhledem k menší hustotě buněčných těl a k charakteru jejího kódování, které je v porovnání s CA1 mnohem úspornější, což má za následek menší množství aktivních neuronů ve sledovaném prostředí.

Pro registraci co možná největšího množství hipokampových place cells byly použité implantáty o 15-ti či 16-ti nezávisle ovladatelných tetrodách. Referenční signál byl až na výjimky snímán z corpus callosum, pro jeho relativní blízkost hipokampu a pro fakt, že neobsahuje těla buněk, které by do nahrávky rušivě vstupovaly. Zbylé detaily behaviorálních procedur, vzorkování a filtrování elektrického signálu jsou k nalezení v příslušných manuskriptech.

Pro lepší čitelnost metodik předkládaných prací též krátce popíši koncepci analýzy jednotkových dat. Její jádro bylo napříč články s elektrofyziologickou tematikou založeno na dvou základních principech. Data z jednotlivých neuronů jsou organizována do tzv. populačních vektorů – vzorové populační vektory obsahují průměrné aktivity jednotlivých neuronů napříč celou populací pro každou poziční koordinátu ve sledovaných prostředích, získané během úvodních standardizačních seancí před vlastním provedením pokusu. Tím je dána očekávaná aktivita populace v kterémkoli místě sledovaných prostředí. Nahrávka z experimentální seance je pak rozdělena dle současně registrované theta aktivity na momentové populační vektory, které obsahují aktivitu stejných neuronů v individuálních časových oknech, definovaných délkou jednoho theta cyklu (asi 125 milisekund). Tím je dosaženo časového binování dat, umožňující popsat prchavou dynamiku evoluce paměťových vzorců v ca. 125 ms krocích. Standardním přístupem je korelační analýza populačních vektorů (Alme et al., 2014; Jezek et al., 2011). Aktivní reprezentace je zde pro každý theta cyklus dat identifikována dle velikosti korelačního koeficientu mezi momentovým populačním vektorem a příslušnými

vzorovými vektory z obou prostředí. Druhým přístupem (Kapl et al., 2022; Zitricky and Jezek, 2019) je pak kategorizace dat dle kritérií, založených na dekonstrukci populačních vektorů a identifikaci neuronů, jejichž aktivita je v dané koordinátě vysoce specifická pro každé z prostředí. Aktivita neuronů specifických např. pro prostředí 'A' a současná absence těch, které jsou specifické pro 'B' vede k identifikaci 'reprezentace A', a naopak. Současná přítomnost neuronů specifických pro obě prostředí v daném momentovém populačním vektoru – což je situace, která vzhledem k výlučnosti jejich aktivity by neměla nad rámec mizivé pravděpodobnosti nastávat – pak logicky vede k identifikaci vektoru s překryvem mezi reprezentacemi. Je zřejmé, že oba tyto přístupy uplatní svůj analytický potenciál jen za podmínek výrazné odlišnosti mezi sledovanými reprezentacemi obou prostředí, tedy při tzv. globálním remapování, nastíněném výše (Colgin et al., 2010; Leutgeb et al., 2005).

Komentáře a diskuze k předloženým pracím

Ústředním tématem prací, jež tvoří pomyslnou osu mého vědeckého působení je fyziologie aktivace paměťové stopy. Vybral jsem čtyři z nich, které rozvíjí toto téma a společně tvoří ideový celek. Každá z předložených prací popisuje nově objevený fyziologický jev, který aktivaci paměti v nějakém aspektu charakterizuje a do dosavadních poznatků výzkumu paměti a neurálního kódování v hipokampovém systému přináší nový pohled. Jezek et al. (2010) etablovala do té doby nepopsaný jev aktivace paměti mimo kontext učení (Out-of-Context Activation of Memory, OCAM) u zvířat a přinesla tak důležitou paralelu s lidskou epizodickou pamětí. Jezek et al. (2011) ukázala mikrostrukturu aktivace paměťového vzorce a odhalila 'kvantový' charakter její časové segmentace. Zitricky and Jezek (2019) popisuje objev 'přeexprese' paměťových vzorců (overexpression of neural memory patterns) jako možný mechanismus dominance právě aktivovaných paměťových stop v neurálních sítích. Kápl et al. (2022) přináší první důkazy schopnosti neurálních sítí aktivovat paměťové vzorce mimo jejich kontext u laboratorních modelů elektrofyziologickými metodami, a popisuje detaily transienčních překryvů mezi paměťovými stopami.

Publikace č. 1

Jezek K, Lee B, Kelemen E, McCarthy K, McEwen BS, Fenton AA.

Stress-induced out-of-context activation of memory

PLoS Biology, 2010. 8(12): E1000570-13. IF=14.4

Epizodická paměť je má v paměťové typologii jedinečné místo. Historicky jde o první formu paměti, u níž byl definován její strukturální základ v lidském mozku. Fenomén epizodické paměti spočívá v propojení několika vlastností, společně charakterizující tuto paměťovou formu. Jde o propojení informace o obsahu prožitku, a jeho umístění v čase a prostoru. Vzniká tedy asociace mezi několika informacemi, jejichž charakter je multimodální, a závisí tak na rozdílných procesních liniích. Navíc, samotná prožitková dimenze, tedy informace o tom 'co' bylo prožito, sestává z dalších subkomponent. Především je to vlastní faktický obsah, sémantická část, a dále minimálně související emoční rovina, jež celou epizodu podbarvuje. Epizodická paměť je součástí obecněji pojaté paměti deklarativní. Její obsahem jsou informace, jež lze deklarovat – sdělit – a v podstatné míře přenést mezi subjekty. Typický přenos je jednorázový, na rozdíl od jiných forem nedeklarativní paměti, které vyžadují inkrementální způsob učení.

Milníky vzniku konceptu epizodické paměti odkazují na linii klinických pozorování lidských subjektů po mozkových poškozeních, jejichž důsledkem vznikly izolované paměťové poruchy. Byla to především pozorování pacientů HM (Scoville and Milner, 1957) a KC (Rosenbaum et al., 2005; Tulving, 2002), která ukázala na hipokampus jako na strukturu, klíčovou pro jisté formy dlouhodobé paměti, později popsané jako deklarativní, resp. epizodickou a sémantickou. Je zajímavé, že přesný popis paměti, ve dvacátém století nazvané jako epizodická, poskytl ve svých spisech již sv. Augustin v závěru pozdní antiky (Augustine, 400)

Experimentální práce zkoumající různé aspekty epizodické paměti u člověka jsou přirozeně četné. Když ovšem vzneseme otázku po charakteru či samotné existenci tohoto typu paměti u zvířat, narazíme na názorové proudy, které se rozcházejí na několika klíčových aspektech. Pragmaticky orientované názorové křídlo odpověď hledá skrze zevní znaky epizody. Existuje u zvířat prokazatelná forma paměti sdružující tři základní komponenty epizodické paměti člověka, tedy faktický obsah události a její umístění v čase a prostoru?

Další proud se táže po existenci aspektů epizodické paměti, které k ní inherentně patří, přestože nejsou definovány zmíněnými vnějšími znaky rozpomenutí se na prožitou zkušenost. Jde o vlastnosti, jež jsou v této souvislosti považovány za samozřejmé a pozornosti mohou unikát. Tou nejobtížněji

uchopitelnou je vazba lidské epizodické paměti na vědomí. Epizodické rozpomínání se je vědomým aktem, který se v daném okamžiku vylučuje s jinými procesy, které vědomou složku pro svoji expresi vyžadují. Proto se vědomí často přirovnává k bodovému reflektoru, který lze zaměřit pouze na úzce vymezený výsek prožívání. Aktivaci jiných typů paměti, především nedeklarativního typu, naopak s vědomým prožíváním a přítomné reality či epizodických vzpomínek kombinovat lze, neboť na vědomou rovinu vázány nejsou (jako procedurální úlohy, podmíněné odpovědi, priming, habituace atd.). Je to dáno tím, že posledně zmíněné zaměstnávají jiné neuronální celky, jejichž aktivita nekonkuruje vědomým procesům. Proto lze provádět naučené dovednosti (jízda na kole, psaní na klávesnici), a současně se věnovat nesouvisející vědomé mentální činnosti. Epizodická paměť člověka je tedy svým charakterem vázána na vědomí a v této souvislosti nelze tento aspekt při hledání existence její formy u zvířat opomíjet. A zatímco výsledky prací prokazující schopnost laboratorních i jiných zvířat kombinovat informace o faktech, prostoru a čase ukazují, že informační fundament epizodické paměti zde přítomný je, zůstává nezodpovězena centrální otázka po vědomé složce. Je ale v možnostech experimentální vědy vůbec prokázat existenci vědomého znovuprožívání dřívější zkušenosti v nastíněném multidimenzionálním smyslu u zvířat? Vždyť i u lidí jsme o této rovině naší psyché přesvědčeni jen na základě vlastní zkušenosti, kterou přenášíme do interpretace chování lidských jedinců okolo nás. Studium neurofyziologických korelátů vědomí je, měřeno interpretační silou experimentálních dat, dosud stále blízko startovní čáry.

Další inherentní vlastností epizodické paměti je její kontextuální flexibilita. Z charakteru rozpomínání se na prožité epizody víme, že neurální systém umožňuje jejich vybavení nezávislé na kontextu, v němž byly zapsány. Je-li daná epizodická vzpomínka dostupná, lze ji účinně vybavit bez ohledu na prostředí, v němž se aktuálně nalézáme. Přirozeně, pokud se nacházíme v místě, jež se k dříve prožité epizodě váže, rozpomínání zpravidla bývá rychlejší a bohatší, preciznější ve vybavených detailech, ale podmínkou tato vazba není. Touto vlastností je zajištěna široká dostupnost vzpomínek, a tedy i jejich použitelnost v situacích, které jsou vzdálené místem, kontextem či obsahem situací jejich zápisu. Přestože mimo-kontextuální aktivovatelnost je z pohledu člověka – uživatele epizodické paměti, samozřejmá, jde o vlastnost, jež je velmi sporadicky zkoumána na laboratorních zvířecích modelech. Fakt, že paměť pro prostorové vztahy, navigace v prostoru a její různé strategie, je jednou z nejlépe prozkoumaných forem chování, ostře kontrastuje s absencí odpovědí na základní otázky směřující na schopnost a mechanismy vybavování si vzpomínek, které se odehrály v jiném kontextu, než je ten, v němž se subjekt v danou chvíli nachází. Protože přímé prokázání schopnosti aktivace kontextuální složky komplexní paměti v jiném prostorovém kontextu je u zvířat obtížně představitelné, předkládané experimenty tento problém řeší nepřímo využitím indikátorů aktivace, či průkazem přítomnosti cizího prostorového vzorce v evoluci populační aktivity hipokampových neurálních sítí.

Práce Jezek et al., 2010 je prvním popisem fenoménu aktivace vzpomínky nezávislé na kontextu jejího získání u laboratorního zvířecího modelu. Aktivace paměti mimo kontext je zde prokazována za využití jevu interhemisférického transferu lateralizované paměťové stopy. Lateralizovaná paměťová stopa vzniká za podmínek učení při dočasném funkčním vyřazení klíčových struktur v jedné z hemisfér. Toho je možno dosáhnout aplikací receptorových inhibitorů, blokátorů iontových kanálů, či iniciací šířící se deprese ve zvolené oblasti mozku (Bureš et al., 1988, 1974; Leao, 1944), která je klíčová pro efektivní zápis dané informace. Nejčastěji v publikovaných studiích jde o oblast hipokampu, bazálních ganglií či neokortexu. Důsledkem je stav, kdy při testování efektivnosti učení (zpravidla několik hodin, či den poté) se stejnou inaktivací je paměť vybavena obvykle standardně, zatímco při inaktivaci stejných struktur na straně opačné se zvíře chová téměř bez známek proběhlého učení (Bureš and Burešová, 1960; Lehr and Nachman, 1973). Jde o situaci, jež byla v době svého vzniku interpretována jako lateralizace engramu, ač nebylo experimentálně potvrzeno, jakou by onen engram měl mít fyziologickou podobu. V dnešním pohledu bychom spíše měli hovořit o tom, že exprese daného naučeného chování, ať je strukturálně vázáno kamkoliv, je kontrolováno jednou či druhou hemisférou. Na tomto půdorysu byl popsán robustní fenomén 'interhemisférického transferu' takto lateralizované paměťové stopy, jehož iniciace závisí na aktivaci původně lateralizovaného engramu za stavu, kdy obě hemisféry jsou intaktní (Bures and Buresova, 1960; Russell and Ochs, 1961). Transfer se projeví tak, že při inaktivaci v hemisféře, která byla intaktní během fáze učení, je laboratorní subjekt schopen vykázat naučenou informaci, byť během testování je intaktní pouze hemisféra (či její část), která byla během učení inaktivována (Burešová and Nadel, 1970; Kohn, 1967; Mayes and Cowey, 1973; Ray and Emley, 1964). To je v kategorickém kontrastu s kontrolním experimentem, u něž k transferu nedošlo, a kdy související subjekty při inaktivaci původně intaktní hemisféry si naučenou informaci vybavit nedokáží. Studie, které si kladly za cíl identifikovat spektrum stimulů, jež jsou v indukci interhemisférického transferu účinné, ukazují, že klíčovou procedurou je právě aktivace původně lateralizované paměti (Burešová and Nadel, 1970; Kohn, 1967; Mayes and Cowey, 1973). Té je možno docílit exponováním subjektu do kontextu původního učení, či prezentovat stimulus, který byl jeho výraznou součástí. Tyto četné práce věrohodně ukazují, že iniciátorem mezihemisférického přenosu je aktivace paměťové stopy. Jak bylo popsáno výše, dnešní pohled na reaktivaci paměti je mnohem bohatší, zejména o pohled skrze pozorování aktivity populací neuronů, kdy například známky spontánní reaktivity naučených populačních vzorců aktivity jsou normální a nedílnou součástí spánkových konsolidačních procesů. Přesto, srovnáme-li literaturu týkající se interhemisférického přenosu na jedné, a hipokampových či jiných reaktivací na straně druhé, dospějeme ke zjištění, že jako efektivní induktor interhemisférického přenosu slouží pouze reaktivace daného vzorce během bdělého stavu, zatímco reaktivace uložených vzorců aktivity během spánku či imobility, k nimž prokazatelně opakovaně

spontánně dochází, k indukci transferu nevedou. Pokud by tomu tak bylo, je nepravděpodobné, že by k lateralizaci engramu vůbec došlo, neboť by byl přenesen při prvních instancích jeho spánkové reaktive po zotavení inaktivovaných struktur. Ostatně, i exprese tzv. časných genů - immediate early genes (Guzowski et al., 1999; Kubik et al., 2007), je vázána na spíše na buněčnou aktivitu během explorativního chování a nereflektuje např. jinak mohutnou salvovou aktivitu napříč značnou částí populace hipokampových pyramidových buněk během NREM spánku či imobility.

V dnes již klasické literatuře prokázaná nezbytnost aktivace vzpomínky pro realizaci interhemisférického přenosu lateralizované paměti je v práci Jezek et al. (2010) využita jako indikátor proběhlé aktivace. Autoři se k této strategii uchýlili z důvodu, že toto uspořádání experimentu umožňuje ověřit aktivaci engramu bez podmínky ji v daném čase prokazovat. To, zda transfer proběhl či ne, lze pak testovat s časovým odstupem, tedy zpět v originálním kontextu klasickou cestou. Tímto způsobem lze tedy prokázat aktivaci paměťové stopy (jakkoli je tento proces v mozku realizován) aniž by bylo nutné ji behaviorálně v daný čas testovat (což je behaviorální formou v kontextu nesouvisejícím s kontextem učení obtížně prokazatelné).

Zkušeností, která se ukázala jako účinný stimul pro aktivaci paměťové stopy, byť se kontextuálně zcela liší od situace prvotního učení, byla procedura nuceného plavání 'forced swim task' (FST). Tento test či zkušenost se využívá jako prvek, navozující známky deprese u laboratorních zvířat, především ve smyslu bezvýchodnosti situace, či pro související fenomén naučené bezmocnosti. Úhelným elementem FST je vysoká míra stresu, zprostředkovaná pocíťovanou život ohrožující situací s nemožností úniku. Studie ukázala, že vlivem FST došlo k reorganizaci 24 hodin dříve formované paměťové stopy pro reakci v Y-bludišti (jak averzivní, tak apetitivně motivovanou), konkrétně k interhemisférickému přenosu její lateralizované formy, jež lze považovat za důsledek aktivace engramu mimo kontext jeho původního zápisu. Takové pozorování do té doby nebylo, dle informovanosti autorů, popsáno, a nově objevený fenomén byl nazván 'Out-of-Context Activation of Memory' (OCAM). Jeho hlavní význam autoři připisují faktu, že u zvířat schopnost aktivovat vzpomínky nezávisle na kontextu jejich získání do té doby nejen, že nebyla popsána, ale nebyla ani široce diskutována. Příkladám to především problému experimentální ověřitelnosti takové hypotézy u zvířat.

Reaktivace paměťové stopy formou vybavení paměti, tedy nikoli ve smyslu spontánních reaktivací neuronálních vzorců během spánku, imobility atd., je zpravidla následována periodou rekonzolidace, při níž se engram opět dočasně dostává do stavu nestability, a je ovlivnitelný různými promnesickými či amnesickými stimuly. S jistou mírou zjednodušení se dá rekonzolidace přirovnat k procesu konzolidace, jež nastává během desítek minut či max. několika hodin po zformování krátkodobé

paměťové stopy. Tato paralela se překvapivě týká i základních elementů související molekulární kaskády. Během rekonolidace se tedy otevírá okno plasticity, jejíž prostřednictvím lze reaktivovanou paměť doplnit o nové informace, či celkově ji upevnit ev. oslabit. Jestliže dojde k reaktivaci lateralizovaného engramu, prostřednictvím komisurálních spojení se informace spontánně rozšíří i na korespondující kontralaterální struktury, které jsou za podmínek intaktního mozku (nepřítomnost unilaterálního zásahu používaného pro lateralizaci učení – šířící se kortikální deprese, farmakologická inaktivace) navíc stimulovány skrze zevní stimuly související s reaktivační procedurou. Detaily tohoto procesu nejsou na buněčné či molekulární rovině prozkoumány, nicméně výsledkem přenosu je vytvoření paměťové stopy, jejíž stabilita či síla (měřená behaviorální odpovědí) výrazně převyšuje stabilitu, která by odpovídala učení zprostředkovanému pouze prezentací stimulů použitých při reaktivační proceduře. Dochází tedy k jakémusi překopírování engramu včetně jeho kvantitativních aspektů (robustnost). Dosavadní práce (Bures, 1988) ukázaly, že spektrum situací, při kterých k aktivaci paměti, indukující interhemisférický přenos dochází, je vázáno na kontext původního učení či jeho výrazné elementy. V kontrastu se zmíněnými způsoby aktivace engramu (vybavení paměti behaviorální manipulací) je třeba znovu zmínit fakt, že k jiným formám reaktivační dochází spontánně během imobility či spánku, nicméně tyto nevedou k fenoménu interhemisférického přenosu. Připustíme-li tedy, že interhemisférický přenos je specifickým důsledkem aktivace paměti, jež v příhodných podmínkách je realizována behaviorálně, pak tranfer představuje elegantní nástroj, umožňující prokázat proběhnuvší aktivaci vzpomínky, aniž by bylo zapotřebí v daném čase toto behaviorálně detekovat. Doplnujícím experimentem s aplikací elektrokonvulzivního šoku těsně po očekávané aktivaci během FST se podařilo interhemisférický transfer zablokovat, což přispívá k interpretaci jevu na půdorysu rekonolidčních dějů, které na reaktivaci paměti navazují (Przybyslawski and Sara, 1997).

Transfer byl v Jezek et al. (2010) prokázán za podmínek vysoké stresové situace, která byla navozena v kontextu zcela odlišném od původní situace, v níž byla lateralizovaná paměť zformována. Kontexty se lišily nejen prostorově, ale i identitou experimentátora, daní dobou a v souvisejících kontrolních experimentech i přítomností či nepřítomností stresoru. Pouze za podmínek vysoce stresové zátěže k fenoménu OCAM došlo. Jakým mechanismem tedy byla s nuceným plaváním nesouvisející vzpomínka aktivována? V tomto ohledu lze spíše spekulovat. Studie byla čistě behaviorální, proto lze fyziologické mechanistické pozadí dovozovat jen nepřímou na základě naměřených dat a souvisejících vědeckých poznatků. Epizoda nuceného plavání je pro subjekt závažnou situací, která vyžaduje okamžité účinné řešení. Při nemožnosti použití přirozených způsobů úniku neurální systém hledá eventuální řešení aktivací kontextuálně příbuzných, a posléze i vzdálenějších vzpomínek. Tímto způsobem by jednou z aktivovaných mohla být recentně zapsaná vzpomínka na behaviorální

proceduru z předchozího dne. Nesoulad mezi oběma kontexty a mezi charakterem aktuální situace a obsahem aktivované paměťové stopy by mohl navíc přispět k rozsahu rekonzolidčních změn, neboť ty jsou do značné míry vázány na nesoulad mezi predikovanou a aktuální situací.

Zajímavou skutečností je vazba OCAM na intaktní funkci hipokampu. Ukázalo se, že zatímco standardní vybavení paměťové stopy v kontextu původní aparatury (šlo o inkrementální averzivně podmíněné učení typu 'response learning' v Y bludišti) hipokampus nevyžaduje, oboustranné vyřazení hipokampuablokovalo aktivaci stejné paměti v jiném kontextu. Studie tak přinesla potentní model, který má s epizodickou pamětí společné vybavení vzpomínky nezávislé na kontextu, a závislost na hipokampových funkcích. Zároveň pokud jde o projekci tohoto fenoménu do lidské psychopatologie, lze spekulovat o jeho vztahu k posttraumatické stresové poruše. Jestliže se v podmínkách extrémní stresové zátěže z jakéhokoli důvodu vybavují nesouvisející vzpomínky, lze předpokládat, že rekonzolidčním procesem se mezi nimi a kontextem stresu formuje asociační vazba. Tento vzniklý vztah pak může napomáhat tomu, že vzpomínka na stresovou epizodu se vybavuje v nesouvisejících okamžicích během běžných životních situací a její výrazný emoční obsah tak opakovaně devastuje psychiku postiženého pacienta v dlouhodobém horizontu.

Publikace č. 2

Jezeck K, Henriksen Ej, Treves A, Moser EI, Moser MB.

Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus

Nature, 2011. Sep 28;478(7368):246-9. IF=35.2

Práce Jezeck et al., 2011 je studií zabývající se charakterem aktivace vzpomínek na úrovni neurálních sítí. Jde tedy o pohled na aktivaci paměťové stopy na zcela jiném ideovém i metodickém pozadí. Základní otázkou, k níž přináší odpovědi je povaha procesu vybavování uložených paměťových vzorců v neuronálních sítích hipokampu. Vybavení paměti, ať již formou rozpomenutí se u paměti deklarativního typu, či vybavení naučené reakce ve smyslu např. podmíněné odpovědi, je velmi volatilní proces, probíhající zpravidla na subsekundové úrovni po prezentaci vhodného stimulu. Jde o neodmyslitelnou část celé paměťové kaskády (učení/konzolidace/vybavení), finální krok, kterým paměť dochází naplnění svého biologického určení. Přes svoji centrální pozici je ale mechanismus vybavení paměti biologicky velmi nedostatečně prozkoumán. Je zde velmi robustní teoretický rámec aktivace uložených paměťových vzorců prostřednictvím výše popsaného mechanismu 'pattern completion'. Nicméně fyziologické experimentální studie jsou do dnešní doby stále sporadické. Jednou z hlavních příčin vidím právě v oné prchavosti, která detailní pozorování pomocí konvenčních procedur výrazně ztěžuje. Předkládaná práce je v tomto ohledu průlomová.

Specifickým objektem studie je dynamika posunu mezi vzorci aktivních neuronů v CA3 neurální síti hipokampu, reprezentujícími dvě různá, pro subjekt známá prostředí. Tyto vzorce aktivity lze považovat za fyziologický substrát prostorové paměti pro příslušná prostředí, jakkoli další komponenty související paměťové stopy jsou rozprostřeny v dalších zřetězených mozkových oblastech. Nicméně je zde několik relevantních důvodů, daných především vnější i vnitřní architekturou oblasti CA3, pro které lze uložené vzorce v této oblasti považovat za reprezentativní substrát prostorové paměti ve fyziologickém smyslu slova. Jednak je to nepostradatelnost funkčního hipokampu pro efektivní zápis a aktivaci deklarativních vzpomínek u člověka a prostorové paměti u zvířat. Předně je to pak autoasociativní zapojení v oblasti CA3, umožňující vyhodnocení podobnosti vstupní informace s již uloženými paměťovými vzorci.

Pro indukci změny prostorových reprezentací bylo nutné navrhnout proceduru, která by skokovitě a bez potřeby přímé manipulace experimentátora se subjektem změnila charakter informačních prostorových vstupů do hipokampového paměťového okruhu. Ve výsledku byl potkan familiarizován po dobu několika dnů se dvěma prostředími o stejném půdorysu, lišícími se konstelací zabudovaných světel. V mozku tak byly zformovány dvě nezávislé prostorové reprezentace souvisejících prostředí,

jež byly přímým objektem pozorování celé práce, a jejichž aktivace byla vázána na přítomnost světél v prostředí, k nimž se vztahovaly. Experiment pak probíhal v identické aréně, jež byla vybavena oběma sadami světél, mezi nimiž bylo lze přepínat, aniž by subjekt musel aparaturu opustit. Tímto způsobem se kontrolovaně skokovitě měnil informační tok do souvisejících paměťových struktur. Přepnutí sad světél, která byla jediným specifickým identifikátorem daného prostředí, lze tedy přirovnat k vznesení otázky po identitě okolního prostorového kontextu. Vzhledem k charakteru manipulace se smyslovými vjemy, kdy cílem bylo navození dojmu náhlého přesunu do jiného prostředí, byl celý protokol familiárně nazván 'teleportační procedurou' či 'teleportací'. Aktivita hipokampové CA3 sítě byla registrována svazkem zanořených elektrod tetradové konfigurace, umožňující specifikovat aktivitu jednotlivých neuronů. Zadáním analýzy bylo v co nejmenších časových intervalech dekódovat aktuální aktivní populační vzorec neuronů a tím identifikovat příslušnou reprezentaci. Toho bylo dosaženo korelační analýzou prostřednictvím srovnání teleportačních dat s předchozími nahrávkami populační aktivity ze statických prostředí, sloužícími jako zdrojové vzorové matrice. Jako přirozený časový rámec analýzy, který byl dostatečně krátký, aby zachytil rychlou kinetiku vývoje aktivity sítě a zároveň reflektoval fyziologickou fluktuaci jejích inhibičních a excitačních vlivů v čase, byla zvolena perioda theta oscilace, jež během exploračního chování subjektu v této a jiných oblastech mozku dominuje. Data byla proto rozdělena na momentální populační vektory o délce jedné theta periody, a tedy identita aktivního paměťového vzorce byla dekódována každých přibližně 125 milisekund.

Změna vstupní zrakové informace teleportační procedurou se v aktivitě CA3 sítě odrazila promptní změnou aktivního neuronálního vzorce, nejčastěji 200 – 300 milisekund po změně v konstelaci světelných identifikátorů. Překvapivě ale zpravidla nedošlo k jednorázovému posunu mezi reprezentacemi, neboť prvotní změna stavu sítě odrážející změnu v okolí subjektu byla následována několikerým přechodným návratem do stavu předchozího. Došlo tak k výrazné nestabilitě neuronální sítě, kdy tato po dobu až několika sekund mohla alternovat mezi reprezentacemi pro předchozí a aktuální prostředí, aby se aktivní populace nakonec stabilizovala v konfiguraci, odpovídající zevním podmínkám. Objevená dynamika aktivace paměťového vzorce svědčí o výrazné kompetici mezi informačními zdroji hipokampové oblasti, v tomto případě mezi proudem informace zrakové a ostatními, které vizuální změnou během teleportační procedury nebyly přímo zasaženy. Ať již za jejím projevem je jakýkoli mechanismus, data z okamžiků nestability se stala klíčovým materiálem pro další analýzu povahy aktivace paměťových vzorců. Předně se nám podařilo prokázat, že perioda theta oscilace je fyziologickou časovou jednotkou exprese uloženého vzorce. Opodstatnění tohoto tvrzení spočívá v pozorování, kdy kompletní přechod mezi reprezentacemi se uskutečňuje i mezi dvěma sousedními, theta cyklem definovanými populačními vektory, bez přechodné fáze. To vyplývá jednak

z přímé identifikace takových případů, jednak z faktu, že po identifikaci dělicí fáze cyklu, během níž je v síti maximální inhibice pyramidových neuronů, související binování poskytuje nejmenší entropii vyjádřené informace formou nejmenšího množství cyklů se smíšenými reprezentacemi.

Práce prokázala též princip pattern completion na časové bázi desítek milisekund. Do té doby byl tento jev v hipokampu studován ve škále mnoha minut, na základě zprůměrované aktivity napříč celým, zpravidla desetiminutovým behaviorálním pozorováním. Analýza proporce kategorizovaných populačních vektorů oproti těm, které nesplňovaly kritérium identity k jednomu z obou prostředí byla v experimentálních datech signifikantně nižší nežli v datech s náhodným rozložením akčních potenciálů jednotlivých neuronů populace. Dále, u těch populačních vektorů, které obsahovaly směs akčních potenciálů z buněk aktivních pouze v jednom a buněk pouze z druhého prostředí – vyjadřujících tedy jakýsi mix mezi oběma reprezentacemi – jejich smíšená koaktivita byla exprimována spíše v první části intervalu theta periody, nežli v druhé (poté co byl populační vektor v čase rozdělen na dvě poloviny). To prokazuje, že vyhodnocování neurální prostorové informace probíhá instantně v každém theta cyklu. Vstupní informace může za určitých okolností být konfliktního rázu – jako v případě náhlé změny ve vizuálním informačním toku, zatímco ostatní zdroje informací o kontextu a poloze subjektu v něm mohou být nezměněny – v takovém případě lze sledovat odpovídající nesourodou aktivitu v úvodní části theta cyklu, zatímco během dalších několika desítek milisekund v populaci dojde k pattern completion do vzorce, který je v daném cyklu zastoupen početnější populací či silnějšími synaptickými vazbami. S periodickým inhibičním vstupem je vyhodnocovací cyklus potlačen, a toto funkční časové okno se uzavírá. Po odeznění inhibice vyhodnocování vstupních informací začíná nanovo. Periodu theta cyklu tak můžeme vnímat jako jakési časové kvantum exprese paměťových vzorců v neuronálních sítích hipokampu, a vzhledem k přítomnosti theta oscilací napříč rozsáhlými oblastmi mozkové kůry, patrně i v mnoha dalších kortikálních sítích.

Tímto mechanismem, kdy vyhodnocovací proces informace o kontextu a jeho poloze v něm je strukturován do krátkých časových úseků okolo 125 milisekund, je podporována připravenost systému zpracovat náhlé podněty ze zevního prostředí, a to i rázu rozsáhlých změn. Může tak dojít k okamžitému posunu mezi aktivitou celých populací, nesoucích různé neurální reprezentace, a lze předpokládat, že tato změna může být následována adekvátní behaviorální odpovědí, žádají-li si to nově vnímané okolnosti. Z pohledu atraktorové dynamiky je procesní 'reset' periodickou inhibicí způsobem, jak snáze překonat pomyslnou energetickou bariéru mezi atraktorem původní reprezentace a reprezentace nové, v níž se subjekt např. procesem teleportace, či jiným mechanismem, ocitl. Narušuje se tak jakási setrvačnost ve vzorci aktivity neuronové sítě, daná reverberací neuronální aktivity, zprostředkované posílenými vazbami v její autoasociativní

architektuře. Při globální inhibici sítě je aktivita potlačena a reverberační mechanismus udržování daného vzorce tak utlumen, čímž se v novém cyklu může efektivně uplatnit vzorec jiný.

Publikace č. 3

Zitricky F, Jezek K.

Retrieval of spatial representation on network level in hippocampal CA3 accompanied by overexpression and mixture of stored network patterns

Scientific Reports, 2019. Aug 8;9(1):11512. IF=4.0

Práce Zitricky a Jezek (2019) navazuje na Jezek et al. (2011) a rozvádí do té doby neprozkoumanou kinetiku aktivace paměťového vzorce v neuronové síti hipokampu na časové škále theta cyklu a kratší. Zatímco Jezek et al. (2011) ukázali, že proces vyhodnocování informací o prostorových vztazích je segregován do úseků odpovídajících theta cyklům, jež tak tvoří periodicky se opakující časový rámec, umožňující instantní vyhodnocení a změnu v populačních vzorcích nesoucích paměťové a ev. jiné funkce, studie z r. 2019 se přímo zaměřuje na fenomén aktivace prostorové reprezentace, hledajíc zákonitosti uvnitř těchto časových kvant, které změnu paměťových vzorců umožňují či doprovázejí. Základní otázkou bylo, zda se čerstvě aktivovaný vzorec aktivity liší ve svém informačním obsahu od populačního vektoru reflektující stabilní okolnosti. Dále pak jsme se pokusili uchopit do té doby necharakterizovaný jev populačních vektorů obsahujících znaky smíšené aktivity obou paměťových vzorců.

Studie využila 'teleportační paradigma' navržené v Jezek et al. (2011) a jako klíčová sada dat byly analyzovány několikasekundové úseky po teleportačních událostech, během nichž docházelo k nestabilitě neuronové sítě, způsobené kompeticí mezi původní a aktivovanou neurální reprezentací. Tento materiál tak poskytl dostatečné množství populačních vektorů (v theta časovém rozlišení), kategorizovaných jako reprezentace korektní – tedy ta, která se aktivovala na základě teleportace a odpovídala aktuálnímu kontextu, a inkorektní – reprezentace, odpovídající kontextu před teleportací. Nejprve byl nalezen výrazný nárůst v obecné aktivitě neurální sítě (až na 160 %) krátce po teleportační události, nejen ve smyslu počtu akčních potenciálů, ale též v množství aktivních buněk. Po provedené kategorizaci individuálních populačních vektorů se podařilo prokázat, že nárůst v množství signalizujících buněk je nesen nově aktivovaným paměťovým vzorcem (korektní populační vektor), zatímco původně aktivní vzorec (po teleportaci inkorektní populační vektor) vyšší počet aktivních neuronů neobsahuje. V navazující analýze jsme objevili, že zatímco tento nárůst logicky posiluje kontextuální informaci nesenou populačním kódem, tak z pohledu pozičního kódování na půdorysu daného kontextu je přesnost v nově aktivovaném paměťovém vzorci degradována. Je to dáno tím, že detekovaná excesivní aktivita v populačním vzorci přichází především od neuronů, v jejichž receptivní zóně se subjekt v daný okamžik nachází na periférii, a jejichž pravděpodobnost signalizace je za stabilních okolností relativně nízká (byť patrně nikoli nulová). Jinými slovy, centra

receptivních zón ('firing fields') neuronů, neočekávaně aktivovaných ve spojitosti s aktivací paměťového vzorce, jsou vzdálenější od aktuální pozice subjektu v prostředí.

Skutečnost, že existují časové úseky definované dle theta periody, kdy populační vektor obsahuje smíšené reprezentace vyplýval již z předchozí studie Jezek et al. (2011), ale ta se jejich detailnějším popisem nezabývala. Zkoumána byla především otázka, zda jsou obě reprezentace, vyskytující se společně v rámci jediného theta segregovány na jemnější časové škále. Z přirozených rychlých mozkových rytmů připadaly v úvahu gamma oscilace (25-150 Hz), které jsou v hipokampovém eeg superponovány na theta aktivitu. Vzhledem k tomu, že gamma aktivita též vnáší do aktivity sítě opakující se úseky inhibice a má tak potenciál organizovat v čase aktivitu principálních neuronů, očekávali jsme zřetelný útlum v koaktivitě mezi oběma reprezentacemi v případě, že by jejich exprese byla strukturována do nepřekrývajících se časových oken. Výsledky ukázaly, že k takové segregaci (alespoň ve výrazné míře) nedochází, neboť latence mezi akčními potenciály buněk příslušejícími do odlišných populačních vzorců (a tedy různých prostorových reprezentací) byly srovnatelné s latencemi mezi vzruchy neuronů ze vzorce jednoho. To naznačuje, že během procesu, kdy dochází k aktivaci uloženého vzorce aktivity a ke kompetici s dosud exprimovaným vzorcem, jenž má nahradit, se oba mohou transientně vyskytovat v několika-milisekundových časových oknech současně, a tedy fakticky překrývat. Tento objev ukazuje, že atraktorová dynamika exprese reprezentací v hipokampovém systému neplatí absolutně, a že za vhodné konstelace informačních vstupů, jež do neuronové sítě přivádějí konfliktní informaci, se paralelně aktivují vzorce či alespoň jejich elementy, od nichž by za standartních okolností koaktivita očekávána nebyla. Ko-exprese nezávislých paměťových vzorců v intervalu do přibližně 20ti milisekund spadá do efektivního rozmezí plasticity závislé na časování akčních potenciálů (Spike-timing-dependent-plasticity – STDP) (Bi and Poo, 1998; Debanne et al., 1994; Markram et al., 1997), což může iniciovat asociační propojení mezi takto se překrývajícími engramy mechanismem LTP. Lze tedy spekulovat o tom, že následné synaptické provázání mezi oběma reprezentacemi nastane v koordinátách odpovídajících koexpresi příslušných částí obou map a v důsledku této vazby bude přechod mezi reprezentacemi v příslušném místě prostředí usnadněn. Pokud by tento proces byl rozsáhlejšího charakteru, teoreticky lze uvažovat o kolapsu obou nezávislých atraktorových stavů a ustavení jediné globální mapy pro obě prostředí.

Jako resumé studie lze konstatovat, že byl objeven dosud nepopsaný jev hyperexprese paměťového vzorce. Ta nastává během aktivace příslušného engramu a je velmi transienční povahy. Jeho fyziologický význam dle současného pohledu na problematiku přechodu mezi aktivitou populací kódujících prostorovou kontextuální informaci, patrně spočívá v tom, že hyperexprese umožňuje nově aktivovanému vzorci se prosadit v kompetici se vzorcem předchozím, a tak rychleji dominovat

aktivitě sítě. Tento mechanismus patrně výrazně zkracuje reakční dobu sítě na vnější stimuly, na úkor setrvačnosti systému dané reverberační architekturou a dalšími informačními proudy, jejichž změna nemusí být danou situací podporována. Rychlá reakční doba, již jsme identifikovali v jistém smyslu ve 'virtuální' situaci teleportačního testu za laboratorních podmínek, se ale zdá být adaptivní i v podmínkách přirozených. Kategorické posuny v populační aktivitě například zákonitě nastávají při přechodech mezi spánkem a bděním, schopnost reorientace je nezbytná při korekci integrátoru dráhy, jež je zatížen kumulativní chybou a je nutné jej čas od času resetovat allocentrickou navigací atp. Transientní překryvy mezi nezávislými reprezentacemi obou prostředí mohou být zdrojem jejich asociačního propojení mechanismem synaptické plasticity (např. STDP), což může vést k redukci jejich ortogonalit a usnadnění přechodu mezi nimi.

Publikace č. 4

Kápl S, Tichanek F, Zitrický F, Jezek K.

Context-independent expression of spatial code in hippocampus

Scientific Reports, 2022. 12 (1): 20711. IF=5.0

Poslední předkládanou studií, která s předchozími tvoří tematický celek je Kápl et al. (2022). Jezek et al. (2010) vytvořila behaviorálními metodikami model aktivace paměti nezávislé na kontextu, která v důležitých parametrech – kontextuální nezávislost, klíčová role hipokampu – představuje paralelu lidské epizodické paměti. Nicméně charakter průkazu aktivace paměti v Jezek et al. (2010) je nepřímý, a přestože odkazuje na klasické paradigma interhemisférického přenosu lateralizované paměti, dnešní optikou je obtížné je mechanisticky uchopit. Na druhou stranu, současné možnosti registrace velkého množství neuronů během chování laboratorních zvířat umožňují, jak bylo naznačeno výše, pozorovat koreláty paměťových pochodů formou aktivity neuronálních populací přímo v mozkové tkáni během provádění paměťových testů. Východisko Kápl et al. (2022) tedy reflektuje tyto možnosti a vznáší hypotézu, že neuronální síť hipokampu umožňují aktivaci uložené neurální reprezentace prostoru, již považujeme za fyziologický korelát prostorové paměti, mimo kontext, který kóduje. Jde tedy o pokus prokázat fenomén OCAM z Jezek et al. (2010) fyziologickými prostředky přímo analýzou buněčné aktivity hipokampu. Kritéria průkazu aktivace paměťového vzorce v pohledu reflektující realie epizodické paměti z mého pohledu vyžadují, aby k aktivaci došlo za bdělého stavu během lokomoce, tedy za procesního stavu doprovázeného theta oscilací. Připomeňme, během stavů bez theta aktivity, jako je bdělá imobilita či NREM spánek, v systému dochází k pravidelným spontánním reaktivacím recentních prožitků, které jsou ale považovány za součást procesů spojených s upevňováním paměti, tedy s konzolidací, ev. rekonzolidací paměťových stop. Protože k nim dochází i během spánku, lze předpokládat, že nebudou vázány na vědomou činnost (jakkoli je diskutabilní uchopit otázku vědomí u laboratorních zvířat), s níž je naopak spjata aktivace epizodických vzpomínek. Tyto reaktivace též navíc nevedou k interhemisférickému transferu, a obecně jejich charakter a fyziologické důsledky jsou jiné než epizodické vzpomínání. Vzhledem k tomu, že lokomoce je v hipokampovém systému doprovázena výraznou theta aktivitou, jejíž výskyt dále koreluje s různými formami exploračního chování, průkaz aktivace paměťového vzorce během theta oscilačního stavu by tedy splňoval konzervativní podmínku, odkazující na schopnost epizodického vzpomínání za různých oscilačních stavů mozku, mimo jiné i během explorační fyzické aktivity, jak lze u lidské epizodické paměti doložit. Dalším faktorem zprostředkujícím paralelu zkoumaného jevu nekontextuální aktivace paměťových vzorců s epizodickou pamětí je vazba na nedávnou zkušenost. Předmětem lidské epizodické paměti jsou

prožité události bez většího časového ohraničení, a dle schopností daného jedince lze vzpomínat na události více či méně vzdálené v čase. Zároveň ale vzpomínky na události, jež se odehrály před krátkou dobou a zejména byly-li něčím výjimečné, se vrací do vědomí jako spontánní epizodické reaktivity častěji. V předchozích studiích (Jezek et al., 2011; Posani et al., 2017) jsme registrovali velmi sporadický výskyt spontánních posunů populačního kontextuálního vzorce mezi přítomným a alternativním kontextem. K nim docházelo minuty až desítky minut po poslední provedené teleportační události a je tedy nepravděpodobné, že by byly indukovány přetrvávajícím konfliktem mezi informačními vstupy do hipokampu. Představuje-li tento fenomén paralelu epizodickému vzpomínání na události, jež se odehrály v jiném kontextu, bylo by lze očekávat, že četnost jeho výskytu bude vázána na související událost v nedávné minulosti. Tuto hypotézu jsme testovali v Kápl et al. (2022) a prokázali, že opakovaná zkušenost teleportace vedla k nárůstu spontánních posunů v populačním kódu z reprezentace pro aktuální prostředí do reprezentace kontextu předchozího. Jejich frekvence navíc v průběhu desetiminutové expozice opakovaně graduálně klesala. To je důležitý detail, odkazující k pravděpodobné reflexi předchozí zkušenosti spíše nežli k synaptickému provázání obou reprezentací.

Dalším důležitým pozorováním je výskyt událostí, ve kterých se reprezentace pro přítomný a nepřítomný kontext spolu-vyskytuje v rámci jediného theta cyklu. Zde se podařilo prokázat, že na mikro-časové úrovni jsou obě reprezentace segregovány, a tedy jejich zdánlivá koaktivace je při detailním pohledu dále organizována. Aktivita spojená s přítomným kontextem se v rámci daného theta cyklu vyskytovala v časnějších fázích nežli aktivita buněk specifických pro kontext alternativní.

Tato pozorování odhalují dosud neznámé mechanismy aktivace neurálních reprezentací mimo kontext, který kódují. Svým charakterem by mohly být vývojovými předstupni lidské epizodické paměti u zvířat. Jako takové pak mohou poskytovat chybějící model, jak studovat mechanismy epizodické paměti a jejich lidských patologií i na úrovni neurálních sítí.

Závěrečné shrnutí

Předložené práce poskytují vhled do mechanismů dosud experimentálně neuchopeného tématu dynamiky aktivace vzpomínek. Na úrovni neurálních sítí hipokampu se společně s kolegy podařilo popsat dynamiku aktivace uložených populačních vzorců neurální aktivity, které jsou považovány za fyziologický substrát prostorové paměti. Charakteristika byla provedena ve vysokém časovém rozlišení na škále od jednotek až po stovky milisekund. Podařilo se identifikovat časové kvantum exprese paměťového vzorce, jež má formu periody lokální theta oscilace, během níž dochází k uvolnění inhibičního vlivu na pyramidové neurony hipokampové sítě, a vzniká tak krátké časové okno pro vyhodnocení vstupních informací (Jezek et al., 2011). Takto vyhodnocený paměťový stav se poté vlivem nastoupivší inhibice resetuje a v následující theta vlně se celý cyklus opakuje. To systému umožňuje během několika desítek milisekund uplatnit mechanismus pattern completion k aktivaci toho paměťového vzorce, který nejvíce koreluje se vstupními informacemi. Zároveň následným periodickým resetem omezuje setrvačnost a stabilitu jeho exprese, a tak patrně umožňuje flexibilně reagovat na eventuální změnu ve vstupní informaci aktivací vzorce jiného. V navazujících experimentech jsme objevili nový mechanismus, který pravděpodobně usnadňuje nově aktivované paměťové stopě se prosadit v neuronové síti vůči do té doby aktivnímu stavu (Zitricky and Jezek, 2019). Jde o přechodnou 'hyperexpresi' nově aktivovaného populačního vzorce, kdy za cenu méně přesného kódování se aktivuje jeho rozsáhlejší část, což mu patrně umožní v neuronové síti dominovat a stabilizovat se. Charakter tohoto jevu ('Overexpression of activated memory pattern') by tak mohl usnadňovat efektivní přechod mezi dvěma paměťovými stavy. Dále jsme identifikovali transientní stavy překryvu mezi nezávislými reprezentacemi, k nimž dochází jednak během výše popsané aktivace paměťového stavu, jednak i spontánně v reflexi předchozí zkušenosti. V obou těchto případech se do té doby nezávislé neurální reprezentace dostávají do výrazné časové blízkosti, neboť jsou aktivní během ca. 125 ms časového okna, odpovídajícímu jedinému theta cyklu (Kapl et al., 2022; Zitricky and Jezek, 2019). Tato ko-exprese se pohybuje v latencích, identifikovaných jako nezbytné pro tvorbu nových synaptických vazeb, a tedy existence těchto překryvů může být iniciačním elementem tvorby asociací mezi nezávislými reprezentacemi. Kognitivnímu systému tak může poskytovat potenciál pro asociaci do té doby nesouvisejících stimulů. Konečně, prokázali jsme jak behaviorálně (Jezek et al., 2010, 2002), tak elektrofyziologicky (Kapl et al., 2022), schopnost hipokampu laboratorních zvířat aktivovat vzpomínky nezávisle na kontextu jejich získání a tak charakterizovali fyziologický základ tohoto, dosud nestudovaného, aspektu lidské epizodické paměti.

Seznam prací autora

Jedlicka J, Tuma Z, Razak K, Kunc R, Kala A, Proskauer Pena S, Lerchner T, Jezek K, Kuncova J. Impact of Aging on Mitochondrial Respiration in Various Organs.
(2022) **Physiological Research**, 71 (Suppl. 2): v tisku, <https://doi.org/10.33549/physiolres.934995>

Kapl, S., Tichanek, F., Zitricky, F., Jezek, K.
Context-independent expression of spatial code in hippocampus
(2022) **Scientific Reports**, 12 (1), art. no. 20711.

Kavkova, M., Zikmund, T., Kala, A., Salplachta, J., Proskauer Pena, S.L., Kaiser, J., Jezek, K.
Contrast enhanced X-ray computed tomography imaging of amyloid plaques in Alzheimer disease rat model on lab based micro CT system
(2021) **Scientific Reports**, 11 (1), art. no. 5999.

Proskauer Pena, S.L., Mallouppas, K., Oliveira, A.M.G., Zitricky, F., Nataraj, A., Jezek, K.
Early spatial memory impairment in a double transgenic model of alzheimer's disease TgF-344 AD
(2021) **Brain Sciences**, 11 (10), art. no. 1300.

Zitricky, F., Jezek, K.
Retrieval of spatial representation on network level in hippocampal CA3 accompanied by overexpression and mixture of stored network patterns
(2019) **Scientific Reports**, 9 (1), art. no. 11512.

Mark, S., Romani, S., Jezek, K., Tsodyks, M.
Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus: A model based on short-term synaptic plasticity
(2017) **Hippocampus**, 27 (9), pp. 959-970.

Posani, L., Cocco, S., Jezek, K., Monasson, R.
Functional connectivity models for decoding of spatial representations from hippocampal CA1 recordings
(2017) **Journal of Computational Neuroscience**, 43 (1), pp. 17-33.

Alme, C.B., Miao, C., Jezek, K., Treves, A., Moser, E.I., Moser, M.-B.
Place cells in the hippocampus: Eleven maps for eleven rooms
(2014) **Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America**, 111 (52), pp. 18428-18435.

Rose, T., Schoenenberger, P., Jezek, K., Oertner, T.G.
Developmental Refinement of Vesicle Cycling at Schaffer Collateral Synapses
(2013) **Neuron**, 77 (6), pp. 1109-1121.

Stella, F., Cerasti, E., Si, B., Jezek, K., Treves, A.
Self-organization of multiple spatial and context memories in the hippocampus
(2012) **Neuroscience and Biobehavioral Reviews**, 36 (7), pp. 1609-1625.

Jezek, K., Henriksen, E.J., Treves, A., Moser, E.I., Moser, M.-B.
Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus
(2011) **Nature**, 478 (7368), pp. 246-249.

- Jezek, K., Lee, B.B., Kelemen, E., McCarthy, K.M., McEwen, B.S., Fenton, A.A.
Stress-induced Out-of-context activation of memory
(2010) **PLoS Biology**, 8 (12), art. no. e1000570.
- Colgin, L.L., Leutgeb, S., Jezek, K., Leutgeb, J.K., Moser, E.I., McNaughton, B.L., Moser, M.-B.
Attractor-map versus autoassociation based attractor dynamics in the hippocampal network
(2010) **Journal of Neurophysiology**, 104 (1), pp. 35-50.
- Vafaei, A.A., Jezek, K., Bures, J., Fenton, A.A., Rashidy-Pour, A.
Post-training reversible inactivation of the rat's basolateral amygdala interferes with hippocampus-dependent place avoidance memory in a time-dependent manner
(2007) **Neurobiology of Learning and Memory**, 88 (1), pp. 87-93.
- Jezek, K., Fenton, A.
Activation of memory by stress in rats
(2004) **Homeostasis in Health and Disease**, 43 (2), p. 104.
- Jezek, K., Schulz, D., De Souza Silva, M.A., Müller, H.-W., Huston, J.P., Hasenöhrl, R.U.
Effects of chronic intraventricular infusion of heparin glycosaminoglycan on learning and brain acetylcholine parameters in aged rats
(2003) **Behavioural Brain Research**, 147 (1-2), pp. 115-123.
- Schulz, D., Huston, J.P., Jezek, K., Haas, H.L., Roth-Härer, A., Selbach, O., Luhmann, H.J.
Water maze performance, exploratory activity, inhibitory avoidance and hippocampal plasticity in aged superior and inferior learners
(2002) **European Journal of Neuroscience**, 16 (11), pp. 2175-2185.
- De Souza Silva, M.A., Jezek, K., Weth, K., Müller, H.W., Huston, J.P., Brandao, M.L., Hasenöhrl, R.U.
Facilitation of learning and modulation of frontal cortex acetylcholine by ventral pallidal injection of heparin glucosaminoglycan
(2002) **Neuroscience**, 113 (3), pp. 529-535.
- Jezek, K., Wesierska, M., Fenton, A.A.
Hippocampus-dependent retrieval and hippocampus-independent extinction of place avoidance navigation, and stress-induced out-of-context activation of a memory revealed by reversible lesion experiments in rats
(2002) **Physiological Research**, 51 (SUPPL. 1), pp. S35-S47.
- Barcal, J., Ježek, K., Vožeh, F., Záhlava, J., Žalud, V.
Hippocampal activity in the cerebellar degeneration model
(2000) **Homeostasis in Health and Disease**, 40 (3-4), pp. 126-127.
- Ježek, K., Brožek, G.
Influence of nitric oxide - Synthase inhibition on learning and retrieval in Morris water maze
(1999) **Homeostasis in Health and Disease**, 39 (3-4), pp. 119-120.
- Ludvíková, M., Jezek, K., Fakan, F., Pavlovský, M.
Multiple lymphomatous polyposis of the gastrointestinal tract [Mnohotná lymfomatózní polypóza gastrointestinálního traktu.]
(1997) **Československá patologie**, 33 (4), pp. 123-126.

Literatura

- Abeles, M., 1991. *Corticonics: Neural Circuits of the Cerebral Cortex*, 1st ed. Cambridge University Press. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511574566>
- Agnihotri, N.T., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., Kentros, C., 2004. The long-term stability of new hippocampal place fields requires new protein synthesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 101, 3656–3661. <https://doi.org/10.1073/pnas.0400385101>
- Akrami, A., Liu, Y., Treves, A., Jagadeesh, B., 2009. Converging Neuronal Activity in Inferior Temporal Cortex during the Classification of Morphed Stimuli. *Cerebral Cortex* 19, 760–776. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhn125>
- Alme, C.B., Miao, C., Jezek, K., Treves, A., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2014. Place cells in the hippocampus: eleven maps for eleven rooms. *Proc Natl Acad Sci U S A* 111, 18428–18435. <https://doi.org/10.1073/pnas.1421056111>
- Amalric, M., Dehaene, S., 2017. Cortical circuits for mathematical knowledge: evidence for a major subdivision within the brain's semantic networks. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 373, 20160515. <https://doi.org/10.1098/rstb.2016.0515>
- Amaral, D.G., 1978. A Golgi study of cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat. *J Comp Neurol* 182, 851–914. <https://doi.org/10.1002/cne.901820508>
- Andersen, P. (Ed.), 2007. *The hippocampus book*. Oxford University Press, Oxford ; New York.
- Augustine, 400AD. *Confessions*, First edition. ed. The Modern Library, New York.
- Bahník, Š., Stuchlík, A., 2015. Temporal and spatial strategies in an active place avoidance task on Carousel: a study of effects of stability of arena rotation speed in rats. *PeerJ* 3, e1257. <https://doi.org/10.7717/peerj.1257>
- Barry, C., Ginzberg, L.L., O'Keefe, J., Burgess, N., 2012. Grid cell firing patterns signal environmental novelty by expansion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109, 17687–17692. <https://doi.org/10.1073/pnas.1209918109>
- Bi, G.Q., Poo, M.M., 1998. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci* 18, 10464–10472.
- Blackstad, T.W., 1956. Commissural connections of the hippocampal region in the rat, with special reference to their mode of termination. *J Comp Neurol* 105, 417–537. <https://doi.org/10.1002/cne.901050305>
- Bliss, T.V., Lomo, T., 1973. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 232, 331–356. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1973.sp010273>
- Braitenberg, V., Schutz, A., 2013. *Anatomy of the Cortex: Statistics and Geometry*. Springer Berlin / Heidelberg, Berlin, Heidelberg.
- Brandon, M.P., Bogaard, A.R., Libby, C.P., Connerney, M.A., Gupta, K., Hasselmo, M.E., 2011. Reduction of Theta Rhythm Dissociates Grid Cell Spatial Periodicity from Directional Tuning. *Science* 332, 595–599. <https://doi.org/10.1126/science.1201652>
- Brandon, M.P., Koenig, J., Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., 2014. New and Distinct Hippocampal Place Codes Are Generated in a New Environment during Septal Inactivation. *Neuron* 82, 789–796. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2014.04.013>
- Bures, J., 1988. *Brain and behavior : paradigms for research in neural mechanisms*. Chichester ; New York : Wiley ; Prague : Published in co-edition with Academia.

- Bureš, J., Burešová, O., 1960. The use of Leao's spreading cortical depression in research on conditioned reflexes. *EEG Clin Neurophysiol Suppl* 13, 359–376.
- Bures, J., Buresova, O., 1960. The use of Leao's spreading depression in the study of interhemispheric transfer of memory traces. *J Comp Physiol Psychol* 53, 558–563.
- Bureš, J., Burešová, O., Křivánek, J., 1988. *Brain and Behaviour: Paradigms for Research in Neural Mechanisms*. Wiley.
- Bureš, J., Burešová, O., Křivánek, J., 1974. The Mechanism and Applications of Leão's Spreading Depression of Electroencephalographic Activity. *Academia*, t. [ST 5].
- Bures, J., Fenton, A.A., Kaminsky, Y. u, Wesierska, M., Zahalka, A., 1998. Rodent navigation after dissociation of the allocentric and idiothetic representations of space. *Neuropharmacology* 37, 689–699. [https://doi.org/10.1016/s0028-3908\(98\)00031-8](https://doi.org/10.1016/s0028-3908(98)00031-8)
- Bures, J., Fenton, A.A., Kaminsky, Y., Rossier, J., Sacchetti, B., Zinyuk, L., 1997. Dissociation of exteroceptive and idiothetic orientation cues: effect on hippocampal place cells and place navigation. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 352, 1515–1524. <https://doi.org/10.1098/rstb.1997.0138>
- Burešová, O., Nadel, L., 1970. Interhemispheric transfer in the rat. *Physiology & Behavior* 5, 849–853. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(70\)90170-8](https://doi.org/10.1016/0031-9384(70)90170-8)
- Buzsáki, G., 2015. Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 25, 1073–1188. <https://doi.org/10.1002/hipo.22488>
- Buzsáki, G., 2004. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 7, 446–451. <https://doi.org/10.1038/nn1233>
- Buzsáki, G., 1986. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res* 398, 242–252. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)91483-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)91483-6)
- Buzsáki, G., Czopf, J., Kondákor, I., Kellényi, L., 1986. Laminar distribution of hippocampal rhythmic slow activity (RSA) in the behaving rat: Current-source density analysis, effects of urethane and atropine. *Brain Research* 365, 125–137. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(86\)90729-8](https://doi.org/10.1016/0006-8993(86)90729-8)
- Buzsáki, G., Leung, L.W., Vanderwolf, C.H., 1983. Cellular bases of hippocampal EEG in the behaving rat. *Brain Res* 287, 139–171. [https://doi.org/10.1016/0165-0173\(83\)90037-1](https://doi.org/10.1016/0165-0173(83)90037-1)
- Buzsáki, G., Moser, E.I., 2013. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci* 16, 130–138. <https://doi.org/10.1038/nn.3304>
- Carrillo, M., Han, Y., Migliorati, F., Liu, M., Gazzola, V., Keysers, C., 2019. Emotional Mirror Neurons in the Rat's Anterior Cingulate Cortex. *Current Biology* 29, 1301-1312.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2019.03.024>
- Catricalà, E., Conca, F., Fertoni, A., Miniussi, C., Cappa, S.F., 2020. State-dependent TMS reveals the differential contribution of ATL and IPS to the representation of abstract concepts related to social and quantity knowledge. *Cortex* 123, 30–41. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.09.018>
- Cayco-Gajic, N.A., Silver, R.A., 2019. Re-evaluating Circuit Mechanisms Underlying Pattern Separation. *Neuron* 101, 584–602. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2019.01.044>
- Cerasti, E., Treves, A., 2010. How Informative Are Spatial CA3 Representations Established by the Dentate Gyrus? *PLoS computational biology* 6, e1000759. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1000759>
- Churchland, P.M., 2000. *A neurocomputational perspective: the nature of mind and the structure of science*, 4.print. ed, A Bradford Book. MIT Press, Cambridge, Mass.

- Colgin, L.L., 2020. Five Decades of Hippocampal Place Cells and EEG Rhythms in Behaving Rats. *J. Neurosci.* 40, 54–60. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0741-19.2019>
- Colgin, L.L., Leutgeb, S., Jezek, K., Leutgeb, J.K., Moser, E.I., McNaughton, B.L., Moser, M.-B., 2010. Attractor-Map Versus Autoassociation Based Attractor Dynamics in the Hippocampal Network. *Journal of Neurophysiology* 104, 35–50. <https://doi.org/10.1152/jn.00202.2010>
- Csicsvari, J., Henze, D.A., Jamieson, B., Harris, K.D., Sirota, A., Barthó, P., Wise, K.D., Buzsáki, G., 2003. Massively parallel recording of unit and local field potentials with silicon-based electrodes. *J Neurophysiol* 90, 1314–1323. <https://doi.org/10.1152/jn.00116.2003>
- Debanne, D., Gähwiler, B.H., Thompson, S.M., 1994. Asynchronous pre- and postsynaptic activity induces associative long-term depression in area CA1 of the rat hippocampus in vitro. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91, 1148–1152. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.3.1148>
- deCharms, R.C., Zador, A., 2000. Neural Representation and the Cortical Code. *Annu. Rev. Neurosci.* 23, 613–647. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.613>
- Desai, R.H., Reilly, M., van Dam, W., 2018. The multifaceted abstract brain. *Phil. Trans. R. Soc. B* 373, 20170122. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0122>
- Diba, K., Buzsáki, G., 2007. Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nat Neurosci* 10, 1241–1242. <https://doi.org/10.1038/nn1961>
- Diehl, G.W., Hon, O.J., Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., 2019. Stability of medial entorhinal cortex representations over time. *Hippocampus* 29, 284–302. <https://doi.org/10.1002/hipo.23017>
- Dolleman-Van der Weel, M.J., Lopes da Silva, F.H., Witter, M.P., 1997. Nucleus Reunions Thalami Modulates Activity in Hippocampal Field CA1 through Excitatory and Inhibitory Mechanisms. *J. Neurosci.* 17, 5640–5650. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.17-14-05640.1997>
- Dolleman-van Der Weel, M.J., Witter, M.P., 1996. Projections from the nucleus reuniens thalami to the entorhinal cortex, hippocampal field CA1, and the subiculum in the rat arise from different populations of neurons. *J. Comp. Neurol.* 364, 637–650. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9861\(19960122\)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9861(19960122)364:4<637::AID-CNE3>3.0.CO;2-4)
- Dombeck, D.A., Harvey, C.D., Tian, L., Looger, L.L., Tank, D.W., 2010. Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation. *Nat Neurosci* 13, 1433–1440. <https://doi.org/10.1038/nn.2648>
- Dragoi, G., Tonegawa, S., 2011. Preplay of future place cell sequences by hippocampal cellular assemblies. *Nature* 469, 397–401. <https://doi.org/10.1038/nature09633>
- Eichenbaum, H., Stewart, C., Morris, R., 1990. Hippocampal representation in place learning. *J. Neurosci.* 10, 3531–3542. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.10-11-03531.1990>
- Eriksson, P.S., Perfilieva, E., Björk-Eriksson, T., Alborn, A.M., Nordborg, C., Peterson, D.A., Gage, F.H., 1998. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4, 1313–1317. <https://doi.org/10.1038/3305>
- Fenton, A.A., Arolfo, M.P., Bures, J., 1994. Place navigation in the morris water maze under minimum and redundant extra-maze cue conditions. *Behavioral and Neural Biology* 62, 178–189. [https://doi.org/10.1016/S0163-1047\(05\)80016-0](https://doi.org/10.1016/S0163-1047(05)80016-0)
- Ferraris, M., Ghestem, A., Vicente, A.F., Nallet-Khosroffian, L., Bernard, C., Quilichini, P.P., 2018. The Nucleus Reunions Controls Long-Range Hippocampo–Prefrontal Gamma Synchronization during Slow Oscillations. *J. Neurosci.* 38, 3026–3038. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3058-17.2018>

- Foster, D.J., Wilson, M.A., 2006. Reverse replay of behavioural sequences in hippocampal place cells during the awake state. *Nature* 440, 680–683. <https://doi.org/10.1038/nature04587>
- Gallese, V., Fadiga, L., Fogassi, L., Rizzolatti, G., 1996. Action recognition in the premotor cortex. *Brain* 119 (Pt 2), 593–609. <https://doi.org/10.1093/brain/119.2.593>
- Gillespie, A.K., Astudillo Maya, D.A., Denovellis, E.L., Liu, D.F., Kastner, D.B., Coulter, M.E., Roumis, D.K., Eden, U.T., Frank, L.M., 2021. Hippocampal replay reflects specific past experiences rather than a plan for subsequent choice. *Neuron* 109, 3149-3163.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.07.029>
- Guzowski, J.F., McNaughton, B.L., Barnes, C.A., Worley, P.F., 1999. Environment-specific expression of the immediate-early gene *Arc* in hippocampal neuronal ensembles. *Nat Neurosci* 2, 1120–1124. <https://doi.org/10.1038/16046>
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2005. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Harland, B., Contreras, M., Souder, M., Fellous, J.-M., 2021. Dorsal CA1 hippocampal place cells form a multi-scale representation of megaspace. *Current Biology* 31, 2178-2190.e6. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2021.03.003>
- Hebb, D.O., 1949. *The Organization of Behavior: A Neuropsychological Theory*. Psychology Press, New York. <https://doi.org/10.4324/9781410612403>
- Hollup, S.A., Molden, S., Donnett, J.G., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2001. Accumulation of Hippocampal Place Fields at the Goal Location in an Annular Watermaze Task. *J. Neurosci.* 21, 1635–1644. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.21-05-01635.2001>
- Horsley, V., 1907. DR. HUGHLINGS JACKSON'S VIEWS OF THE FUNCTIONS OF THE CEREBELLUM, AS ILLUSTRATED BY RECENT RESEARCH: Being the Hughlings Jackson Lecture for 1906. *Br Med J* 1, 803–808. <https://doi.org/10.1136/bmj.1.2414.803>
- Jackson, H., n.d. Remarks on the disorderly movements of chorea and convulsion, and on localisation. *Medical Times and Gazette* 1867, 669–670.
- Jensen, O., Lisman, J.E., 2005. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends in Neurosciences* 28, 67–72. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2004.12.001>
- Jezek, K., 2023. Mozek jako topologický procesor, in: *Topologie a Poetika Prostoru*.
- Jezek, K., Henriksen, E.J., Treves, A., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2011. Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus. *Nature* 478, 246–249. <https://doi.org/10.1038/nature10439>
- Jezek, K., Lee, B.B., Kelemen, E., McCarthy, K.M., McEwen, B.S., Fenton, A.A., 2010. Stress-induced out-of-context activation of memory. *PLoS Biol* 8, e1000570. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000570>
- Jezek, K., Wesierska, M., Fenton, A., 2002. Hippocampus-dependent retrieval and hippocampus-independent extinction of place avoidance navigation, and stress-induced out-of-context activation of a memory revealed by reversible lesion experiments in rats. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 51 Suppl 1, S35-47.
- Johnson, A., Redish, A.D., 2007. Neural Ensembles in CA3 Transiently Encode Paths Forward of the Animal at a Decision Point. *Journal of Neuroscience* 27, 12176–12189. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3761-07.2007>

- Jung, M.W., McNaughton, B.L., 1993. Spatial selectivity of unit activity in the hippocampal granular layer. *Hippocampus* 3, 165–182. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030209>
- Kapl, S., Tichanek, F., Zitricky, F., Jezek, K., 2022. Context-independent expression of spatial code in hippocampus. *Sci Rep* 12, 20711. <https://doi.org/10.1038/s41598-022-25006-7>
- Kaplan, M.S., Hinds, J.W., 1977. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 197, 1092–1094. <https://doi.org/10.1126/science.887941>
- Kay, K., Chung, J.E., Sosa, M., Schor, J.S., Karlsson, M.P., Larkin, M.C., Liu, D.F., Frank, L.M., 2020. Constant Sub-second Cycling between Representations of Possible Futures in the Hippocampus. *Cell* 180, 552–567.e25. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.01.014>
- Kelemen, E., Fenton, A.A., 2010. Dynamic Grouping of Hippocampal Neural Activity During Cognitive Control of Two Spatial Frames. *PLOS Biology* 8, e1000403. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.1000403>
- Kentros, C.G., Agnihotri, N.T., Streater, S., Hawkins, R.D., Kandel, E.R., 2004. Increased Attention to Spatial Context Increases Both Place Field Stability and Spatial Memory. *Neuron* 42, 283–295. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(04\)00192-8](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(04)00192-8)
- Kesner, R.P., 2007. Behavioral functions of the CA3 subregion of the hippocampus. *Learning & Memory* 14, 771–781. <https://doi.org/10.1101/lm.688207>
- Kjelstrup, K.B., Solstad, T., Brun, V.H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M.P., Moser, E.I., Moser, M.-B., 2008. Finite Scale of Spatial Representation in the Hippocampus. *Science* 321, 140–143. <https://doi.org/10.1126/science.1157086>
- Knierim, J.J., 2002. Dynamic interactions between local surface cues, distal landmarks, and intrinsic circuitry in hippocampal place cells. *J Neurosci* 22, 6254–6264. <https://doi.org/20026608>
- Knierim, J.J., Lee, I., Hargreaves, E.L., 2006. Hippocampal place cells: parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus* 16, 755–764. <https://doi.org/10.1002/hipo.20203>
- Knierim, J.J., Rao, G., 2003. Distal landmarks and hippocampal place cells: effects of relative translation versus rotation. *Hippocampus* 13, 604–617. <https://doi.org/10.1002/hipo.10092>
- Koenig, J., Linder, A.N., Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., 2011. The Spatial Periodicity of Grid Cells Is Not Sustained During Reduced Theta Oscillations. *Science* 332, 592–595. <https://doi.org/10.1126/science.1201685>
- Kohn, B., 1967. Spreading depression and stimulus control of interhemispheric transfer. *Neuropsychologia* 5, 275–286. [https://doi.org/10.1016/0028-3932\(67\)90042-5](https://doi.org/10.1016/0028-3932(67)90042-5)
- Kropff, E., Carmichael, J.E., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2015. Speed cells in the medial entorhinal cortex. *Nature* 523, 419–424. <https://doi.org/10.1038/nature14622>
- Kubik, S., Miyashita, T., Guzowski, J.F., 2007. Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions. *Learning & Memory* 14, 758–770. <https://doi.org/10.1101/lm.698107>
- Kuhn, H.G., Dickinson-Anson, H., Gage, F.H., 1996. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 16, 2027–2033. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.16-06-02027.1996>
- Lashley, K.S., 1950. In search of the engram, in: *Physiological Mechanisms in Animal Behavior. (Society's Symposium IV.)*. Academic Press, Oxford, England, pp. 454–482.
- Layfield, D.M., Patel, M., Hallock, H., Griffin, A.L., 2015. Inactivation of the nucleus reuniens/rhomboid causes a delay-dependent impairment of spatial working memory.

- Neurobiology of Learning and Memory 125, 163–167.
<https://doi.org/10.1016/j.nlm.2015.09.007>
- Leao, A.A.P., 1944. Spreading depression of activity in the cerebral cortex. *Journal of Neurophysiology* 7, 359–390.
- Lee, A.K., Wilson, M.A., 2002. Memory of Sequential Experience in the Hippocampus during Slow Wave Sleep. *Neuron* 36, 1183–1194. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)01096-6](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)01096-6)
- Lehr, P.P., Nachman, M., 1973. Lateralization of learned taste aversion by cortical spreading depression. *Physiology & Behavior* 10, 79–83. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(73\)90090-5](https://doi.org/10.1016/0031-9384(73)90090-5)
- Leutgeb, J.K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2007. Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315, 961–966. <https://doi.org/10.1126/science.1135801>
- Leutgeb, S., Leutgeb, J.K., Barnes, C.A., Moser, E.I., McNaughton, B.L., Moser, M.-B., 2005. Independent Codes for Spatial and Episodic Memory in Hippocampal Neuronal Ensembles. *Science* 309, 619–623. <https://doi.org/10.1126/science.1114037>
- Lever, C., Wills, T., Cacucci, F., Burgess, N., O’Keefe, J., 2002. Long-term plasticity in hippocampal place-cell representation of environmental geometry. *Nature* 416, 90–94. <https://doi.org/10.1038/416090a>
- Lisman, J., Buzsaki, G., 2008. A Neural Coding Scheme Formed by the Combined Function of Gamma and Theta Oscillations. *Schizophrenia Bulletin* 34, 974–980. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbn060>
- Lisman, J.E., Jensen, O., 2013. The Theta-Gamma Neural Code. *Neuron* 77, 1002–1016. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.03.007>
- Lomo, T., 1966. Frequency potentiation of excitatory synaptic activity in the dentate area of the hippocampal formation. *Acta physiol. scand.*, suppl. 277 1966, 128.
- Ludvig, N., 1999. Place Cells Can Flexibly Terminate and Develop Their Spatial Firing. A New Theory for Their Function. *Physiology & Behavior* 67, 57–67. [https://doi.org/10.1016/S0031-9384\(99\)00048-7](https://doi.org/10.1016/S0031-9384(99)00048-7)
- Luo, T.Z., Bondy, A.G., Gupta, D., Elliott, V.A., Kopec, C.D., Brody, C.D., 2020. An approach for long-term, multi-probe Neuropixels recordings in unrestrained rats. *Elife* 9, e59716. <https://doi.org/10.7554/eLife.59716>
- Madar, A.D., Ewell, L.A., Jones, M.V., 2019. Temporal pattern separation in hippocampal neurons through multiplexed neural codes. *PLoS Comput Biol* 15, e1006932. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1006932>
- Markram, H., Lübke, J., Frotscher, M., Sakmann, B., 1997. Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 275, 213–215. <https://doi.org/10.1126/science.275.5297.213>
- Marr, D., 1971. Simple memory: a theory for archicortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 262, 23–81. <https://doi.org/10.1098/rstb.1971.0078>
- Marr, D., 1969. A theory of cerebellar cortex. *The Journal of Physiology* 202, 437–470. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1969.sp008820>
- Mayes, A.R., Cowey, A., 1973. The interhemispheric transfer of avoidance learning: An examination of the stimulus control hypothesis. *Behavioral Biology* 8, 193–205. [https://doi.org/10.1016/S0091-6773\(73\)80019-7](https://doi.org/10.1016/S0091-6773(73)80019-7)

- Mizumori, S.J.Y., Perez, G.M., Alvarado, M.C., Barnes, C.A., McNaughton, B.L., 1990. Reversible inactivation of the medial septum differentially affects two forms of learning in rats. *Brain Research* 528, 12–20. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(90\)90188-H](https://doi.org/10.1016/0006-8993(90)90188-H)
- Morris, R.G.M., Garrud, P., Rawlins, J.N.P., O’Keefe, J., 1982. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 297, 681–683. <https://doi.org/10.1038/297681a0>
- Moser, E.I., Roudi, Y., Witter, M., Kentros, C., Bonhoeffer, T., Moser, M.-B., 2014. Grid cells and cortical representation. 466-481. <https://doi.org/10.1038/nrn3766>
- Muller, R.U., Kubie, J.L., 1987. The effects of changes in the environment on the spatial firing of hippocampal complex-spike cells. *J. Neurosci.* 7, 1951–1968. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.07-07-01951.1987>
- Nádasdy, Z., Hirase, H., Czurkó, A., Csicsvari, J., Buzsáki, G., 1999. Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci* 19, 9497–9507. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-21-09497.1999>
- Nadel, L., Moscovitch, M., 1997. Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current Opinion in Neurobiology* 7, 217–227. [https://doi.org/10.1016/S0959-4388\(97\)80010-4](https://doi.org/10.1016/S0959-4388(97)80010-4)
- Nadel, L., Samsonovich, A., Ryan, L., Moscovitch, M., 2000. Multiple trace theory of human memory: computational, neuroimaging, and neuropsychological results. *Hippocampus* 10, 352–368. [https://doi.org/10.1002/1098-1063\(2000\)10:4<352::AID-HIPO2>3.0.CO;2-D](https://doi.org/10.1002/1098-1063(2000)10:4<352::AID-HIPO2>3.0.CO;2-D)
- Nader, K., Schafe, G.E., LeDoux, J.E., 2000. The labile nature of consolidation theory. *Nat Rev Neurosci* 1, 216–219. <https://doi.org/10.1038/35044580>
- O’Keefe, J., 1976. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology* 51, 78–109. [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(76\)90055-8](https://doi.org/10.1016/0014-4886(76)90055-8)
- O’Keefe, J., Burgess, N., 1996. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. *Nature* 381, 425–428. <https://doi.org/10.1038/381425a0>
- O’Keefe, J., Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* 34, 171–175. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- O’Keefe, J., Nadel, L., 1978. *The hippocampus as a cognitive map*. Clarendon Press ; Oxford University Press, Oxford : New York.
- O’Keefe, J., Recce, M.L., 1993. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus* 3, 317–330. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030307>
- O’Reilly, R.C., Norman, K.A., 2002. Hippocampal and neocortical contributions to memory: advances in the complementary learning systems framework. *Trends in Cognitive Sciences* 6, 505–510. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(02\)02005-3](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(02)02005-3)
- Pacherie, E., 1999. *Qualia and Representations* 76. https://doi.org/10.1007/978-94-015-9193-5_6
- Park, E., Dvorak, D., Fenton, A.A., 2011. Ensemble Place Codes in Hippocampus: CA1, CA3, and Dentate Gyrus Place Cells Have Multiple Place Fields in Large Environments. *PLOS ONE* 6, e22349. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0022349>
- Pavlidis, C., Winson, J., 1989. Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *J Neurosci* 9, 2907–2918.
- Petsche, H., Stumpf, Ch., Gogolak, G., 1962. The significance of the rabbit’s septum as a relay station between the midbrain and the hippocampus I. The control of hippocampus arousal activity

- by the septum cells. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 14, 202–211. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(62\)90030-5](https://doi.org/10.1016/0013-4694(62)90030-5)
- Pfeiffer, B.E., Foster, D.J., 2013. Hippocampal place-cell sequences depict future paths to remembered goals. *Nature* 497, 74–79. <https://doi.org/10.1038/nature12112>
- Piatti, V., Ewell, L., Leutgeb, J., 2013. Piatti VC, Ewell LA, Leutgeb JK. Neurogenesis in the dentate gyrus: carrying the message or dictating the tone. *Front Neurosci* 7: 50. *Frontiers in neuroscience* 7, 50. <https://doi.org/10.3389/fnins.2013.00050>
- Posani, L., Cocco, S., Ježek, K., Monasson, R., 2017. Functional connectivity models for decoding of spatial representations from hippocampal CA1 recordings. *J Comput Neurosci* 43, 17–33. <https://doi.org/10.1007/s10827-017-0645-9>
- Przybylski, J., Sara, S.J., 1997. Reconsolidation of memory after its reactivation. *Behavioural Brain Research* 84, 241–246. [https://doi.org/10.1016/S0166-4328\(96\)00153-2](https://doi.org/10.1016/S0166-4328(96)00153-2)
- Ramanathan, K.R., Ressler, R.L., Jin, J., Maren, S., 2018. Nucleus Reunians Is Required for Encoding and Retrieving Precise, Hippocampal-Dependent Contextual Fear Memories in Rats. *J. Neurosci.* 38, 9925–9933. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1429-18.2018>
- Ramsey, W., 2016. Untangling two questions about mental representation. *New Ideas in Psychology, Special Issue: Explaining Representation* 40, 3–12. <https://doi.org/10.1016/j.newideapsych.2015.01.004>
- Ramsey, W.M., 2007. *Representation Reconsidered*. Cambridge University Press, Cambridge. <https://doi.org/10.1017/CBO9780511597954>
- Ranck Jr., J.B., 1984. Head-direction cells in the deep cell layers of dorsal presubiculum. *Soc Neurosci Abstr.* 10, 12.
- Ray, O.S., Emley, G., 1964. Time Factors in Interhemispheric Transfer of Learning. *Science* 144, 76–78. <https://doi.org/10.1126/science.144.3614.76>
- Robinson, J.C., Brandon, M.P., 2021. Skipping ahead: A circuit for representing the past, present, and future. *eLife* 10, e68795. <https://doi.org/10.7554/eLife.68795>
- Rolls, E., Treves, A., 1997. *Neural Networks and Brain Function*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/acprof:oso/9780198524328.001.0001>
- Rolls, E.T., 2017. *Cerebral cortex: principles of operation*, First published in paperback. ed. Oxford University Press, Oxford.
- Rolls, E.T., 2013. The mechanisms for pattern completion and pattern separation in the hippocampus. *Front. Syst. Neurosci.* 7. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2013.00074>
- Rolls, E.T., 1996. A theory of hippocampal function in memory. *Hippocampus* 6, 601–620. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1996\)6:6<601::AID-HIPO5>3.0.CO;2-J](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:6<601::AID-HIPO5>3.0.CO;2-J)
- Rolls, E.T., Treves, A., 1994. Neural networks in the brain involved in memory and recall. *Prog Brain Res* 102, 335–341. [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)60550-6](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)60550-6)
- Rosenbaum, R.S., Köhler, S., Schacter, D.L., Moscovitch, M., Westmacott, R., Black, S.E., Gao, F., Tulving, E., 2005. The case of K.C.: contributions of a memory-impaired person to memory theory. *Neuropsychologia* 43, 989–1021. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2004.10.007>
- Rotshtein, P., Henson, R.N.A., Treves, A., Driver, J., Dolan, R.J., 2005. Morphing Marilyn into Maggie dissociates physical and identity face representations in the brain. *Nat Neurosci* 8, 107–113. <https://doi.org/10.1038/nn1370>

- Russell, I.S., Ochs, S., 1961. One-Trial Interhemispheric Transfer of a Learning Engram. *Science* 133, 1077–1078. <https://doi.org/10.1126/science.133.3458.1077>
- Sargolini, F., Fyhn, M., Hafting, T., McNaughton, B.L., Witter, M.P., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2006. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science* 312, 758–762. <https://doi.org/10.1126/science.1125572>
- Save, E., Cressant, A., Thinus-Blanc, C., Poucet, B., 1998. Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *J Neurosci* 18, 1818–1826. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-05-01818.1998>
- Scoville, W.B., Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 20, 11–21. <https://doi.org/10.1136/jnnp.20.1.11>
- Singheiser, M., Gutfreund, Y., Wagner, H., 2012. The representation of sound localization cues in the barn owl's inferior colliculus. *Front Neural Circuits* 6, 45. <https://doi.org/10.3389/fncir.2012.00045>
- Solstad, T., Boccara, C.N., Kropff, E., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2008. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science* 322, 1865–1868. <https://doi.org/10.1126/science.1166466>
- Squire, L.R., Zola, S.M., 1998. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus* 8, 205–211. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<205::AID-HIPO3>3.0.CO;2-I)
- Stuchlik, A., Kubik, S., Vlcek, K., Vales, K., 2014. Spatial navigation: implications for animal models, drug development and human studies. *Physiol Res* 63, S237–S249. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932660>
- Stuchlík, A., Petrásek, T., Prokopová, I., Holubová, K., Hatalová, H., Valeš, K., Kubík, S., Dockery, C., Wesierska, M., 2013. Place avoidance tasks as tools in the behavioral neuroscience of learning and memory. *Physiol Res* 62, S1–S19. <https://doi.org/10.33549/physiolres.932635>
- Tang, W., Shin, J.D., Jadhav, S.P., 2021. Multiple time-scales of decision-making in the hippocampus and prefrontal cortex. *eLife* 10, e66227. <https://doi.org/10.7554/eLife.66227>
- Taube, J.S., 1998. Head direction cells and the neurophysiological basis for a sense of direction. *Prog Neurobiol* 55, 225–256. [https://doi.org/10.1016/s0301-0082\(98\)00004-5](https://doi.org/10.1016/s0301-0082(98)00004-5)
- Thompson, L.T., Best, P.J., 1989. Place cells and silent cells in the hippocampus of freely-behaving rats. *J Neurosci* 9, 2382–2390.
- Thomson, E., Piccinini, G., 2018. Neural Representations Observed. *Minds & Machines* 28, 191–235. <https://doi.org/10.1007/s11023-018-9459-4>
- Treves, A., Rolls, E.T., 1992. Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus* 2, 189–199. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020209>
- Treves, Alessandro, Rolls, E.T., 1992. Computational constraints suggest the need for two distinct input systems to the hippocampal CA3 network. *Hippocampus* 2, 189–199. <https://doi.org/10.1002/hipo.450020209>
- Tsao, A., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2013. Traces of experience in the lateral entorhinal cortex. *Curr Biol* 23, 399–405. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.01.036>
- Tsao, A., Sugar, J., Lu, L., Wang, C., Knierim, J.J., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2018. Integrating time from experience in the lateral entorhinal cortex. *Nature* 561, 57–62. <https://doi.org/10.1038/s41586-018-0459-6>
- Tsao, A., Yousefzadeh, S.A., Meck, W.H., Moser, M.-B., Moser, E.I., 2022. The neural bases for timing of durations. *Nat Rev Neurosci* 23, 646–665. <https://doi.org/10.1038/s41583-022-00623-3>

- Tulving, E., 2002. Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53, 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Tulving, E., Markowitsch, H.J., 1998. Episodic and declarative memory: role of the hippocampus. *Hippocampus* 8, 198–204. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1998\)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1998)8:3<198::AID-HIPO2>3.0.CO;2-G)
- Vandrey, B., Duncan, S., Ainge, J.A., 2021. Object and object-memory representations across the proximodistal axis of CA1. *Hippocampus* 31, 881–896. <https://doi.org/10.1002/hipo.23331>
- Vargha-Khadem, F., Gadian, D.G., Watkins, K.E., Connelly, A., Van Paesschen, W., Mishkin, M., 1997. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science* 277, 376–380. <https://doi.org/10.1126/science.277.5324.376>
- Vertes, R.P., Hoover, W.B., Di Prisco, G.V., 2004. Theta Rhythm of the Hippocampus: Subcortical Control and Functional Significance. *Behavioral and Cognitive Neuroscience Reviews* 3, 173–200. <https://doi.org/10.1177/1534582304273594>
- Vigliocco, G., Kousta, S.-T., Della Rosa, P.A., Vinson, D.P., Tettamanti, M., Devlin, J.T., Cappa, S.F., 2014. The Neural Representation of Abstract Words: The Role of Emotion. *Cerebral Cortex* 24, 1767–1777. <https://doi.org/10.1093/cercor/bht025>
- Wang, M., Foster, D.J., Pfeiffer, B.E., 2020. Alternating sequences of future and past behavior encoded within hippocampal theta oscillations. *Science* 370, 247–250. <https://doi.org/10.1126/science.abb4151>
- West, M.J., Slomianka, L., Gundersen, H.J., 1991. Unbiased stereological estimation of the total number of neurons in the subdivisions of the rat hippocampus using the optical fractionator. *Anat Rec* 231, 482–497. <https://doi.org/10.1002/ar.1092310411>
- Wills, T.J., Lever, C., Cacucci, F., Burgess, N., O’Keefe, J., 2005. Attractor Dynamics in the Hippocampal Representation of the Local Environment. *Science* 308, 873–876. <https://doi.org/10.1126/science.1108905>
- Wilson, M.A., McNaughton, B.L., 1993. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science* 261, 1055–1058. <https://doi.org/10.1126/science.8351520>
- Witter, M.P., 1993. Organization of the entorhinal—hippocampal system: A review of current anatomical data. *Hippocampus* 3, 33–44. <https://doi.org/10.1002/hipo.1993.4500030707>
- Zahn, R., Moll, J., Krueger, F., Huey, E.D., Garrido, G., Grafman, J., 2007. Social concepts are represented in the superior anterior temporal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 104, 6430–6435. <https://doi.org/10.1073/pnas.0607061104>
- Zitricky, F., Jezek, K., 2019. Retrieval of spatial representation on network level in hippocampal CA3 accompanied by overexpression and mixture of stored network patterns. *Sci Rep* 9, 11512. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-47842-w>
- Ziv, Y., Burns, L.D., Cocker, E.D., Hamel, E.O., Ghosh, K.K., Kitch, L.J., El Gamal, A., Schnitzer, M.J., 2013. Long-term dynamics of CA1 hippocampal place codes. *Nat Neurosci* 16, 264–266. <https://doi.org/10.1038/nn.3329>