

**Univerzita Karlova**  
**Přírodovědecká fakulta**

Studijní program: Molekulární biologie a biochemie organismů

Studijní obor: Speciální chemicko-biologické obory



**Lucie Šafová**

Ontogeneze neurálních mechanismů epizodické paměti

Ontogeny of neural mechanisms of episodic memory

Bakalářská práce

Školitel: PhDr. RNDr. Tereza Nekovářová, Ph.D.

Praha, 2023

**Prohlášení:**

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem uvedla všechny použité informační zdroje a literaturu. Tato práce ani její podstatná část nebyla předložena k získání jiného nebo stejného akademického titulu.

V Praze, 2.8.2023

Podpis

Tímto bych ráda upřímně poděkovala vedoucí mé bakalářské práce PhDr. RNDr. Tereze Nekovářové, Ph.D. za její trpělivou pomoc, velkou ochotu, rady a čas, jež mi při psaní práce věnovala.

## Abstrakt

Pro epizodickou paměť, tedy schopnost vybavit si osobní zkušenosti s detaily o čase, místě a události, jsou zásadní zejména dvě mozkové struktury – hipokampus a prefrontální kůra (PFC). K postupnému rozvoji epizodické paměti výrazně přispívají právě jejich vývojové změny. Hipokampus je komplexní strukturou složenou z několika podoblastí, která zaujímá ústřední postavení ve funkci nervových základů epizodické paměti. Zjištění ukazují, že vliv na epizodickou paměť mají jak v něm probíhající neuronální změny, tak změny v jeho objemu a objemu hipokampálních podpolí. Stejně jako v hipokampu, i změny v prefrontální kůře mají na epizodickou paměť vliv, PFC patří mezi poslední oblasti, které plně dozrávají a ovlivňuje přesnost vybavování kontextových detailů epizodických vzpomínek. Pro epizodické vzpomínky je pak zásadní i přenos informací mezi oblastmi mozku, ten zajišťují propojení bílé mozkové hmoty (*fornix, cingulum, uncinátní fascikulus*). Tato bakalářská práce shrnuje poznatky o strukturách a mechanismech, které se uplatňují ve vývoji epizodické paměti, a zmiňuje i faktory, které mají na vývoj vliv.

**Klíčová slova:** epizodická paměť, ontogeneze, hipokampus, prefrontální kůra, synaptická plasticita

## **Abstract**

Two brain structures in particular - the hippocampus and the prefrontal cortex (PFC) - are essential for episodic memory, the ability to recall personal experiences with details of time, place, and event. It is their developmental changes that contribute significantly to the progressive development of episodic memory. The hippocampus is a complex structure composed of several subregions that is crucial to the function of the neural basis of episodic memory. Findings show that both neuronal changes within the hippocampus and changes in its volume and the volume of hippocampal subfields influence episodic memory. As in the hippocampus, changes in the prefrontal cortex also affect episodic memory, with the PFC being among the last regions to fully mature and affecting the accuracy of recalling contextual details of episodic memories. The transfer of information between brain regions is also crucial for episodic memories, and is provided by white matter connections (fornix, cingulum, uncinate fasciculus). This thesis summarizes the knowledge about the structures and mechanisms involved in the development of episodic memory and mentions the factors that influence its development.

**Keywords:** episodic memory, ontogeny, hippocampus, prefrontal cortex, synaptic plasticity

## Obsah

1. Úvod.....	1
2. Definice epizodické paměti .....	3
2. 1. Epizodická vs. sémantická paměť .....	4
2. 2. Epizodická vs. autobiografická paměť .....	5
2. 3. Vliv vlastního <i>já</i> na epizodickou paměť .....	6
3. Neurální mechanismy epizodické paměti.....	8
3. 1. Mozkové oblasti a jejich uplatnění v epizodické paměti.....	8
3. 1. 1. Kódování epizodických vzpomínek.....	10
3. 1. 2. Konsolidace epizodických vzpomínek .....	12
3. 1. 3. Vybavování epizodických vzpomínek.....	12
3. 2. Neurální mechanismy epizodické paměti.....	13
3. 2. 1. Neurofyziologický základ epizodických vzpomínek.....	13
3. 2. 2. Oscilační aktivita mozku .....	14
4. Ontogeneze epizodické paměti.....	16
4. 1. Kognitivní vývoj paměťových schopností.....	16
4. 1. 1. Vývoj paměti u novorozenců a kojenců .....	16
4. 1. 2. Vývoj epizodických a autobiografických vzpomínek .....	17
4. 2. Neurofyziologický vývoj epizodické paměti.....	18
4. 2. 1. Změny v hipokampu .....	19
4. 2. 2. Změny v prefrontální kůře .....	23
4. 2. 2. Změny ve strukturách pro vedení signálu.....	24
4. 2. 4. Faktory ovlivňující neurofyziologický vývoj epizodické paměti.....	25
5. Závěr.....	28
Použitá literatura.....	29

## Seznam použitých zkratk

<b>PFC</b>	prefrontální kůra	prefrontal cortex
<b>BDNF</b>	mozkový neurotrofický faktor	brain-derived neurotrophic factor
<b>BOLD</b>	metoda závislá na měření hladiny kyslíku v krvi	blood-oxygen-level-dependent imaging
<b>CA</b>	cornu ammonis	cornu ammonis
<b>DG</b>	gyrus dentatus	gyrus dentatus
<b>DTI</b>	difuzní tenzorové zobrazování	diffusion tensor imaging
<b>EC</b>	entorhinální kůra	entorhinal cortex
<b>EEG</b>	elektroencefalografie	electroencephalography
<b>FG</b>	fusiformní gyus	fusiform gyrus
<b>fMRI</b>	funkční magnetická rezonance	functional magnetic resonance imaging
<b>IFG</b>	dolní frontální gyus	inferior frontal gyrus
<b>MEC</b>	mediální entorhinální kůra	medial entorhinal cortex
<b>MEC-L2</b>	2. vrstva mediální entorhinální kůry	medial entorhinal cortex – layer 2
<b>mGluR5</b>	metabotropní glutamátový receptor 5	metabotropic glutamate receptor 5
<b>mPFC</b>	mediální prefrontální kůra	medial prefrontal cortex
<b>MTL</b>	mediální spánkový lalok	medial temporal lobe
<b>NMDA receptor</b>	N-metyl-D-aspartátový receptor	N-methyl-D-aspartate receptor
<b>PET</b>	pozitronová emisní tomografie	positron emission tomography
<b>PHC</b>	parahipokampální kůra	parahippocampal cortex
<b>PRC</b>	perirhinální kůra	perirhinal cortex
<b>REM</b>	rychlé pohyby očí	rapid eye movement
<b>SWR</b>	události zvlnění ostrých vln	sharp-wave ripple
<b>SWS</b>	spánek s pomalými vlnami	slow-wave sleep

# 1. Úvod

Epizodická paměť byla v 70. letech minulého století představena Endelem Tulvingem, který ji tehdy charakterizoval jako paměť na konkrétní osobní zážitky nebo události, jež jsou spojeny se specifickým časem a místem (Tulving 1972). Existuje více jejích charakteristik, ale my v práci vycházíme z toho, že epizodická paměť uchovává osobní zkušenosti v podobě znalosti o čase, místě a události a vyskytuje se jak u zvířat, tak u lidí, přičemž u lidí je závislá na vědomí vlastního já (Nyberg et al. 1996, Tulving 1985). Liší se od autobiografické paměti, jež vychází z epizodické, ale je silně subjektivní pro daného jedince. Autobiografické vzpomínky mají základ v epizodických, které jsou ale kratší a zasadí-li se do širšího autobiografického kontextu, vznikají právě vzpomínky autobiografické. Ty často nejsou kompletním popisem nějaké události, jsou podbarvené emocemi a na rozdíl od epizodických nejsou nutně přesně ukotveny v čase a prostoru (Conway 1996, 2001, 2009).

Aby mohla být epizodická vzpomínka uložena, musí dojít k jejímu zakódování, následné konsolidaci, a nakonec může dojít k jejímu vybavení (Wang et al. 2012). V těchto procesech zaujímají zcela zásadní roli dvě oblasti lidského mozku – hipokampus a prefrontální kůra (PFC) (Eichenbaum 2017). Základ vzpomínek je uložen v síle synaptických spojení mezi neurony těchto oblastí a ve změně této síly (Martin et al. 2000).

Samotný vznik epizodických vzpomínek je spojen s postupným vývojem hipokampu a PFC. Vývoj a růst hipokampu mají vliv zejména na kódování a vybavování asociací, jež jsou základem pro vznik epizodické vzpomínky (Lee et al. 2014, Dick et al. 2022). Naopak s vývojem PFC se zvyšuje přesnost vybavování asociací (Ofen et al. 2007). Další důležitou roli v epizodické paměti pak hraje přenos informací mezi oblastmi mozku, jež je zprostředkovan spoji bílé hmoty (*fornix, uncinátní fascikulus, cingulum*) (Lockhart et al. 2012). Ačkoli zjištění starších studií (např. Mabbott et al. 2009) ukazovala, že vývoj těchto oblastí přímo koreluje s vývojem epizodických vzpomínek s postupujícím věkem, nedávná studie (Dick et al. 2022) tato zjištění nepotvrdila a tvrdí, že tyto spojující oblasti přílišným vývojem v pozdějším věku již neprocházejí a tedy, ač jsou pro epizodickou paměť podstatné, nepodílejí se na jejím vývoji s věkem.

Vývoj epizodické paměti může být také ovlivňován vlivy prostředí. V práci se zabýváme vlivem stresu, díky němuž může dojít ke krátkodobým i dlouhodobým změnám jako jsou například změny v synaptické plasticitě, zmenšení objemu hipokampu, neschopnost kódování prostorové paměti atd. (Pham et al. 2003, Kloc et al. 2020).



Tato práce si klade za cíl stručně popsat, jak se v současné době epizodická paměť definuje, co je pro ni charakteristické a jaký je rozdíl mezi ní a jinými typy paměti, zejména pamětí autobiografickou. Dalším jejím cílem je pak uvést a charakterizovat klíčové oblasti a procesy, jež se podílejí na vývoji a zrání epizodické paměti. Nejzásadnějším cílem práce je detailně rozebrat, jaké vývojové změny probíhají v mozkových oblastech pro epizodickou paměť zásadních, jak se tyto změny projevují a jaké faktory mohou vývoj epizodické paměti ovlivnit.

## 2. Definice epizodické paměti

Termín „epizodická paměť“ zavedl v roce 1972 kanadský psycholog a neurovědec Endel Tulving. V rámci dlouhodobé explicitní paměti rozlišil tehdy sémantickou paměť od epizodické na základě typu a zdroje zapamatovaných informací. Epizodická paměť byla definována jako osobně prožité zkušenosti a zážitky, zatímco sémantická jako známá fakta (Tulving 1972).

Obecně lze paměť rozdělit na implicitní (nedeklarativní) a explicitní (deklarativní). Explicitní paměť zahrnuje takové učení, při kterém si informaci vědomě uchováme, naopak implicitní paměť pak ukládá podvědomé informace, které mohou způsobit například změny v chování či zrychlení reakcí. Pod implicitní paměť zařazujeme procedurální paměť, jež je charakteristická osvojením nějakého pohybu či sekvence pohybů, příkladem může být řízení auta. Dále sem řadíme i emocionální paměť, jež je definovaná změnami reakcí na podněty, které byly dříve neutrální, ale na základě minulých zkušeností se vůči nim vytvořila například preference či averze. Tento druh závisí na podkorových a korových oblastech, zatímco procedurální paměť pak na kortokostriatálním systému (Dickerson a Eichenbaum 2010).

Explicitní paměť také dělíme na několik typů. Patří sem krátkodobá pracovní paměť, jež se týká dočasného uložení informací, jakými může být například zapamatování telefonního čísla těsně před jeho vytočením. Pracovní paměť se také dále dělí na několik subtypů, nicméně v této práci se zaměříme na paměť dlouhodobou. Dlouhodobá deklarativní paměť pak zahrnuje dva typy: sémantickou paměť a paměť epizodickou. Sémantická paměť obsahuje paměť na faktické znalosti, které byly naučeny, ale nemusíme vědět specifický čas a místo kdy. Jedná se o encyklopedické znalosti, jakými jsou například obecné vlastnosti objektů (např. víme, že pomeranče jsou oranžové) nebo historické události. Epizodická paměť je pak paměť, která uchovává osobní zkušenosti s detaily o čase, místě a události (Newcombe et al. 2007, Dickerson a Eichenbaum 2010).

Epizodickou paměť najdeme jak u zvířat, tak u lidí. Není ale možné ji definovat u obojího naprosto stejně. U zvířat, jak bude rozvedeno dále, si můžeme, lépe než u lidí, k definování epizodické paměti vzít přístup s použitím kritéria „co-kde-kdy“, jež pomáhá s vymezením jejího obsahu. Událost ukládající se do epizodické paměti je definována jako něco, co se v určitém čase vyskytovalo na určitém místě. Je tedy určena třemi vlastnostmi – svým obsahem (co?), umístěním v prostoru (kde?) a výskytem v čase (kdy?) (Nyberg et al. 1996, Tulving 1985).

## 2. 1. Epizodická vs. sémantická paměť

Výše uvedené kritérium „co-kde-kdy“ však později nebylo považováno za zcela přesné a za dobře aplikovatelné i na člověka, a proto byla definice epizodické paměti nadále doplňována. Tulving došel k závěru, že sémantickou paměť od epizodické lze odlišit za pomoci konceptu takzvaného „mentálního cestování v čase“, kterého je jedinec schopen jen v případě epizodické paměti. V případě sémantické paměti u lidí jsou informace jednoduše známé, jedná se o mentální úschovnu obecných znalostí o světě, jež mohou být jak encyklopedické, tak získané za našeho života, ale naprosto nezávislé na prostorovém nebo časovém kontextu (např. jméno autora známé knihy) (Tulving 1985, Tulving 2002). U epizodické paměti událost mentálně znovuprožíváme tak, jak se stala. Jedná se o subjektivní vzpomínku (např. jak jsem skládala maturitu).

Tyto dva odlišné stavy byly pojmenovány jako autoetické (epizodická paměť) a noetické vědomí (sémantická paměť). Epizodická paměť je závislá na vědomí vlastní existence, vlastního já. To úzce souvisí právě s autoetickým vědomím, tedy s vědomím, že zapamatované osobní zážitky se staly v minulosti mně samému a jsou tak součástí mé osobní historie. Zato když si vybavujeme obecné nesubjektivní informace bez opětovného prožívání minulosti, jedná se o paměť sémantickou (Tulving 2002).

U člověka tedy základní principy, kterými byla původně epizodická paměť charakterizovaná (kritérium „co-kde-kdy“) mohou být aplikovatelné i na paměť sémantickou. Důkazem toho mohou být pacienti, kteří následkem úrazu či nemoci trpí epizodickou amnézií, a přesto jsou schopni si znovu úspěšně zapamatovat specifické časové údaje a prostorové detaily své osobní minulosti. Je však pravdou, že pacient tyto informace zpracoval spíše jako sémantickou informaci nežli jako znovuprožívání své vlastní minulosti. Z toho lze usoudit, že rozlišení „času, místa a obsahu“ je nedostatečné jako základ pro rozlišení epizodického systému od sémantického. Naproti tomu autoetické/noetické kritérium je pro klasifikaci veskrze dobře aplikovatelné (Klein 2013).

V roce 2009 Conway sepsal devět kritérií charakterizujících epizodickou vzpomínku. Jedná se podle něj o takovou vzpomínku, která je souhrnným záznamem nějakého prožitku (ten je tedy smyslově, percepčně i abstraktně zpracován). Zároveň je to taková vzpomínka, která má různě přístupné jednotlivé detaily, což souvisí se schopností pamatovat si relevantním způsobem, nikoliv doslovně. Jedná se o vzpomínku, která je často znovu vybavována ve formě vizuálních obrazů a vždy má perspektivu nějakého subjektivního pozorovatele. Epizodické

vzpomínky, obzvláště ty vizuální, jsou pouze krátké části nějakého prožitého zážitku. Jsou většinou reprezentovány se zachováním jejich časové posloupnosti a jsme tedy schopni určit co vzpomínce předcházelo a co se stalo až po ní. Epizodická vzpomínka podléhá zapomínání a v dlouhodobé paměti se sama o sobě delší dobu neudrží. Epizodické vzpomínky jsou specifické, díky čemuž nám umožňují získat příslušné potřebné informace a tím pádem jsou klíčové pro získávání nových znalostí a při osvojování pojmů. Takto charakterizované epizodické vzpomínky se poté skládají do složitějších komplexů představujících jednotlivé události, jež jsou následně ukládány do dlouhodobé paměti, do paměti epizodické (Conway 2009).

Epizodickou paměť je tedy možné definovat dvěma způsoby: ukládáním reprezentací jedinečných osobních minulých událostí („co-kde-kdy“) a opětovným prožíváním minulých událostí (autonoetické vědomí). Výzkum zvířecích modelů se zaměřuje na behaviorální důkazy kvůli nemožnosti hodnotit subjektivní zkušenosti u neverbálních zvířat. U zvířat tedy není autonoetické/noetické kritérium aplikovatelné a používá se „co-kde-kdy“ model. Hovoříme u nich o specifickém typu paměti, o tzv. paměti epizodického typu (z anglického „episodic-like memory“). Zároveň i zvířata mají sémantickou paměť, kterou můžeme zase nazvat paměti sémantického typu (z anglického „semantic-like memory“) a která spočívá v generalizaci epizodických znalostí, příkladem může být třeba znalost vlastností specifické potravy u některých druhů ptáků (Clayton et al. 2001, Crystal 2010).

## 2. 2. Epizodická vs. autobiografická paměť

Koncem 90. let 20. století se objevila myšlenka, že Tulvingova charakteristika epizodické paměti, jakožto paměti zahrnující jak časoprostorové, tak faktické znalosti, které dávají vzpomínanou událost do souvislosti se subjektivním osobním zážitkem pamětníka, ve skutečnosti popisuje jiný typ paměti odlišný od epizodické (Conway 1996). Tento typ paměti, doposud Tulvingem považovaný za ekvivalentní s epizodickou, byl nazván paměti autobiografickou (Tulving 1985). Conway, jenž s termínem přišel, tvrdil, že autobiografická paměť ve skutečnosti kombinuje paměť epizodickou se sémantickými vědomostmi. Důležitou vlastností autobiografických vzpomínek tedy je, že jsou sestaveny z několika typů znalostí a zároveň jsou silně vztaženy k sobě samému. Jedná se tedy o vzpomínky, které se týkají nějaké události, jež byla ze subjektivního důvodu významná pro daného člověka. Z toho tedy vyplývá, že autobiografické vzpomínky jsou klíčové pro lidské „já“ (Conway 1996).

V prvních přibližně 3-5 letech života schopnost jedince vytvářet autobiografické vzpomínky buď chybí, nebo není plně rozvinuta. Samozřejmě to neznamená, že vzpomínky se

v raném věku nevytvářejí. Již malé děti mají schopnost si pamatovat, nicméně vzpomínky na konkrétní události, které děti vytvářejí v raném věku, postrádají vlastnosti později se rozvíjejících autobiografických vzpomínek (Bauer 2015).

V této práci vycházíme z Conwayova rozlišení epizodických a autobiografických vzpomínek, které je následující: autobiografické vzpomínky vychází z epizodických, které jsou ale kratší a složí-li se do širšího komplexního rámce, vznikají právě vzpomínky autobiografické. Ty jsou však spíše osobní interpretací než pravdivým záznamem minulých událostí. Z toho vyplývá, že autobiografické vzpomínky mohou být nesprávné, avšak chyby jsou často vysvětlitelné vlivem vlastního já. Zároveň mohou být pozoruhodně detailní, a to i přes to, že nemusejí být kompletním popisem událostí. Jsou zkrátka spíše neúplnými záznamy zážitků, protože pozornost je věnována určitému rysu události, který je pro pamětníka stěžejní, tím pádem jsou jiné rysy události zapamatovány jen slabě nebo vůbec. Autobiografická paměť je tedy silně subjektivní, vztahuje se k sobě samému a na rozdíl od epizodické je ještě obohacena o složky jedinečné pro danou osobu, například o myšlenky a emoce či o sémantické znalosti. Epizodická paměť pak spočívá v opětovném prožívání nějaké události, přičemž je jasná kontinuita této události v čase, skládá se z jednotlivých epizodických vzpomínek (viz. výše) složených do komplexů představujících jednotlivé události (Conway 1996, 2001, 2009).

Zkráceně můžeme říci, že epizodické vzpomínky se začínají objevovat v raném dětství (v prvních přibližně 2 letech života) a jedná se o vzpomínky na jednotlivé události z osobní minulosti, jež jsou zasazeny v čase a prostoru. Autobiografické vzpomínky se pak formují mezi 3-5 rokem života a základ pro ně tvoří právě vzpomínky epizodické, které jsou ale ovlivněny subjektivními zkušenostmi jedince (Conway 1996, Bauer 2015, Hayne et al. 2011).

### 2. 3. Vliv vlastního já na epizodickou paměť

Již výše jsme zmínili, že epizodická paměť je úzce spojena se schopností jedince mentálně cestovat v čase. Schopnost promítání sebe sama do minulosti je s největší pravděpodobností umožněna vědomím vlastního já (z anglického „self“), které úzce souvisí jak se sebepojetím jedince, tak s jeho schopností uchovávat a interpretovat vzpomínky. Zároveň má vliv nejen na promítání sebe sama do minulosti, ale i do budoucnosti. Paměťové procesy a procesy související s uvědoměním vlastního já společně utvářejí způsob, jakým člověk znovuprožívá minulé události a zároveň i předvídá události budoucí (Suddendorf a Corballis 2007, Dings a Newen 2021).

Zároveň nám vliv vlastního já na epizodickou paměť pomáhá objasnit rozdíly v organizaci vzpomínek a rozdíly v projekcích budoucnosti mezi jednotlivými lidmi. Každý člověk je schopen mít svůj osobní systém organizace sebedefinujících událostí jak minulých, tak budoucích, který by se bez onoho vlivu vlastního já pravděpodobně nemohl mezi jedinci tolik lišit (Dings a Newen 2021).

Vznik autobiografické paměti je tedy logicky také úzce spjat právě s vytvořením vědomí vlastního já. Jedním z možných důvodů pozdního vzniku autobiografické paměti je tedy vývoj vědomí vlastní identity, bez kterého by se vzpomínky neměly kolem čeho uspořádat. Toto vědomí sebe sama, tedy vlastního já, zaujímá subjektivní pohled na okolní události a hodnotí je z hlediska jejich významu pro daného jedince. Bez vlivu vlastního já nemůže existovat subjektivní vztah k sobě samému, a tedy ani autobiografická paměť (Bauer 2015).

### 3. Neurální mechanismy epizodické paměti

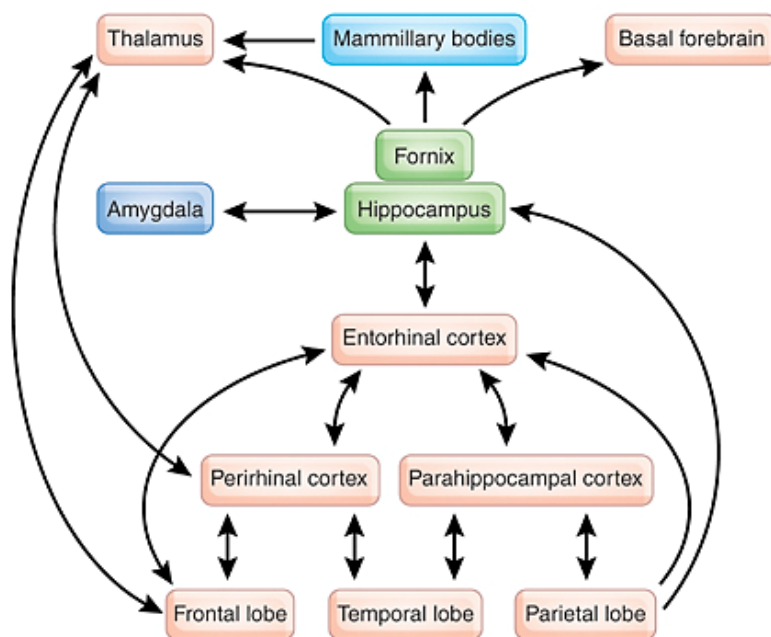
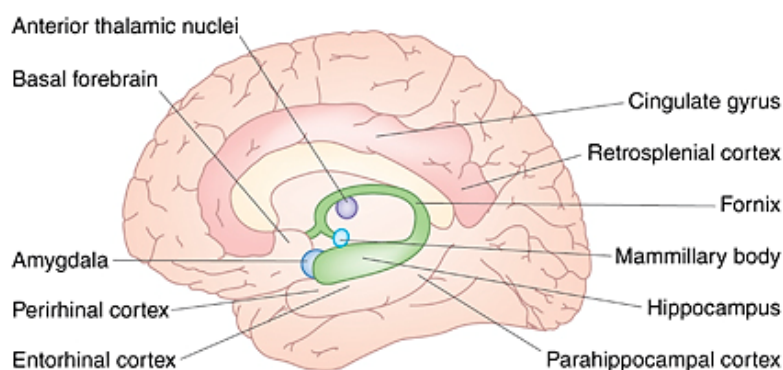
V uspořádávání a uchovávání epizodických vzpomínek u člověka hrají klíčovou roli dvě oblasti lidského mozku – hipokampus a prefrontální kůra (Eichenbaum 2017). Prefrontální kůra se podílí zejména na vyhledávání informací, zatímco hipokampus se zapojuje při samotném ukládání a propojování informací uložených v paměti (Newcombe et al. 2007). Jejich vzájemné interakce jsou důležité pro zapamatování si událostí. Tyto dvě oblasti jsou spolu spojeny takzvanou oscilační synchronií (viz. 3. 2. 2), která zajišťuje obousměrný tok informací a jejíž mechanismus bude vysvětlen později. Spojují je přímé a nepřímé dráhy a oba vysílají a přijímají velké množství informací do i z kortikálních a subkortikálních oblastí (Eichenbaum 2017).

#### 3. 1. Mozkové oblasti a jejich uplatnění v epizodické paměti

Při uchovávání dlouhodobých vzpomínek se nejprve skrze smysly zaznamenávají informace o tom, o „co“ se jedná a „kde“ v prostoru se událost vyskytuje, smyslovými dráhami se informace přesunou do vzestupných nervových drah v míše a následně do asociačních korových oblastí. Tyto proudy informací jsou dále zpracovány v mozkové kůře a odtud jsou posílány do mediálního spánkového laloku, kde se sbíhají do hipokampu. Hipokampus hraje klíčovou roli při utváření ucelených vzpomínek v kontextu, ve kterém se události odehrály, na druhou stranu prefrontální kůra (PFC) podporuje vybavování vzpomínek na to, „co“ se stalo, tím, že poskytuje informaci o tom, „kde“ se daná událost odehrála a zase naopak (Preston a Eichenbaum 2013). Také řídí vybavování vzpomínek relevantních za dané situace tak, že potlačuje vybavování vzpomínek, které pro danou okolnost nemají význam (Eichenbaum, 2017).

Hipokampus se nachází v mediálním spánkovém laloku (MTL) (viz. Obrázek 1) a je obklopen entorhinální (EC), parahipokampální (PHC) a perirhinální kůrou (PRC). Je propojen s několika korovými a podkorovými oblastmi jako jsou mamilární tělíska, talamus, bazální přední mozek a retrosplenální kůra.

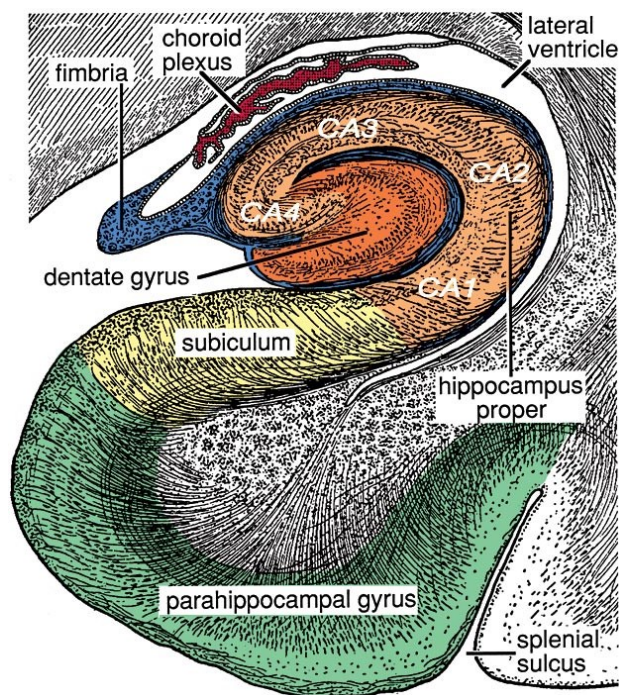
Většina signálů přichází do hipokampu z perirhinální a parahipokampální kůry (obě hrají roli ve vizuálním zpracování podnětů) přes entorhinální kůru a vychází zpět do entorhinální kůry. Perirhinální kůra je klíčová pro zpracování komplexních jevů, parahipokampální naopak hraje roli při zpracování vizuoprostorových informací. V mamilárních těliscích, talamu a entorhinální kůře se nacházejí buňky, které zprostředkovávají informaci o směru (Bird a Burgess 2008).



Obrázek 1 - Mozkové oblasti – a jejich vzájemná propojení – uplatňující se v epizodické paměti (Nadel a Hardt 2011)

Hipokampus jako takový (viz. Obrázek 2) se pak skládá z vlastního hipokampu (CA – *cornu ammonis*) s podoblastmi CA3, CA2 a CA1, gyru dentatu (DG) a subikula (Maass et al. 2014). Výstupní axony z hipokampu se sbíhají v oblasti bílé hmoty – v alveolus a poté ve fimbrii. Subikulum zprostředkovává spojení mezi hipokampem a entorhinální kůrou.





Obrázek 2 - Nákres hipokampální formace (převzato z vanat.cvm.umn.edu 2021)

Zpracování epizodických vzpomínek má tři fáze: kódování (z anglického „encoding“) neboli vytváření vzpomínek, konsolidace (z anglického „consolidation“) – stabilizace vzpomínek a vybavování (z anglického „recall“), tedy zpřístupnění uložených vzpomínek (Wang et al. 2012). Kromě těchto tří procesů existuje ještě proces rekonsoolidace, při němž se dříve konsolidované vzpomínky při opětovném vyvolání dočasně stávají nestabilními, může dojít k jejich aktualizaci a poté se při opětovném uložení do mozku znovu stabilizují (Nader 2015). Při všech těchto procesech hraje ústřední roli odlišná oscilační dynamika, specifické typy neuronů a synaptická plasticita, o čemž bude řeč později (viz. 3. 2.) (Cutsuridis a Yoshida 2017). Jednotlivé fáze zpracování epizodických vzpomínek a oblasti mozku, jež se v nich uplatňují si nyní podrobněji rozebereme.

### 3. 1. 1. Kódování epizodických vzpomínek

Při procesu kódování se vnímané informace přeměňují na tzv. paměťovou stopu a při vyvolávání se paměťové stopy znovu aktivují, aby se zpřístupnily informace dříve zakódované a uložené v mozku (Cutsuridis a Yoshida 2017).

Při kódování epizodických vzpomínek jak u lidí, tak u zvířat má stěžejní význam mediální spánkový lalok (MTL), zahrnující hipokampus, amygdalu a parahipokampální oblasti. Obecně můžeme říci, že úlohou hipokampu při kódování je spojení různorodých korových vstupů do konzistentní paměťové stopy. Kódování epizodických vzpomínek je založeno na

rychlém vytváření nových asociací. Studie na lidech dokázaly, že z hlediska nervových mechanismů jsou nové asociace kódovány na úrovni jednotlivých buněk (Ison et al. 2015). Jednotlivé vzpomínky jsou reprezentovány malými sadami neuronů s nízkým překrýváním, proto je detekce aktivity spojená s konkrétními epizodickými vzpomínkami náročná, jelikož vždy pouze malá část neuronů vykazuje zvýšenou frekvenci pálení (Wixted et al. 2018). Během učení a tvorby kontextových asociací dochází k rychlým změnám ve vzájemných reakcích jednotlivých buněk. To bylo dokázáno analýzou aktivity neuronů MTL během učení a následného vybavování asociací mezi položkou a místem (Ison et al. 2015).

Studie zkoumající vztah mezi kódováním a trvalostí paměti na lidských subjektech za pomoci funkční magnetické rezonance (fMRI) odhalila, že se může objevit aktivace stejných oblastí při ukládání dlouhodobých a krátkodobých vzpomínek. Totožné kódování u krátkodobých i dlouhodobých vzpomínek bylo zjištěno v oblastech levého hipokampu, levého dolního frontálního gyru (IFG) a levého fusiformního gyru (FG), s tím, že aktivita v dolním frontálním gyru byla při kódování dlouhodobých vzpomínek zvýšená. Tato oblast se hojně uplatňuje i při udržování sémantické paměti, toto zjištění by naznačovalo, že paměťové reprezentace procházejí v průběhu času změnami, při kterých ubývá specifických detailů a přibývá sémanticky zprostředkovaného obsahu (Uncapher a Rugg 2005).

Následný efekt známosti (tedy vyhodnocení, že je daný objekt povědomý), který je shodný jak při dlouhodobém, tak při krátkodobém uchovávání vzpomínek, byl zjištěn v souvislosti s aktivitou v pravé parahipokampální kůře (PHC) (Uncapher a Rugg 2005). Ta se také uplatňuje v rozpoznávací paměti pro asociace mezi předmětem a místem (Malkova a Mishkin 2003).

Zatímco hipokampus má stěžejní význam pro kódování nových položek, v kódování epizodické paměti se spolu s ním ještě výrazně uplatňují mediální prefrontální (mPFC) a entorhinální kůra (EC) (Eichenbaum 2017, Chao et al. 2020). mPFC má vliv na plánování, časové zpracování, pozornost, flexibilitu chování, sociální a emoční chování (Chao et al. 2020) a jeho souhra s hipokampem se podílí na zpracování epizodické paměti (Eichenbaum 2017). Ve studiích na hlodavcích byl zjištěn jejich význam zejména ve vytváření asociací mezi odlišnými objekty a jejich umístěním, což je zásadní pro vznik epizodických vzpomínek. EC se pak zaměřuje jak na zpracování informací o poloze kódované položky, tak i na zpracování informací o časovém kontextu a předpokládá se, že k epizodické paměti přispívá tím, že slučuje informace „co“ a „kde“ v hipokampu (Chao et al. 2020).

### 3. 1. 2. Konsolidace epizodických vzpomínek

Konsolidace paměti je proces přeměny nově zakódovaných reprezentací do stabilnějších forem pro budoucí použití (McGaugh 1989). Při procesu konsolidace nové informace nepřepisují informace staré, dochází totiž nejprve k dočasnému uložení vzpomínek a ty jsou až poté postupně ukládány do dlouhodobé paměti (O'Neill et al. 2010, Inostroza a Born 2013). V tomto procesu hraje stěžejní roli spánek, při kterém jsou vzpomínky, jež byly zakódovány v bdělém stavu postupně transformovány a ukládány do paměti během fáze spánku s tzv. pomalými vlnami (SWS – z anglického „slow-wave sleep“) (Daurat et al. 2007). Při konsolidaci vzpomínek dochází k reaktivaci neuronů během SWS, což umožňuje zachovat podstatu zaznamenané informace a její uložení do paměti. Následná REM fáze (z anglického „rapid eye movement“) pak přispívá ke stabilizaci nově transformované informace, což je pro epizodickou paměť klíčové (Rauchs et al. 2004, O'Neill et al. 2010, Inostroza a Born 2013).

V procesu konsolidace zůstává stěžejní jak hipokampus, tak kortikální oblasti. Během bdělosti jsou epizodické vzpomínky kódovány v hipokampu i prefrontální kůře, během následného spánku se hipokampální reprezentace přehrávají a přesouvají se do neokortikálních sítí. Spánek přednostně posiluje epizodickou paměť na kontextové rysy události, zejména časové a prostorové, jež jsou závislé na hipokampálním zpracování, na rozdíl od toho, rozpoznávání založené na známosti informace, jenž se spoléhá na parahipokampální kůru, je spánkem ovlivněno méně (Inostroza a Born 2013).

### 3. 1. 3. Vybavování epizodických vzpomínek

Aktivace hipokampu při vybavování vzpomínek spočívá v tom, že jsou v minulosti zakódované položky znovu vyvolány v takovém formátu, v jakém byly zaregistrovány (Fletcher et al. 1997).

Jelikož má hipokampus tendenci automaticky kódovat nové informace, je potřeba při experimentech oddělit aktivaci hipokampu v důsledku kódování nových položek od aktivace za účelem vybavení starých informací (Fletcher et al. 1997). Příkladem studie, která ukázala, že tyto dva procesy aktivují anatomicky odlišné zóny mediálního spánkového laloku je studie z roku 2003 (Zeineh et al.), jež používala funkční magnetickou rezonanci (fMRI). Výzkum měl za cíl identifikaci změn v podoblastech hipokampu u dobrovolníků, kteří se učí nové asociace a následně si vybavují již známé informace. Prokázal, že existuje silná korelace mezi aktivitou v DG a ukládáním nových asociací. Vybavování již naučených informací bylo spojeno

s aktivitou v jiné zóně mediálního spánkového laloku, a to konkrétně v subikulu (Zeineh et al. 2003).

Proces vybavování je možné rozdělit na tři složky, na jeho úspěšnost, přesnost a živost vzpomínek. Bylo zjištěno, že je-li vybavení vzpomínek úspěšné či ne, záleží na hipokampu a ona úspěšnost je zde spojena se zvýšením tzv. BOLD signálu (odezva závislá na hladině kyslíku v krvi, která odráží nervovou aktivitu v rámci různých podoblastí mozku) při měření fMRI. Na druhou stranu přesnost vybavování se měnila úměrně s aktivitou v *gyrus angularis* a živost vzpomínek zase s aktivací v *precuneu*. Z těchto zjištění tedy vyplývá, že při vybavování vzpomínek se uplatňuje úzce propojená síť mezi hipokampem a oblastmi v prefrontální kůře, kde hipokampus iniciuje vybavování, jež je dále podporováno kortikálními oblastmi (Richter et al. 2016). Kesteren a kolegové (2010) dále dokázali že aktivita prefrontální kůry se zvyšuje, když se vybavují informace, které se shodují s předchozími znalostmi, tedy takové, jež jsou v souladu s tím, co už jsme věděli, tušili, či předpokládali. Též bylo dokázáno (Wimber et al. 2009), že při selektivním vybavování určité informace dochází k zapomínání déle nevybavených položek, jež narušují vybavení konkrétní vzpomínky.

### 3. 2. Neurální mechanismy epizodické paměti

Stěžejním anatomickým substrátem epizodické paměti je tedy hipokampus a prefrontální kůra. Nyní se přesuneme ke konkrétním neurofyziologickým mechanismům uvnitř hipokampu, které se podílejí na procesech vybavování, kódování a ukládání událostí epizodické paměti.

#### 3. 2. 1. Neurofyziologický základ epizodických vzpomínek

Mozkové struktury nezbytné pro vytváření epizodických vzpomínek jsou v současné době zkoumány primárně na zvířatech. U zvířat sice nemůžeme hovořit o mentálním cestování v čase, existují ale aspekty, které s epizodickou pamětí souvisí a lze je hodnotit i u zvířat, například paměť na objekty, místa a trasy a na časoprostorový kontext (Vann a Albasser 2011).

Nervový základ vzpomínek je uložen v síle synaptických spojení mezi neurony. Hypotéza synaptické plasticity a paměti předpokládá, že změna síly spojení mezi neurony je mechanismem zodpovědným za kódování a ukládání paměťových stop (Martin et al. 2000). Aby se vzpomínka uložila, musí událost vyvolat určitou změnu v síle synapsí. Tyto změny se nazývají synaptickou plasticitou a vyžadují přesně časované vztahy mezi vystřelujícími propojenými neurony (Citri a Malenka 2008, Cheng a Werning 2016).

Pro zkoumání neurofyziologického základu epizodických vzpomínek je zásadní nález tzv. *place cells* u hlodavců, což jsou neurony v hipokampu, které se aktivují, když zvíře navštíví určitou oblast svého prostředí tzv. *place fields* (Eichenbaum a Cohen 1988, Grieves et al. 2020). Tyto buňky jsou pro existenci epizodické paměti klíčové proto, že jsou zodpovědné za kódování míst v prostoru (O'Keefe et al. 1998, Spencer a Bland 2019), což spočívá v tom, že k jejich aktivaci dochází pouze na určitých místech v prostředí. Zdá se pravděpodobné, že postupná aktivace určitých *place cells* odráží posloupnost výskytu událostí v *place fields*, které k nim přísluší (Cheng a Werning 2016). Po prvním vystavení neznámému prostředí buňky získají schopnost během několika minut zvýšit frekvenci pálení kdykoliv se zvíře vrátí na určité místo (*place field*) v tomto prostředí. *Place fields* odráží celé okolí zvířete, což znamená, že všechna prostorová místa v daném prostředí jsou nějakým způsobem reprezentována (Grieves et al.). Tím se vytváří tzv. kognitivní mapa (Eichenbaum a Cohen 1988, Spencer a Bland 2019). Tuto představu kognitivní mapy následně Eichenbaum rozporoval a společně s kolegy odmítl představu systematického prostorového mapování a přišel s hypotézou ekvivalentní k systému kognitivních map. Tato hypotéza tvrdí, že prostorové prostředí není explicitně mapováno a že *place cells* slouží jen jako kódy, jež identifikují minulé epizody na základě jejich společného pojítka – v tomto případě místa (Eichenbaum et al. 1999).

Kromě *place cells* existují v hipokampu i tzv. *time cells*. Jedná se o hipokampálními neurony, jež kódují po sobě jdoucí okamžiky (Eichenbaum 2017). Jejich existenci dokázal Manns et al. ve studii na potkanech z roku 2007, kdy měli potkani plnit takovou úlohu, při které si museli zapamatovat pořadí sekvence pachových podnětů. Během úlohy vědci pozorovali, že se při kódování postupně měnil vzorec aktivity neuronů v CA1 a tato změna následně odpovídala výkonnosti paměti při testování, což svědčí o kódování časového kontextu, který je pro epizodickou paměť zásadní (Manns et al. 2007).

### 3. 2. 2. Oscilační aktivita mozku

Pro kognitivní schopnosti savců, jako je například učení, paměť a pozornost, je důležitá oscilační aktivita mozku. V hipokampu, stejně jako v prefrontálním kortexu, jsou přítomné tři typy oscilací (Butler a Paulsen 2015). Stav, ve kterém se mozek nachází, věnuje-li se aktivně nějakému úkolu se nazývá on-line stav a je charakterizován theta oscilacemi (4-12 Hz), které se vyskytují převážně během pohybu a REM fáze spánku (Buzsáki 2002); a gama oscilacemi (300-100 Hz), které jsou zodpovědné mimo jiné za smyslové asociace a pracovní paměť. Během on-line stavu, kdy jsme výkonní a plně soustředěni, je zapotřebí větší množství neurotransmiteru acetylcholinu, aby se zajistilo efektivní zpracování informací. (Butler a

Paulsen 2015). Naopak off-line stav nastávající, když zvíře či člověk setrvává klidně na místě nebo spí, je charakterizován nižší hladinou acetylcholinu v hipokampu a zároveň se dá pozorovat nepravidelná vysokofrekvenční aktivita mozku, známá jako ostré vlny (SWR – z anglického „sharp-wave ripple“), která je zřejmě dalším způsobem zpracování informací v hipokampu, sloužící ke konsolidaci informací a jejich následnému uložení do dlouhodobé paměti (Butler a Paulsen 2015, Cheng a Werning 2016).

Existuje korelace mezi on-line a off-line stavem mozku, jelikož buňky, které se aktivují v bdělém stavu, se také často aktivují během odpočinku a spánku. Populace neuronů v off-line stavu často vykazuje sekvenční aktivitu podobnou té, kterou projevují neurony v předchozím on-line stavu, jedná se tedy zřejmě o opakování předešlých zkušeností (Cheng a Werning 2016). U člověka byl tento jev pozorován například během experimentu, v němž si měli účastníci prohlédnout sérii fotek domů a lidí a vždy posoudit, zda je člověk/dům na fotce mladý či starý. V datech z fMRI bylo možné detekovat během plnění úkolu opakující se vzorce. Následně bylo testováno, zda data detekovaná v klidových stavech odráží sekvenční strukturu úkolu, který účastníci dříve řešili. Výzkum ukázal, že vzorce fMRI z lidského hipokampu v klidovém stavu odrážejí sekvenční přehrávání stavů, jež byly dříve zažity v rozhodovacím úkolu (Schuck a Niv 2019).

## 4. Ontogeneze epizodické paměti

V průběhu našeho dětství se schopnost kódovat a uchovávat si složité vzpomínky stále zlepšuje. To zahrnuje také schopnost vytvářet a pamatovat si do podrobností minulé události, a nejen je rozpoznávat na základě podobnosti s dřívějšími zážitky. Abychom mohli tento vývoj pochopit, je nutné studovat jak kognitivní změny nastávající v průběhu života jedince, tak nervové substráty a jejich proměny, které se v epizodické paměti uplatňují (Ghetti a Bunge 2012).

### 4. 1. Kognitivní vývoj paměťových schopností

Pomocí neverbálních testů bylo zjištěno, že již ve věku 9 měsíců jsou kojenci schopni si zakódovat a dokonce i po nějakou dobu (cca 1 týden – 1 měsíc) pamatovat konkrétní události. V průběhu druhého roku života se doba, po kterou vzpomínky přetrvávají, rychle zvyšuje až na 12 měsíců. Následně v průběhu předškolního věku se paměťové schopnosti nadále mění, a to v několika aspektech, jež jsou důležité i pro vývoj autobiografické paměti. Zaprvé se zvyšuje pravděpodobnost, že se daná vzpomínka uchová. To znamená, že starší děti mají větší šanci si vzpomenout na události, které se staly před delší dobou (3leté děti v řádu měsíců) než mladší děti. Dále děti také dokáží lokalizovat události v určitém čase a na určitém místě. Například používají časové ukazatele jako "včera" nebo "loni v létě", které jim pomáhají si vzpomenout na události a zařadit je do časového rámce. Tyto změny znamenají, že děti jsou schopné si do paměti ukládat více událostí s více detaily, tedy události pro ně jedinečné a lokalizované v čase a místě, které si pamatují po dlouhou dobu (Benson 2020).

#### 4. 1. 1. Vývoj paměti u novorozenců a kojenců

Je otázkou, zda lze u novorozenců a kojenců (do 1 roku života) hovořit o přítomnosti explicitní (deklarativní) paměti, tedy zda jsou schopni si vědomě pamatovat určité události či informace. V prvních šesti měsících života jsou již k dispozici techniky pro hodnocení paměti, např. vizuálně párové porovnávání, které měří, jak moc kojenci sledují nové předměty v porovnání s předměty jim známými nebo měření, které spočívá v tom, že dítě reprodukuje činnost, kterou předtím předváděl zkoušející. Z těchto konkrétních typů měření vyplývá, že explicitní paměť je ve věku do 6 měsíců patrná (Newcombe et al. 2007, Bauer 2007, 2015).

Zdá se však, že i přesto, že kojenci (do 1 roku) jsou schopni si pamatovat sekvence, vytvoření vzpomínek, které přežijí i desetiletí, je stále problematické (Bauer a Leventon 2013). Vědci si to vysvětlují dvěma způsoby. Jedním z důvodů může být, že paměťové schopnosti dětí

jsou ještě ve druhém roce života stále poměrně křehké (Newcombe et al. 2007, Bauer 2007, 2015). Další možností je domněnka, že raná explicitní paměť je spíše sémantické povahy než epizodické (například ptáme-li se dítěte, co mělo k snídani, lze posoudit jen těžko, zda se při jeho odpovědi skutečně uplatňuje epizodická paměť nebo zda se dítě opírá o sémantické znalosti, jelikož ví, co se obvykle snídá například proto, že se ho na otázku dotazujeme často) (Colombo a Hayne 2010).

#### 4. 1. 2. Vývoj epizodických a autobiografických vzpomínek

Epizodické vzpomínky jako takové vznikají v prvních přibližně 2-3 letech života, avšak autobiografické vzpomínky, které se od běžných epizodických liší subjektivním a osobním postojem se formují až později (Bauer 2015).

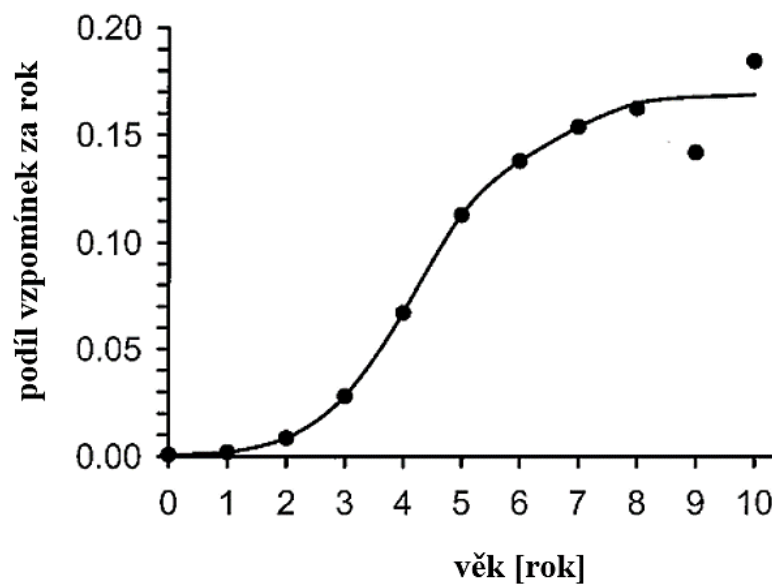
Že jsou epizodické vzpomínky přítomné již ve třech letech, dokázala například studie z roku 2011 (Hayne et al.), kde se porovnávaly schopnosti tříletých a pětiletých dětí popsat události, které se jim staly v nedávné minulosti a zároveň i takové, které se stanou v blízké budoucnosti. Obě tyto skupiny dokázaly o těchto událostech podat alespoň nějakou informaci. I tříleté děti, ač ne tak uceleně jako pětileté, vykazovaly známky epizodické paměti a dokázaly popsat (ač ne tak přesně), jak události minulé, tak předvídat události budoucí.

Zjištění studie tedy zpochybnily názor, že tříleté děti nemají dostatečné dovednosti v oblasti epizodické paměti. Vědci při testování používali metodu, kterou již dříve použil Suddendorf (2005, 2010), ale upravili ji tak, aby byla pro děti přívětivější (omezili počet dalších faktorů souvisejících s věkem, které by mohly ovlivnit výkon v úkolu). Děti byly při popisu událostí úspěšnější než děti v Suddendorfových experimentech. Studie dokázala, že tříleté děti mají schopnost pamatovat si minulé události a předpovídat budoucí, i když jejich zprávy nebyly tak detailní jako u starších dětí (Hayne et al. 2011).

Naproti epizodickým vzpomínkám, autobiografické vzpomínky vznikají až později, přibližně mezi 2-3 rokem života (viz. Graf 1). Možným důvodem je, že jejich vývoj je vázán na vývoj sebepojetí, kolem kterého lze vzpomínky uspořádat. Brzkým autobiografickým vzpomínkám tedy brání absence subjektivního já, které zaujímá osobní pohled na životní události a hodnotí je z hlediska jejich významu pro sebe samého. Bez tohoto vývoje tedy nemůže existovat onen autobiografický prvek v epizodických vzpomínkách, a tedy autobiografická paměť jako taková. Dalším možným faktorem je, že v prvních přibližně 3–5 letech život dětem chybí plně vyvinuté komplexní autoetické vědomí, což má za následek, že nejsou schopné mentálně cestovat v čase a znovuprožívat minulé události a zážitky, což je



rys, o němž se předpokládá, že doprovází jak epizodické, tak autobiografické vybavování (Rubin 2000, Bauer 2015).



*Graf 1- Rozložení autobiografických vzpomínek v závislosti na věku, které ukazuje jejich relativní nedostatek v prvních přibližně 3 letech života a následně jejich rychlý nárůst v raném dětství a jejich následné dozrání kolem 7 let (Rubin 2000)*

Ačkoli každý z výše uvedených faktorů zahrnuje jinou specifickou složku paměťových schopností, vychází z nich, že vzpomínky dětí ve věku přibližně do pěti let jsou epizodické, postrádají však vlastnosti, jež jsou typické pro autobiografické vzpomínky, které jsou tedy vytvářené až v pozdějším věku (Bauer 2015).

#### 4. 2. Neurofyziologický vývoj epizodické paměti

Aby si mozek mohl vybavit detaily minulých událostí, musí zpracovat jednotlivé rysy událostí a následně je spojit do časoprostorového kontextu, v němž se tyto rysy vyskytly. Ačkoli byla tato schopnost u dospělých již relativně dobře prostudována, výzkum v oblasti neurofyziologického vývoje epizodické paměti je stále v plném proudu. V této kapitole se budeme zabývat vývojem oblastí, jež jsou za epizodickou paměť zodpovědné a budeme rozebírat, jaké změny v těchto oblastech mohou přispět k rozvoji schopnosti vybavit si detaily minulých událostí.

Zaměříme se na neurofyziologické aspekty vývoje epizodické paměti, zvláště pak na změny v hipokampu, prefrontální kůře a bílé hmotě, jež jsou s epizodickou pamětí spojené. Budeme zkoumat, jak se hipokampus, struktura zásadní pro vytváření a obnovování reprezentací specifických událostí, vyvíjí během dospívání u hlodavců a u člověka a jak tyto

změny ovlivňují schopnost vybavit si epizodické informace. Dále nás bude zajímat, jak se prefrontální kůra, struktura spojená s kódováním vzpomínek, vyvíjí a jaké změny v raném období života jsou pro ni charakteristické. Nakonec se budeme zabývat strukturami, které propojují bílou hmotu, což zprostředkuje přenos informací mezi oblastmi mozku.

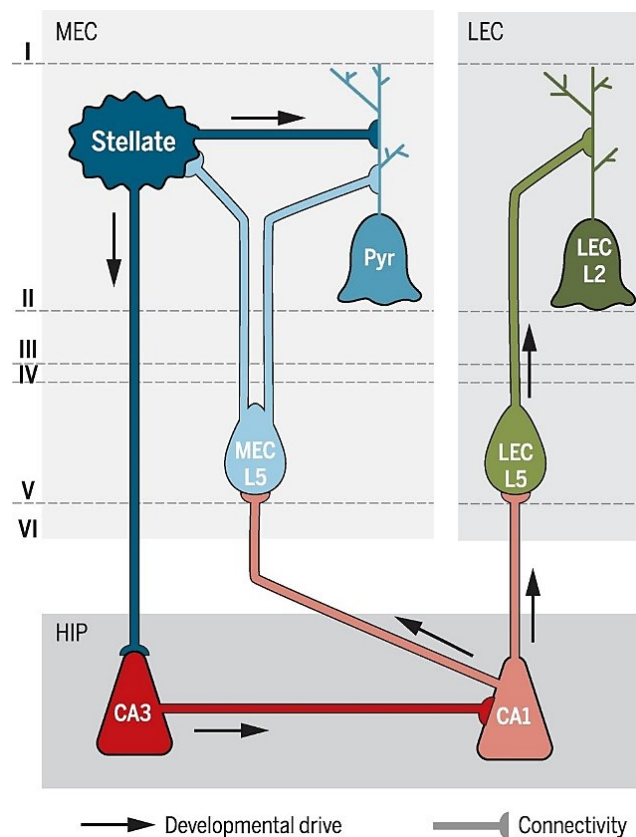
#### 4. 2. 1. Změny v hipokampu

Vývoj hipokampu probíhá později než u většiny ostatních částí mozku a v jeho rámci dochází jak k migraci a zrání neuronů, tak i k morfologickým změnám. V této kapitole se nejprve zaměříme na neurální vývoj a následně na vývojové změny v objemu hipokampu a jeho podoblastí.

Opožděný vývoj hipokampu oproti korovým oblastem (kromě prefrontální kůry, jež patří mezi naposledy dozrávající oblasti) vykazují jak lidé, tak hlodavci, avšak najdeme mezi nimi rozdíly. U hlodavců se počáteční dva týdny postnatálního růstu shodují s pozdějšími fázemi vývoje mozku během lidského těhotenství. Zároveň také hlodavci dosahují neuronálních vývojových vrcholů, jež se u člověka rovnají závěru kojeneckého věku, již během třetího týdne po narození (Semple et al. 2013). U hlodavců neurony hipokampu upravují svou aktivitu na základě předešlých zkušeností již ve věku do 21. postnatálního dne, což může vést k následným trvalým biologickým změnám. Tyto změny pak usnadňují zrání synapsí kódujících vzpomínky na události z raného života. Na základě toho je tedy možné usuzovat, že některé mechanismy epizodické paměti jsou k dispozici již kojencům (Donato et al. 2021).

Neurální vývoj hipokampu byl pozorován u hlodavců ve studii z roku 2017, jež odhalila postupné zrání hipokampální sítě během prvního měsíce života hlodavce. Z jejich výsledků vyplynulo, že hlavní úlohu v tomto procesu by mohly hrát hvězdicovité buňky (z anglického „stellate cells“). Vědci zkoumali neurogenezi a synaptogenezi za využití histologických markerů a vytvořili díky nim časoprostorovou mapu zrání entorhinálně-hipokampální sítě. Výsledkem bylo odhalení, že postupný vývoj zrání se řídí specifickou posloupností a že hvězdicovité buňky v mediální entorhinální kůře (MEC) hrají klíčovou roli v iniciaci a řízení strukturálního zrání interneuronové sítě zapojené do vyšších kognitivních funkcí. K postupnému vývoji zrání, jenž odráží tok informací v neuronálních sítích (obvodech) mozku dospělých hlodavců, je zapotřebí signál vyvolaný excitační aktivitou, který se šíří napříč sítí prostřednictvím synaptických spojení a iniciuje zrání v následujících oblastech. Vědci pozorovali, že šíření signálu probíhá vždy ve stejném pořadí, a to následovně: od povrchových vrstev mediální entorhinální kůry nahoře, přes hipokampus uprostřed k hluboké vrstvě

entorhinální kůry dole. Narušení excitační aktivity v jakékoli oblasti sítě bránilo zrání v oblastech pod ní, zatímco oblasti nad ní mohly dosáhnout téměř shodné úrovně zrání jako dospělí. Hvězdčité buňky ale zůstávaly narušením neovlivněny, z čehož lze vyvodit, že jsou nezávislé na příchozí excitační aktivitě, a naopak slouží jako iniciátoři zrání neuronové sítě. Poskytují excitační podněty svým synaptickým cílům, a to vede k postupným fázím zrání v entorhinálně-hipokampálním okruhu. (Donato et al. 2017, Rowland et al. 2018).



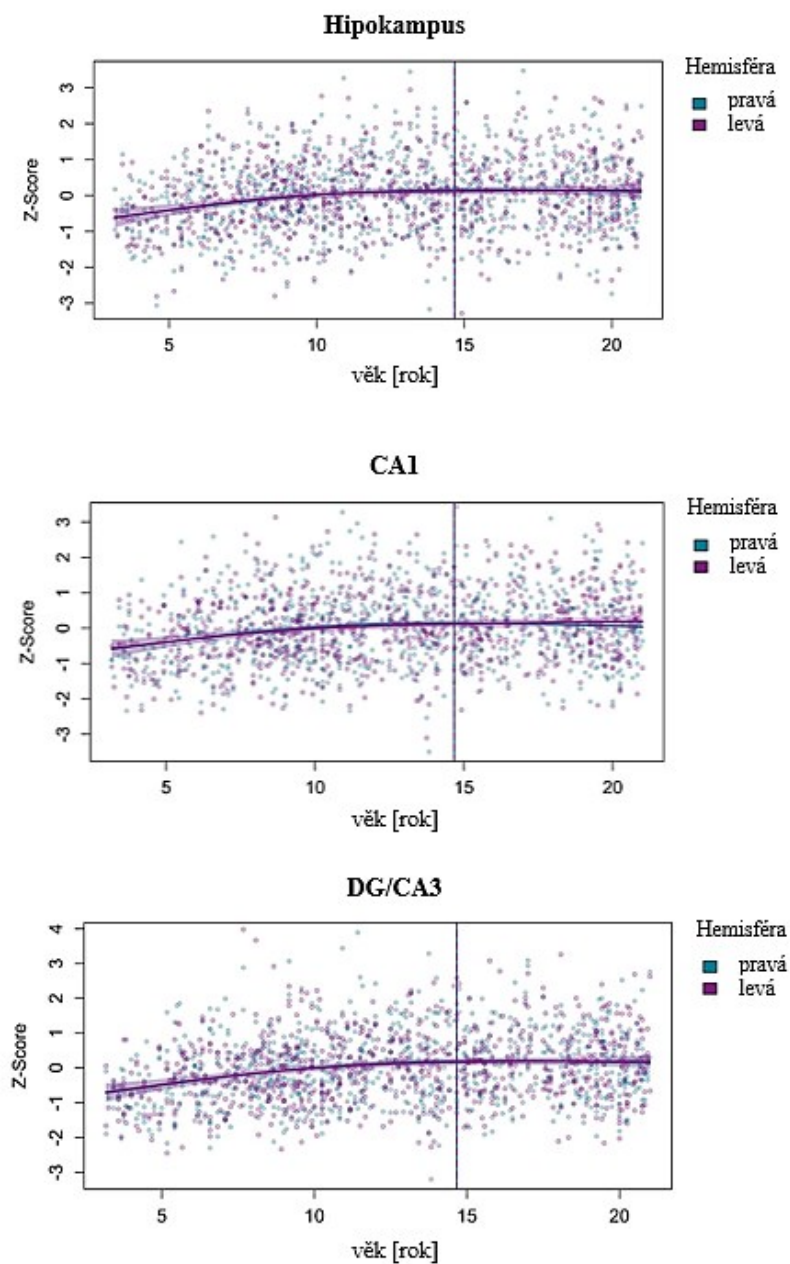
Obrázek 3 - Entorhinálně-hipokampální okruh – na obrázku můžeme vidět, jak jsou povrchové vrstvy entorhinální kůry spojeny s hipokampálními podpolemi. Během vývoje řídí excitační aktivita pocházející z 2. vrstvy mediální entorhinální kůry (MEC-L2) zrání entorhinálně-hipokampální sítě dle lineární posloupnosti, jež odráží tok excitačních informací v síti dospělých jedinců. Utlumení hvězdčových buněk, na rozdíl od narušení pyramidových neuronů, zastaví postup zrání celého entorhinálně-hipokampálního okruhu (Donato et al. 2017)

Během prvního měsíce života hlodavců tedy dochází k dozrání hipokampální sítě, zároveň dochází také k vývoji theta oscilací, jež jsou stěžejní pro postupné vytváření vzpomínek. U hlodavců je kódování prostorových reprezentací spojeno s aktivitou *place cells*, tedy s časově komprimovanými sekvencemi, jež jsou známé jako theta sekvence. Tyto sekvence jsou vázány na sousedící místa, kterými se živočich pohyboval. Theta oscilace se objevují v hipokampu potkanů na začátku třetího postnatálního týdne a lze identifikovat tři fáze jejich vývoje v oblasti CA1 hipokampu. První stádium (končící kolem 16. dne postnatálního vývoje) je charakteristické přítomností neuronálních souborů, jejichž aktivita znázorňuje

jednotlivá místa v prostředí, ne však sekvenční dráhy před, během nebo po dané zkušenosti. Rychlé kódování nových prostorových míst se objevuje ve druhém stádiu (během 17. až 21. postnatálního dne), stále se však neobjevují žádné detekovatelné theta sekvence. A nakonec ve třetí fázi (22. až 24. postnatální den) jsou postupně zažitá místa v prostředí vázána v rámci hipokampálních theta sekvencí a následně jsou během spánku přehrávána s čím dál tím vyšší přesností a četností. Tato zjištění dokazují, že ke vzniku theta sekvencí, a tedy k přesné reprezentaci minulých, současných a budoucích míst dochází v průběhu času (Farooq a Dagoi 2019).

S vývojem hipokampu dochází také ke zvětšování jeho objemu v souvislosti s věkem, u člověka jsou zvláště patrné tyto změny v období do čtyř let. Tento růst lze přičíst především přírůstkem nově vzniklých neuronů v gyru dentatu, tvorbě synapsí a myelinizaci axonálních vláken. Následně pak u dospělých byl zaznamenán opětovný úbytek objemu hipokampu s postupujícím věkem. Vědci také dokázali, že strukturní vývoj jednotlivých částí hipokampu u dětí není rovnoměrný a že jednotlivé podoblasti hipokampu mají odlišné vývojové dráhy (Utsunomiya et al. 1999, Gogtay et al. 2006, Lee et al. 2014). Vlivu hipokampu na proces rozvoje ep. paměti a v průběhu dětství a adolescence se věnovala studie z roku 2014 (Lee et al.). Tato studie předpokládá, že různé oblasti hipokampu (DG, CA1, CA3, subikulum) se vyvíjí různě rychle (mění se jejich objem), což má vliv na epizodickou paměť. Do studie se zapojilo 39 dětí ve věku od 8 do 14 let, jejichž úkolem bylo udržet si v paměti správné spojení mezi kresbou a k ní příslušící barvou okraje, což autoři interpretovali jako vhodný model pro kontextuální zapamatování, uplatňující se v epizodické paměti. Účastníci se tedy snažili zapamatovat si barvu rámečku každé kresby a odpovědět na otázku, zda viděli kresbu s červeným rámečkem, se zeleným rámečkem, nebo novou kresbu, kterou předtím neviděli. Aktivita hipokampu byla sledována pomocí fMRI. Byly zjištěny rozdíly mezi dětmi v různých věkových skupinách. Byly pozorovány významné vztahy mezi objemem pravé podoblasti hipokampu a paměťovým výkonem. Objem CA3/DG souvisel s úspěšným vybavováním asociace mezi kresbou a barvou jejího okraje. Celkový objem levé hipokampální oblasti nevykazoval statisticky významnou souvislost s přesností vybavení asociace. V souladu s těmito zjištěními se předpokládá, že podoblasti DG a CA3 podporují kódování a následné vybavování konkrétních rysů událostí a jejich vzájemných souvislostí, což je pro epizodickou paměť zásadní. Na rozdíl od podoblastí DG/CA3, nebyl objem CA1 významně spojen s epizodickou pamětí (Lee et al. 2014).

Nedávná studie prováděná na participantech ve věku 3 až 21 z roku 2022 také zkoumala věkově podmíněné rozdíly v objemu hipokampu a jeho podoblastí. Autoři studie došli k závěru, že větší objem hipokampu a jeho podoblastí vykazuje nelineární vztah s věkem. Zvětšování objemu hipokampu i jeho podoblastí DG, CA3 a CA1 pokračuje přibližně do 16. roku života (viz Graf 2, 3 a 4). Studie také dokázala, že zvýšení objemu podoblastí DG/CA3 i CA1 pozitivně koreluje s výkonem v úlohách, jež testovaly epizodickou paměť. Toto zjištění je v rozporu s výše zmíněnou studií z roku 2014, která zvýšení objemu CA1 podoblasti nespojovala s epizodickou pamětí (Dick et al. 2022).



Graf 2, 3, 4 - Závislost věku na objemu hipokampu, CA1, DG/CA3 (Dick et al. 2022)

Dalším typickým rysem vzpomínek vytvořených v raném věku je fakt, že dochází k jejich rychlému zapomínání a v dospělosti není možné si je vybavit (dětská amnézie). K té dochází jak u lidí, tak u hlodavců, studie mechanismů tohoto fenoménu jsou však obvykle prováděné na hlodavcích. Možným důvodem fenoménu amnézie je právě fakt, že hipokampus je v raném věku (do třetího postnatálního týdne u hlodavců) natolik nezralý, že není schopen konsolidovat a ukládat epizodické reprezentace (Alberini a Travaglia 2017). Uložení dlouhodobých vzpomínek je závislé na mozkovém neurotrofickém faktoru (BDNF) a na metabotropním glutamátovém receptoru 5 (mGluR5), jež přepínají expresi podjednotek NMDA receptoru, a to z 2B na 2A. Tvorba a uložení paměťové stopy vyžaduje přepnutí podjednotek GluN2B-GluN2A zprostředkované mGluR5. Aktivace mGluR5 nebo zvýšení BDNF v hipokampu urychluje funkční způsobilost pro tvorbu paměti, čímž pádem podporuje postupné ukončení období dětské amnézie a dlouhodobé uložení epizodických vzpomínek (Travaglia et al. 2016, Bessières et al. 2020).

#### 4. 2. 2. Změny v prefrontální kůře

Vývoj prefrontální kůry (PFC) se považuje za jedno z možných vysvětlení dozrávání epizodické paměti během dětství a dospělosti, kdy se ukazují změny v její tloušťce. Tuto hypotézu podporuje i fakt, že se v tomto věku zlepšují paměťové schopnosti, jež jsou právě PFC ovlivňovány (Sowell et al. 2001, 2004).

V prvním až čtvrtém postnatálním týdnu života hlodavce zaujímají neurony PFC svou konečnou polohu a začínají se diferencovat a vytvářet synaptická spojení. V tomto období také v PFC dozrávají a diferencují se pyramidové buňky, zvětšuje se délka bazálních a apikálních dendritů a axony se prodlužují. Následuje zdokonalování synaptických spojení. Synaptické kontakty jsou zpočátku života savců relativně stabilní, následně zažívají velký nárůst kolem 3,5 let u člověka a přibližně čtvrtého postnatálního týdne u hlodavců (Caballero et al. 2016, Kroon et al. 2019). Období následného postupného úbytku do období adolescence naznačuje, že dochází k výběru a zdokonalení synaptických spojení, a to během let, kdy jsou nejintenzivnější zkušenosti s učením (Rakic et al. 1986). U lidí i hlodavců patří PFC mezi poslední oblasti, které plně dozrávají. Přesnost vybavování kontextových detailů epizodických vzpomínek se zvyšuje s postupnou tvorbou nových synapsí (tzv. synaptogeneze) a s odstraňováním nepoužitelných synapsí (tzv. prořezáváním) během ontogeneze (Rakic et al. 1986, Kroon et al. 2019).

Ve studii prováděné na lidech v roce 2007 byl zkoumán růst PFC a jeho vliv na přesnost vybavování kontextových detailů. Pomocí fMRI bylo zjištěno, že se přesnost vybavování

konkrétních scén od 8 do 24 let výrazně zlepšuje s věkem (Ofen et al. 2007), u hlodavců pak neurofyziologické změny vrcholí v 7. postnatálním týdnu (Caballero et al. 2016). To je doprovázeno růstem specifických oblastí dorsolaterální prefrontální kůry. Studie odhalila, že zvýšení aktivace PFC v závislosti na věku má vliv na zapamatování většího množství kontextových detailů, ale nikoliv na rozpoznávání známosti dané informace (Ofen et al. 2007). Ze studií vyplývá, že nezralost PFC omezuje detailnost i specifičnost vzpomínek u dětí ve srovnání s dospělými (Wendelken et al. 2011, Ofen et al. 2007). Studie také zjistily, že ve věku od 8-12 let se vyvíjí schopnost záměrného potlačování vzpomínek, což je spojeno se zvýšenou aktivací laterální prefrontální kůry (Paz-Alonso et al. 2009).

#### 4. 2. 2. Změny ve strukturách pro vedení signálu

Výše jsme hovořili o vývoji dvou hlavních struktur, jež se podílejí na ukládání a vybavování epizodických vzpomínek. Existují ale i další struktury, jež hrají roli v epizodické paměti. Jedná se o struktury, které se zasluhují o propojení bílé hmoty. Toto propojení zprostředkuje přenos informací mezi oblastmi mozku (Lockhart et al. 2012). U dětí je vývoj epizodické paměti podmíněn nárůstem nervových interakcí mezi temporálními a frontálními korovými oblastmi. Jednou takovou strukturou je *uncinální fascikulus*, který je drahou usnadňující neurální komunikaci. Ze studie prováděné na dětech z roku 2009, která využívala k měření uspořádání bílé hmoty difuzní tenzorové zobrazování (DTI), vyplývá, že bílá hmota zprostředkovává propojení mezi korovými oblastmi, čímž usnadňuje efektivní vybavování vzpomínek. Také zjistila, že celistvost bílé hmoty v *uncinálním fasciklu*, jež se zvyšuje s věkem, přispívá ke sluchově-verbální paměti (Mabbott et al. 2009).

Druhá struktura významná pro epizodickou paměť jak u člověka, tak u zvířat je *fornix*, primární axonální dráha hipokampu, jež spojuje hipokampální oblasti se zbytkem limbického systému a zároveň také propojuje pravý a levý hipokampus. Jedná se o strukturu, která nevykazuje přílišné změny s věkem (Lebel et al. 2008, Hoffman et al. 2022), ale studie DTI prokázala, že už v raném dětství se zdá být *fornix* vyvinutější než jiné oblasti mozku a ve věku do pěti let může být jeho vývoj ukončen (Lebel et al. 2008).

Další strukturou, která hraje důležitou roli v epizodických vzpomínkách, je svazek vláken zvaný *cingulum*, který propojuje frontální, parietální a mediální temporální oblasti (Bubb et al. 2018). Pro vybavování epizodických vzpomínek je pak zvláště důležitý *dorzální cingulární svazek*, jehož aktivita koreluje s výkonem v epizodické paměti, ale příliš se

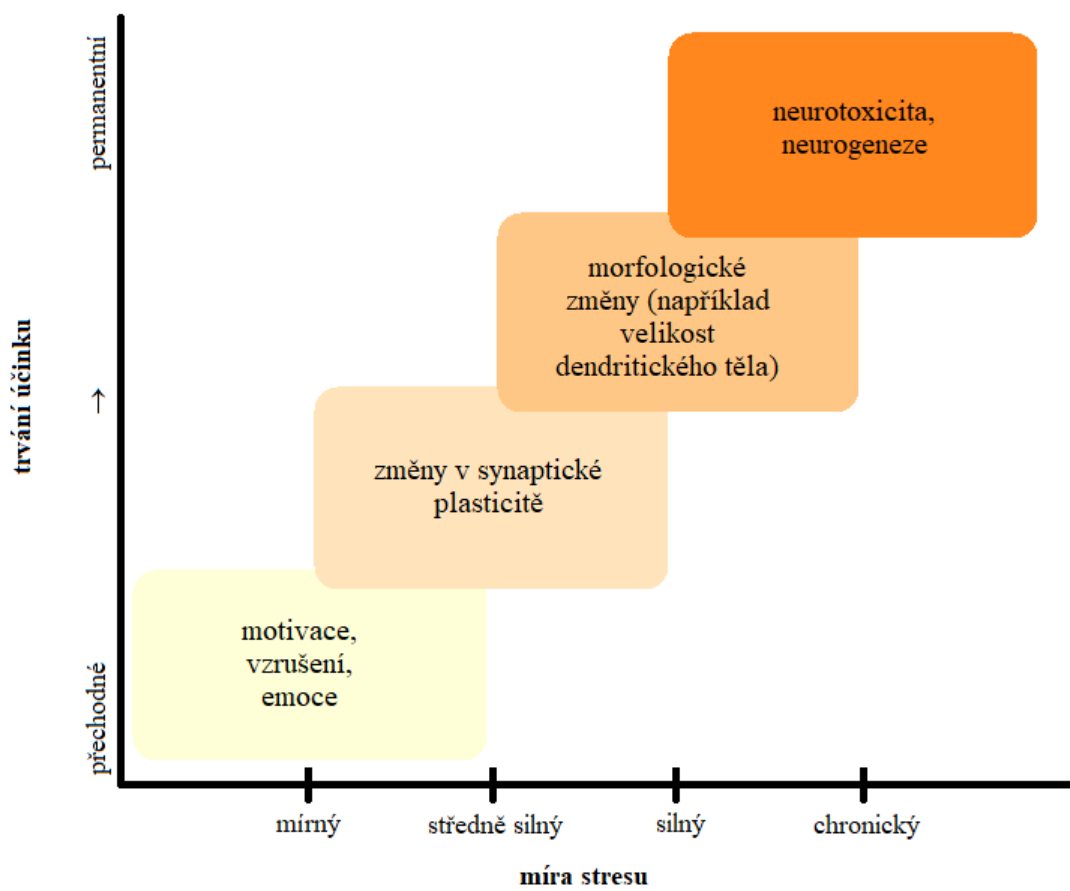
nezvyšuje s věkem, což stejně jako v případě *fornixu* ukazuje, že je *cingulum* již v raném věku (před čtvrtým rokem života člověka) plně vyvinuto (Bouyeure et al. 2022).

Studie z roku 2022 též zkoumala, jak se na vývoji epizodické paměti podílí výše zmíněné dráhy bílé hmoty. Tato studie našla jen velmi málo důkazů o vlivu věku na jejich vývoj a tím i na epizodickou paměť. Studie přímo rozporuje zjištění z výše zmíněné studie od Malbotta a kolegů z roku 2009, která tvrdila, že celistvost bílé hmoty v *uncinálním fasciklu* zvyšující se s věkem koreluje s postupným zlepšováním epizodického vývoje. Jejich poznatky pak souhlasí s těmi studiemi, které nenalézají, že by vývoj v *uncinálním fasciklu*, *fornixu* a ani *cingulu* s postupujícím věkem výrazně koreloval s vývojem epizodické paměti. Jedním z možných vysvětlení může být, že dříve konané studie byly prováděné v menším rozsahu (a to ať už se týká věku, či počtu účastníků), zatímco tato studie byla prováděna na 830 dětech ve věku od 3 do 21 let (Dick et al. 2022). Dalším možným vysvětlením pak může být fakt, že tyto struktury se relativně obtížně měří. Například při studiu *fornixu* může být problémem, že jeho velká část je obklopena mozkomíšním mokem, jenž může při měření bílé hmoty interferovat (Hoffman et al. 2022).

#### 4. 2. 4. Faktory ovlivňující neurofyzilogický vývoj epizodické paměti

Změny v jednotlivých mozkových strukturách uplatňujících se v epizodické paměti jsou podmíněné věkem. Individuální rozdíly v epizodické paměti jsou jak u člověka, tak u zvířat způsobeny vlivy prostředí, jako jsou například chronický stres nebo vystavení toxickým látkám (Kim a Yoon 1998, Ghetti a Bunge 2012). V práci jsme se rozhodli soustředit hlavně na stresové faktory a na nich ukázat možné vývojové odchylky. Při mírné úrovni stresu (viz. Graf 5) dochází ke krátkodobým změnám v emočním prožívání, které mohou pozitivně ovlivnit procesy učení a paměti. S čím dál tím vyšší úrovní stresu pak (ať už z pohledu trvání či intenzity) naopak dochází v hipokampu jak k trvalým, tak k přechodným změnám, jako jsou například změny v synaptické plasticitě, morfologické změny nebo ztráta funkčnosti neuronů (Kim a Yoon 1998).





Graf 5 - Fyziologické účinky stresu na hipokampus (Kim a Yoon 1998)

Vlivem stresu se zabývala studie, kterou prováděl Lee a kolegové na laboratorních potkanech. Studie zkoumala vliv stresu na objem hipokampu po 21 denním vystavení chronickému stresu. Bylo odhaleno, že dochází k výraznému úbytku objemu hipokampu ve srovnání s výchozím stavem před stresem (zmenšení objemu po stresu činilo přibližně 3 %). Úbytek objemu koreluje se schopností kódovat a vybavovat si asociace v epizodické paměti (Lee et al. 2009). Jiná studie zase pozorovala, že chronický stres způsobuje reorganizaci struktury gyru dentatu u dospělých potkanů, což zahrnuje pokles neurogeneze a pokles celkového počtu neuronů a také objemu DG (Pham et al. 2003).

V animální studii z roku 2020 prováděné na potkanech pak bylo dokázáno, že pokud dojde k narušení hipokampální oscilační aktivity, která se u hlodavců objevuje během prvních tří postnatálních týdnů a s jejímž dozráváním je spojena prostorová paměť, má to za následek významné deficity v prostorovém poznávání potkanů. Ze studie vyplývá, že dojde-li k narušení hipokampální oscilační aktivity v kritickém období vývoje (a to i po velmi krátkou dobu – 1 hodina denně po dobu 4 dnů), následuje poškození kódování *place cells*, jež jsou nezbytné pro

prostorovou paměť. Autoři předpokládají, že tato zjištění pomohou s léčbou neurologických onemocnění, jež jsou způsobené encefalopatickými poruchami v kritickém období vývoje paměti (Kloc et al. 2020).

Bylo také zjištěno, že nejen stres postnatální nebo prenatalní může mít vliv na vývoj epizodické paměti, ale že i stres matky v období před početím potomka může mít negativní vliv na vývoj paměti. Potkaní samice, které byly vystaveny prekoncepčnímu stresu, měly potomky, u kterých analýza mozku odhalila změny v tloušťce prefrontální kůry, což má též negativní vliv na epizodické schopnosti (Liu et al. 2017).

Studie zabývající se vlivy stresu na vývoj epizodické paměti však nevyužívají vždy jen animální subjekty. Ve studii na dětech z roku 2017 se vědci zaměřili na zkoumání vlivu špatného zacházení v raném dětství na vývoj hipokampu. Tato studie ukázala, že mladí jedinci, jež byli v dětství vystaveni špatnému zacházení, vykazují sníženou míru vývoje šedé hmoty pravého hipokampu ve srovnání s jedinci, kteří se v dětství se špatným zacházením nesetkali (Paquola et al. 2017).

## 5. Závěr

Tato práce poskytuje náhled do výzkumu vývoje základních mechanismů epizodické paměti. Studie prezentované v práci přispívají k lepšímu poznání vývoje hipokampu a prefrontální kůry s postupujícím věkem a s tím souvisejícího vlivu na vývoj epizodické paměti. V práci byly zmapovány lokální změny objevující se při kódování, konsolidaci i vybavování epizodických vzpomínek v rámci hipokampu i PFC a také změny v propojeních mezi těmito oblastmi.

Hipokampus i PFC u člověka procházejí nejdůležitějšími vývojovými změnami v období do 2-4 roku, tyto změny pokračují u hipokampu až do 16. roku života člověka (Dick et al. 2022), u PFC pak až do dospělosti (Sowell et al. 2004). U hlodavců pak nejdůležitější změny probíhají do konce 4. postnatálního týdne (Farooq a Dagoi 2019, Donato et al. 2021) a pokračují až do 8. (Caballero et al.). Mezi zásadní změny patří zrání synapsí mezi neurony (Semple et al. 2013, Kroon et al. 2019), zvětšování objemu hipokampu a jeho podoblastí (Gogtay et al. 2006, Lee et al. 2014), změny v tloušťce PFC (Sowell et al. 2004) atd. Na vývoj pak má negativní vliv působení stresu v kritickém období, jehož vlivem dochází k úbytku objemu hipokampu (Lee et al. 2009), poklesu neurogeneze (Pham et al. 2003) nebo změnám v tloušťce PFC (Liu et al. 2017).

Výzkum epizodické paměti a jejího vývoje zaznamenal v minulých letech velký posun. Důvodem je velký rozvoj technik, jež je možné k měření použít a díky nimž se nyní daří zmapovat mechanismy vývoje i na buněčné a molekulární úrovni. Budoucnost výzkumu epizodické paměti leží ještě v detailnějším prostudování jejich funkcí, vývoje mechanismů a jejich dlouhodobého dopadu na kognitivní funkce, a to ideálně za pomoci většího množství longitudinálních studií napříč živočišnými druhy. Abnormální vývoj hipokampu i PFC totiž může vést k množství behaviorálních problémů, jejichž řešení je závislé na lepším pochopení vývojových mechanismů.

## Použitá literatura

- Alberini, C. M., & Travaglia, A. (2017). Infantile Amnesia: A Critical Period of Learning to Learn and Remember. *The Journal of Neuroscience*, 37(24), 5783–5795. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0324-17.2017>
- Bauer, P. J. (2007). Recall in Infancy: A Neurodevelopmental Account. *Current Directions in Psychological Science*, 16(3), 142–146. <https://doi.org/10.1111/j.1467-8721.2007.00492.x>
- Bauer, P. J. (2015). Development of episodic and autobiographical memory: The importance of remembering forgetting. *Developmental Review*, 38, 146–166. <https://doi.org/10.1016/j.dr.2015.07.011>
- Bauer, P. J., & Leventon, J. S. (2013). Memory for One-Time Experiences in the Second Year of Life: Implications for the Status of Episodic Memory. *Infancy*, 18(5), 755–781. <https://doi.org/10.1111/infa.12005>
- Benson, J. B. (2020). *Encyclopedia of infant and early childhood development*. Elsevier.
- Bessières, B., Travaglia, A., Mowery, T. M., Zhang, X., & Alberini, C. M. (2020). Early life experiences selectively mature learning and memory abilities. *Nature Communications*, 11(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14461-3>
- Bird, C. M., & Burgess, N. (2008). The hippocampus and memory: Insights from spatial processing. *Nature Reviews Neuroscience*, 9(3), Article 3. <https://doi.org/10.1038/nrn2335>
- Bouyeure, A., Bekha, D., Patil, S., Hertz-Pannier, L., & Noulhiane, M. (2022). Maturity of white matter tracts is associated with episodic memory recall during development. *Cerebral Cortex Communications*, 3(1), tgac004. <https://doi.org/10.1093/texcom/tgac004>
- Bubb, E. J., Metzler-Baddeley, C., & Aggleton, J. P. (2018). The cingulum bundle: Anatomy, function, and dysfunction. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 92, 104–127. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.05.008>
- Busby, J., & Suddendorf, T. (2005). Recalling yesterday and predicting tomorrow. *Cognitive Development*, 20(3), 362–372. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2005.05.002>
- Butler, J. L., & Paulsen, O. (2015). Hippocampal network oscillations—Recent insights from in vitro experiments. *Current Opinion in Neurobiology*, 31, 40–44. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2014.07.025>
- Buzsáki, G. (1989). Two-stage model of memory trace formation: A role for “noisy” brain states. *Neuroscience*, 31(3), 551–570. [https://doi.org/10.1016/0306-4522\(89\)90423-5](https://doi.org/10.1016/0306-4522(89)90423-5)
- Buzsáki, G. (2002). Theta Oscillations in the Hippocampus. *Neuron*, 33(3), 325–340. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(02\)00586-X](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(02)00586-X)
- Caballero, A., Granberg, R., & Tseng, K. Y. (2016). Mechanisms contributing to prefrontal cortex maturation during adolescence. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 70, 4–12. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.05.013>

- Citri, A., & Malenka, R. C. (2008). Synaptic Plasticity: Multiple Forms, Functions, and Mechanisms. *Neuropsychopharmacology*, 33(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/sj.npp.1301559>
- Clayton, N. S., Griffiths, D. P., Emery, N. J., & Dickinson, A. (2001). Elements of episodic-like memory in animals. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences*, 356(1413), 1483–1491. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0947>
- Colombo, M., & Hayne, H. (2010). *Episodic memory: Comparative and developmental issues* (s. 617–636).
- Conway, M. A. (1996). Chapter 6—Autobiographical Memory. In E. L. Bjork & R. A. Bjork (Ed.), *Memory* (s. 165–194). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-012102570-0/50008-2>
- Conway, M. A. (2001). Sensory-Perceptual Episodic Memory and Its Context: Autobiographical Memory. *Philosophical Transactions: Biological Sciences*, 356(1413), 1375–1384. <https://www.jstor.org/stable/3067097>
- Conway, M. A. (2009). Episodic memories. *Neuropsychologia*, 47(11), 2305–2313. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2009.02.003>
- Crystal, J. D. (2010). Episodic-like memory in animals. *Behavioural Brain Research*, 215(2), 235–243. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2010.03.005>
- Cutsuridis, V., & Yoshida, M. (2017). Editorial: Memory Processes in Medial Temporal Lobe: Experimental, Theoretical and Computational Approaches. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 11. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2017.00019>
- Daurat, A., Terrier, P., Foret, J., & Tiberge, M. (2007). Slow wave sleep and recollection in recognition memory. *Consciousness and Cognition*, 16(2), 445–455. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2006.06.011>
- Dick, A. S., Ralph, Y., Farrant, K., Reeb-Sutherland, B., Pruden, S., & Mattfeld, A. T. (2022). Volumetric development of hippocampal subfields and hippocampal white matter connectivity: Relationship with episodic memory. *Developmental Psychobiology*, 64(8), e22333. <https://doi.org/10.1002/dev.22333>
- Dickerson, B. C., & Eichenbaum, H. (2010). The Episodic Memory System: Neurocircuitry and Disorders. *Neuropsychopharmacology*, 35(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/npp.2009.126>
- Dings, R., & Newen, A. (2021). Constructing the Past: The Relevance of the Narrative Self in Modulating Episodic Memory. *Review of Philosophy and Psychology*. <https://doi.org/10.1007/s13164-021-00581-2>
- Donato, F., Alberini, C. M., Amso, D., Dragoi, G., Dranovsky, A., & Newcombe, N. S. (2021). The Ontogeny of Hippocampus-Dependent Memories. *Journal of Neuroscience*, 41(5), 920–926. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1651-20.2020>
- Donato, F., Jacobsen, R. I., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2017). Stellate cells drive maturation of the entorhinal-hippocampal circuit. *Science*, 355(6330), eaai8178. <https://doi.org/10.1126/science.aai8178>

- Eichenbaum, H. (2017). Prefrontal–hippocampal interactions in episodic memory. *Nature Reviews Neuroscience*, *18*(9), 547–558. <https://doi.org/10.1038/nrn.2017.74>
- Eichenbaum, H. (2017). Time (and space) in the hippocampus. *Current Opinion in Behavioral Sciences*, *17*, 65–70. <https://doi.org/10.1016/j.cobeha.2017.06.010>
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (1988). Representation in the hippocampus: What do hippocampal neurons code? *Trends in Neurosciences*, *11*, 244–248. [https://doi.org/10.1016/0166-2236\(88\)90100-2](https://doi.org/10.1016/0166-2236(88)90100-2)
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The Hippocampus, Memory, and Place Cells: Is It Spatial Memory or a Memory Space? *Neuron*, *23*(2), 209–226. [https://doi.org/10.1016/S0896-6273\(00\)80773-4](https://doi.org/10.1016/S0896-6273(00)80773-4)
- Farooq, U., & Dragoi, G. (2019). Emergence of preconfigured and plastic time-compressed sequences in early postnatal development. *Science*, *363*(6423), 168–173. <https://doi.org/10.1126/science.aav0502>
- Fletcher, P. C., Frith, C. D., & Rugg, M. D. (1997). The functional neuroanatomy of episodic memory. *Trends in Neurosciences*, *20*(5), 213–218. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(96\)01013-2](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(96)01013-2)
- Ghetti, S., & Bunge, S. A. (2012). Neural changes underlying the development of episodic memory during middle childhood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *2*(4), 381–395. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2012.05.002>
- Gogtay, N., Nugent, T. F., Herman, D. H., Ordonez, A., Greenstein, D., Hayashi, K. M., Clasen, L., Toga, A. W., Giedd, J. N., Rapoport, J. L., & Thompson, P. M. (2006). Dynamic mapping of normal human hippocampal development. *Hippocampus*, *16*(8), 664–672. <https://doi.org/10.1002/hipo.20193>
- Grieves, R. M., Jedidi-Ayoub, S., Mishchanchuk, K., Liu, A., Renaudineau, S., & Jeffery, K. J. (2020). The place-cell representation of volumetric space in rats. *Nature Communications*, *11*(1), Article 1. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-14611-7>
- Hayne, H., Gross, J., McNamee, S., Fitzgibbon, O., & Tustin, K. (2011). Episodic memory and episodic foresight in 3- and 5-year-old children. *Cognitive Development*, *26*(4), 343–355. <https://doi.org/10.1016/j.cogdev.2011.09.006>
- Hippocampal Formation. (b.r.). [obrázek] Získáno 23. 4. 2023, z <http://vanat.cvm.umn.edu/brain18/pages/hippocampusSketch.html>
- Hoffman, L. J., Ngo, C. T., Canada, K. L., Pasternak, O., Zhang, F., Riggins, T., & Olson, I. R. (2022). The fornix supports episodic memory during childhood. *Cerebral Cortex (New York, NY)*, *32*(23), 5388–5403. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhac022>
- Chao, O. Y., de Souza Silva, M. A., Yang, Y.-M., & Huston, J. P. (2020). The medial prefrontal cortex - hippocampus circuit that integrates information of object, place and time to construct episodic memory in rodents: Behavioral, anatomical and neurochemical properties. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *113*, 373–407. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2020.04.007>

- Cheng, S., & Werning, M. (2016). What is episodic memory if it is a natural kind? *Synthese*, *193*(5), 1345–1385. <https://doi.org/10.1007/s11229-014-0628-6>
- Inostroza, M., & Born, J. (2013). Sleep for Preserving and Transforming Episodic Memory. *Annual Review of Neuroscience*, *36*(1), 79–102. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062012-170429>
- Ison, M. J., Quian Quiroga, R., & Fried, I. (2015). Rapid Encoding of New Memories by Individual Neurons in the Human Brain. *Neuron*, *87*(1), 220–230. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2015.06.016>
- Kesteren, M. T. R. van, Rijpkema, M., Ruitter, D. J., & Fernández, G. (2010). Retrieval of Associative Information Congruent with Prior Knowledge Is Related to Increased Medial Prefrontal Activity and Connectivity. *Journal of Neuroscience*, *30*(47), 15888–15894. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2674-10.2010>
- Kim, J. J., & Yoon, K. S. (1998). Stress: Metaplastic effects in the hippocampus. *Trends in Neurosciences*, *21*(12), 505–509. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(98\)01322-8](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(98)01322-8)
- Klein, S. (2013). Making the case that episodic recollection is attributable to operations occurring at retrieval rather than to content stored in a dedicated subsystem of long-term memory. *Frontiers in Behavioral Neuroscience*, *7*. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnbeh.2013.00003>
- Kloc, M. L., Velasquez, F., Niedecker, R. W., Barry, J. M., & Holmes, G. L. (2020). Disruption of hippocampal rhythms via optogenetic stimulation during the critical period for memory development impairs spatial cognition. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *13*(6), 1535–1547. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2020.08.011>
- Kroon, T., van Hugte, E., van Linge, L., Mansvelder, H. D., & Meredith, R. M. (2019). Early postnatal development of pyramidal neurons across layers of the mouse medial prefrontal cortex. *Scientific Reports*, *9*(1), 5037. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41661-9>
- Lebel, C., Walker, L., Leemans, A., Phillips, L., & Beaulieu, C. (2008). Microstructural maturation of the human brain from childhood to adulthood. *NeuroImage*, *40*(3), 1044–1055. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.12.053>
- Lee, J. K., Ekstrom, A. D., & Ghetti, S. (2014). Volume of hippocampal subfields and episodic memory in childhood and adolescence. *NeuroImage*, *94*, 162–171. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.03.019>
- Lee, T., Jarome, T., Li, S.-J., Kim, J. J., & Helmstetter, F. J. (2009). Chronic stress selectively reduces hippocampal volume in rats: A longitudinal MRI study. *Neuroreport*, *20*(17), 1554–1558. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e328332bb09>
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The Role of Neural Plasticity in Depression: From Hippocampus to Prefrontal Cortex. *Neural Plasticity*, *2017*, 6871089. <https://doi.org/10.1155/2017/6871089>
- Lockhart, S., Mayda, A. B., Roach, A., Fletcher, E., Carmichael, O., Maillard, P., Schwarz, C., Yonelinas, A., Ranganath, C., & DeCarli, C. (2012). Episodic memory function is associated

- with multiple measures of white matter integrity in cognitive aging. *Frontiers in Human Neuroscience*, 6. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnhum.2012.00056>
- Maass, A., Schütze, H., Speck, O., Yonelinas, A., Tempelmann, C., Heinze, H.-J., Berron, D., Cardenas-Blanco, A., Brodersen, K. H., Enno Stephan, K., & Düzel, E. (2014). Laminar activity in the hippocampus and entorhinal cortex related to novelty and episodic encoding. *Nature Communications*, 5, 5547. <https://doi.org/10.1038/ncomms6547>
- Mabbott, D. J., Rovet, J., Noseworthy, M. D., Smith, M. L., & Rockel, C. (2009). The relations between white matter and declarative memory in older children and adolescents. *Brain Research*, 1294, 80–90. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.07.046>
- Malkova, L., & Mishkin, M. (2003). One-Trial Memory for Object-Place Associations after Separate Lesions of Hippocampus and Posterior Parahippocampal Region in the Monkey. *Journal of Neuroscience*, 23(5), 1956–1965. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-05-01956.2003>
- Manns, J. R., Howard, M. W., & Eichenbaum, H. (2007). Gradual changes in hippocampal activity support remembering the order of events. *Neuron*, 56(3), 530–540. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.08.017>
- Martin, S. J., Grimwood, P. D., & Morris, R. G. M. (2000). Synaptic Plasticity and Memory: An Evaluation of the Hypothesis. *Annual Review of Neuroscience*, 23(1), 649–711. <https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.23.1.649>
- McGaugh, J. L. (1989). Memory Consolidation. In R. F. Thompson (Ed.), *Learning and Memory* (s. 45–46). Birkhäuser. [https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6778-7\\_17](https://doi.org/10.1007/978-1-4899-6778-7_17)
- Nadel, L., & Hardt, O. (2011). Update on Memory Systems and Processes. *Neuropsychopharmacology: official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 36, 251–273. <https://doi.org/10.1038/npp.2010.169>
- Nader, K. (2015). Reconsolidation and the Dynamic Nature of Memory. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 7(10), a021782. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021782>
- Newcombe, N. S., Lloyd, M. E., & Ratliff, K. R. (2007). Development of episodic and autobiographical memory: A cognitive neuroscience perspective. *Advances in Child Development and Behavior*, 35, 37–85. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-009735-7.50007-4>
- Nyberg, L., McIntosh, A. R., Cabeza, R., Habib, R., Houle, S., & Tulving, E. (1996). General and specific brain regions involved in encoding and retrieval of events: What, where, and when. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(20), 11280–11285. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.20.11280>
- Ofen, N., Kao, Y.-C., Sokol-Hessner, P., Kim, H., Whitfield-Gabrieli, S., & Gabrieli, J. D. E. (2007). Development of the declarative memory system in the human brain. *Nature Neuroscience*, 10(9), 1198–1205. <https://doi.org/10.1038/nn1950>
- O’Keefe, J., Burgess, N., Donnett, J. G., Jeffery, K. J., & Maguire, E. A. (1998). Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353(1373), 1333–1340. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1692339/>



- O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., Dupret, D., & Csicsvari, J. (2010). Play it again: Reactivation of waking experience and memory. *Trends in Neurosciences*, 33(5), 220–229. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2010.01.006>
- Paquola, C., Bennett, M. R., Hatton, S. N., Hermens, D. F., Groote, I., & Lagopoulos, J. (2017). Hippocampal development in youth with a history of childhood maltreatment. *Journal of Psychiatric Research*, 91, 149–155. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.03.019>
- 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. *Journal of Neuroscience*, 9(8), 2907–2918. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-08-02907.1989>
- Paz-Alonso, P. M., Ghetti, S., Matlen, B. J., Anderson, M. C., & Bunge, S. A. (2009). Memory Suppression is an Active Process that Improves Over Childhood. *Frontiers in Human Neuroscience*, 3, 24. <https://doi.org/10.3389/neuro.09.024.2009>
- Pham, K., Nacher, J., Hof, P. R., & McEwen, B. S. (2003). Repeated restraint stress suppresses neurogenesis and induces biphasic PSA-NCAM expression in the adult rat dentate gyrus. *European Journal of Neuroscience*, 17(4), 879–886. <https://doi.org/10.1046/j.1460-9568.2003.02513.x>
- Preston, A. R., & Eichenbaum, H. (2013). Interplay of Hippocampus and Prefrontal Cortex in Memory. *Current Biology*, 23(17), R764–R773. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.05.041>
- Rakic, P., Bourgeois, J. P., Eckenhoff, M. F., Zecevic, N., & Goldman-Rakic, P. S. (1986). Concurrent overproduction of synapses in diverse regions of the primate cerebral cortex. *Science (New York, N.Y.)*, 232(4747), 232–235. <https://doi.org/10.1126/science.3952506>
- Rauchs, G., Bertran, F., Guillery-Girard, B., Desgranges, B., Kerrouche, N., Denise, P., Foret, J., & Eustache, F. (2004). Consolidation of Strictly Episodic Memories Mainly Requires Rapid Eye Movement Sleep. *Sleep*, 27(3), 395–401. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.3.395>
- Richter, F. R., Cooper, R. A., Bays, P. M., & Simons, J. S. (2016). Distinct neural mechanisms underlie the success, precision, and vividness of episodic memory. *eLife*, 5, e18260. <https://doi.org/10.7554/eLife.18260>
- Rowland, D. C., Obenhaus, H. A., Skytøen, E. R., Zhang, Q., Kentros, C. G., Moser, E. I., & Moser, M.-B. (b.r.). Functional properties of stellate cells in medial entorhinal cortex layer II. *eLife*, 7, e36664. <https://doi.org/10.7554/eLife.36664>
- Rubin, D. C. (2000). The distribution of early childhood memories. *Memory*, 8(4), 265–269. <https://doi.org/10.1080/096582100406810>
- Semple, B. D., Blomgren, K., Gimlin, K., Ferriero, D. M., & Noble-Haeusslein, L. J. (2013). Brain development in rodents and humans: Identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Progress in Neurobiology*, 106–107, 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- Schacter, D. L., & Wagner, A. D. (1999). Medial temporal lobe activations in fMRI and PET studies of episodic encoding and retrieval. *Hippocampus*, 9(1), 7–24. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-1063\(1999\)9:1<7::AID-HIPO2>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-1063(1999)9:1<7::AID-HIPO2>3.0.CO;2-K)

- Schuck, N. W., & Niv, Y. (2019). Sequential Replay of Non-spatial Task States in the Human Hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, *364*(6447), eaaw5181. <https://doi.org/10.1126/science.aaw5181>
- Snyder, J. S., Soumier, A., Brewer, M., Pickel, J., & Cameron, H. A. (2011). Adult hippocampal neurogenesis buffers stress responses and depressive behaviour. *Nature*, *476*(7361), Article 7361. <https://doi.org/10.1038/nature10287>
- Sowell, E. R., Delis, D., Stiles, J., & Jernigan, T. L. (2001). Improved memory functioning and frontal lobe maturation between childhood and adolescence: A structural MRI study. *Journal of the International Neuropsychological Society*, *7*(3), 312–322. <https://doi.org/10.1017/S135561770173305X>
- Sowell, E. R., Thompson, P. M., Leonard, C. M., Welcome, S. E., Kan, E., & Toga, A. W. (2004). Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *24*(38), 8223–8231. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1798-04.2004>
- Spencer, R. L., & Bland, S. T. (2019). Hippocampus and Hippocampal Neurons. In *Stress: Physiology, Biochemistry, and Pathology* (s. 57–68). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813146-6.00005-9>
- Suddendorf, T. (2010). Linking yesterday and tomorrow: Preschoolers' ability to report temporally displaced events. *British Journal of Developmental Psychology*, *28*(2), 491–498. <https://doi.org/10.1348/026151009X479169>
- Suddendorf, T., & Corballis, M. C. (2007). The evolution of foresight: What is mental time travel, and is it unique to humans? *The Behavioral and Brain Sciences*, *30*(3), 299–313; discussion 313–351. <https://doi.org/10.1017/S0140525X07001975>
- Travaglia, A., Bisaz, R., Sweet, E. S., Blitzer, R. D., & Alberini, C. M. (2016). Infantile amnesia reflects a developmental critical period for hippocampal learning. *Nature Neuroscience*, *19*(9), 1225. <https://doi.org/10.1038/nn.4348>
- Tulving, E. (1972). Episodic and semantic memory. In *Organization of memory* (s. xiii, 423–xiii, 423). Academic Press.
- Tulving, E. (1985). How many memory systems are there? *American Psychologist*, *40*, 385–398. <https://doi.org/10.1037/0003-066X.40.4.385>
- Tulving, E. (2002). Episodic Memory: From Mind to Brain. *Annual Review of Psychology*, *53*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>
- Tulving, E., Markowitsch, H. J., Craik, F. E., Habib, R., & Houle, S. (1996). Novelty and familiarity activations in PET studies of memory encoding and retrieval. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *6*(1), 71–79. <https://doi.org/10.1093/cercor/6.1.71>
- Uncapher, M. R., & Rugg, M. D. (2005). Encoding and the Durability of Episodic Memory: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study. *The Journal of Neuroscience*, *25*(31), 7260–7267. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1641-05.2005>

- Utsunomiya, H., Takano, K., Okazaki, M., & Mitsudome, A. (1999). Development of the Temporal Lobe in Infants and Children: Analysis by MR-Based Volumetry. *American Journal of Neuroradiology*, *20*(4), 717–723. <https://www.ajnr.org/content/20/4/717>
- Vann, S. D., & Albasser, M. M. (2011). Hippocampus and neocortex: Recognition and spatial memory. *Current Opinion in Neurobiology*, *21*(3), 440–445. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2011.02.002>
- Wendelken, C., Baym, C. L., Gazzaley, A., & Bunge, S. A. (2011). Neural indices of improved attentional modulation over middle childhood. *Developmental Cognitive Neuroscience*, *1*(2), 175–186. <https://doi.org/10.1016/j.dcn.2010.11.001>
- Wang, Subagdja, B., Ah-Hwee Tan, & Starzyk, J. A. (2012). Neural Modeling of Episodic Memory: Encoding, Retrieval, and Forgetting. *IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems*, *23*(10), 1574–1586. <https://doi.org/10.1109/TNNLS.2012.2208477>
- Wimber, M., Rutschmann, R. M., Greenlee, M. W., & Bäuml, K.-H. (2009). Retrieval from Episodic Memory: Neural Mechanisms of Interference Resolution. *Journal of Cognitive Neuroscience*, *21*(3), 538–549. <https://doi.org/10.1162/jocn.2009.21043>
- Wixted, J. T., Goldinger, S. D., Squire, L. R., Kuhn, J. R., Papesh, M. H., Smith, K. A., Treiman, D. M., & Steinmetz, P. N. (2018). Coding of episodic memory in the human hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *115*(5), 1093–1098. <https://doi.org/10.1073/pnas.1716443115>
- Yadav, N., Noble, C., Niemeyer, J. E., Terceros, A., Victor, J., Liston, C., & Rajasethupathy, P. (2022). Prefrontal feature representations drive memory recall. *Nature*, *608*(7921), Article 7921. <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04936-2>
- Zeineh, M. M., Engel, S. A., Thompson, P. M., & Bookheimer, S. Y. (2003). Dynamics of the Hippocampus During Encoding and Retrieval of Face-Name Pairs. *Science*, *299*(5606), 577–580. <https://doi.org/10.1126/science.1077775>