

Univerzita Karlova  
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie  
Studijní obor: Biologie



Sofia Taskina

## Hipokampus a konsolidace kontextuální paměti ve fyziologických a patologických podmínkách

Hippocampus and consolidation of contextual memory in  
physiological and pathological conditions

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Eduard Kelemen, PhD.

Praha 2023

## **Prohlášení**

Prohlašuji, že jsem tuto bakalářskou 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 dne: .....

.....

Sofia Taskina

## **Poděkování**

Chtěla bych upřímně poděkovat svému školiteli RNDr. Eduardu Kelemenovi, Ph.D. za společnou práci, vedení mé bakalářské práce a pomoc. A také Mgr. Ksenii Lavrové za psychickou podporu, cenné rady a trpělivost.

# Obsah

<b>1</b>	<b>Úvod</b>	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Kontext</b>	<b>5</b>
<b>3</b>	<b>Reprezentace kontextuální informace v hipokampu</b>	<b>6</b>
3.1	Uznávání a rozlišování kontextu . . . . .	7
3.2	Anatomie hipokampu . . . . .	8
3.2.1	Síť atraktorů . . . . .	9
3.2.2	Organizace dorzo-ventrální části hippocampu . . . . .	10
<b>4</b>	<b>Konsolidace kontextuální paměti</b>	<b>11</b>
4.1	Synaptická konsolidace . . . . .	11
4.1.1	Časná fáze LTP . . . . .	11
4.1.2	Pozdní fáze LTP . . . . .	12
4.2	Systémová konsolidace . . . . .	13
4.3	Spánek . . . . .	14
4.3.1	Architektura spánku . . . . .	14
4.4	Reaktivace . . . . .	16
<b>5</b>	<b>Patologie</b>	<b>17</b>
5.1	Posttraumatická stresová porucha . . . . .	17
5.1.1	Rekonsolidace . . . . .	19
5.2	Schizofrenie . . . . .	19
<b>6</b>	<b>Závěr</b>	<b>21</b>

## Seznam zkratek

AMPAr	a-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionic acid receptors
CaMKII	Ca <sup>2+</sup> /calmodulin-dependent protein kinase II
CA	cornu ammonis
DG	gyrus dentatus
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders, fifth edition
EC	entorhinal cortex
GABA	gamma-aminobutyric acid
IEGs	immediate early genes
LTD	long-term depression
LTP	long-term potentiation
MTT	multiple trace theory
NMDAr	N-methyl-d-aspartate receptors
nonREM	non-rapid eye movement sleep
PTSD	post-traumatic stress disorder
REM sleep	rapid eye movement sleep
STC	standard theory of consolidation
SWS	slow-wave sleep

# Abstrakt

Kontextuální paměť a zpracování kontextu jsou důležité schopnosti mozku pro učení, adaptaci a celkový život. Tato práce je zaměřena na porozumění, jaké jsou tyto schopnosti, jaké struktury a procesy je zajišťují, a také na patologie s nimi spojené. Takový přístup umožní zhodnotit význam kontextuální paměti, porozumět tomu, jak vzniká, mění se, extrahuje a zapomíná, a také určit, do jaké míry budoucí objevy v této oblasti přispějí k rozvoji léčby onemocnění, u kterých došlo ke změnám v kontextuálním zpracování.

**Klíčová slova:** kontextuální paměť, kontextuální zpracování, hipokampus, konsolidace paměti, PTSD

# Abstract

Contextual memory and context processing are important brain abilities for learning, adaptation, and overall life. This work aims to understand what these abilities are, what structures and processes support them, and the pathologies associated with them. Such an approach will allow evaluating the significance of contextual memory, understanding how it arises, changes, is retrieved, and forgotten, and also identifying to what extent further discoveries in this field will contribute to the development of treatments for disorders in which contextual processing has undergone alterations.

**Key words:** contextual memory, contextual processing, hippocampus, memory consolidation, PTSD

# 1 Úvod

Paměť je nedílná součást našeho života, která ve skutečnosti představuje dynamickou vlastnost neuronů a jejich vzájemných vazeb. Naše schopnost získávat, uchovávat a vyhledávat informace je základním rysem našeho kognitivního fungování. Paměť nám umožňuje učit se, přizpůsobovat naše chování a rozhodovat se.

Paměť lze rozdělit do několika kategorií podle různých kritérií. Z časového hlediska můžeme rozlišit senzorickou, krátkodobou a dlouhodobou paměť. Dlouhodobá paměť je pak dále rozdělena na explicitní a implicitní paměť. Explicitní paměť nám pomáhá zapamatovávat si fakta a události, proto ji lze nazvat také deklarativní pamětí, která se dělí na episodickou a sémantickou paměť podle toho, co si pamatujeme. Mezi podtypy implicitní paměti můžeme zařadit procedurální paměť, priming a další.

Kontextová paměť zahrnuje nejen události a jejich prostorově-časový kontext, ale také fakta a asociace. Na rozdíl od episodické a sémantické paměti se kontextová paměť více zaměřuje na vztahy mezi hlavním objektem vzpomínky a jeho okolím.

Taková paměť se podílí nejen na prostorové navigaci, ale také na učení a adaptaci. Porozumění, zda je situace známá či nikoliv, nám pomáhá vybrat vhodný model chování jak v přírodním prostředí, tak ve společenském kontextu.

Důležitost této schopnosti rozlišování a poznávání kontextu nemůže být přeceňována. Zatímco v experimentálních podmínkách můžeme jednoznačně určit, kdy a jak byl náš život ohrožen, ve skutečném světě to bývá mnohem komplexnější. Když je myš napadena dravým ptákem v poli, co by měl hlodavec pochopit a zapamatovat si? Je celé pole nebezpečné, nebo jsou všechna pole potenciálně ohrožující? Co způsobilo, že se pták objevil? A mohlo to být ovlivněno časem během dne?

Důležitá je také celistvost kontextu. Během chůze se prostředí kolem nás mění, ale my si stále uvědomujeme, že sledujeme stejnou trasu. Jaké události by nás měly donutit uvědomit si, že jsme přešli do jiného kontextu? Kde leží ta hranice mezi nepatrnými změnami známého a něčím zcela novým nebo prostě jiným?

Hipokampus je klíčovou strukturou, která nám pomáhá tyto otázky řešit a také kóduje, ukládá a vyvolává kontextuální paměť. Díky jeho strukturálním vlastnostem a vlastnostem neuronových sítí jsme schopni kontextuálně zpracovávat informace, které pak využíváme k usilování o cíle a v kognitivních procesech, které pomáhají dosahovat tohoto cíle.

V současné době se vedou spory ohledně vztahů mezi hipokampem a pamětí a jakou roli on hraje v různých fázích existence vzpomínek.

Poruchy na jakémkoliv z etap kontextuálního zpracování a v strukturách, kudy tato úroveň prochází, vedou k následkům, které snižují kvalitu života. Různá onemocnění brání správnému vyhodnocení situace, její bezpečnosti a hrozbě. Předsudky vůči informacím, které jsou spojeny i nespojeny s traumatickou událostí, nás vedou k nesprávným reakcím, což situaci pouze zhoršuje a vyvolává pocity viny, studu a také bezohlednosti a sebepoškození, například u PTSD.

Lepší porozumění tomu, jak a kde jsou vzpomínky a jejich kontextuální složka zakódovány, rekonstruovány a zapomenuty, pomůže vytvořit nové laboratorní modely, což zvýší účinnost léčiv a terapie, které v současné době dosahují nízkých výsledků nebo jsou příliš individualizované.

## 2 Kontext

Co se rozumí pod kontextem? Kontext zahrnuje všechno, co se děje v určitý okamžik kolem hlavní události, kterou si zapamatujeme. Rozlišujeme prostorový, časový, sociální a kulturní kontext, který zahrnuje také stav organismu (hlad, žízeň) a předchozí zkušenosti. Většina tohoto procesu je zakódována neuvědoměle (Nikolić, 2010). Kontext jsou složité, těžko definovatelné stimuly s individuálními charakteristikami, pocházející z různých zdrojů sensorické informace, z nichž každý je vnímán subjektem jinak. Pro úspěšné učení je nezbytná integrace všech těchto částí do jednotného zobrazení (Hirsh, 1974). Kontextuální paměť umožňuje uchovávat a rozlišovat původ konkrétních vzpomínek. Následně s pomocí kontextových signálů je mnohem snazší si vzpomenout na věci, které jsou s nimi spojeny.

Kontext tak představuje vyhledávací signál. To je potvrzeno mnoha studii zaměřenými na pamatování v různých nebo stejných kontextech a testování za těchto samých podmínek (Bilodeau and Schlosberg, 1951). Výsledky vždy ukazují na lepší paměť při různých podmínkách, neboť takové podmínky "chrání" vzpomínky před interferencí jinou informací.

Díky kontextuální paměti se učíme a přizpůsobujeme své chování, což je velmi důležité pro sociální interakce a přežití. Například ptáci účinně rozlišují různé zásobovací místa, používají různé typy kontextu (Feeney et al., 2009).

Jak měřit kontextuální paměť? Jak je vidět z výše zmíněných experimentů, často se testovaným osobám zadává, aby si zapamatovaly různé informace v různých nebo stejných podmínkách, a následně se porovnávají získané výsledky. Dále se používá Morrisovo vodní bludiště, úkoly na podmíněnou strachovou reakci a virtuální realita (Foster et al., 2012).

Například podle reakce těla je vidět, že nebezpečný kontext byl zapamatován, protože i bez skutečného ohrožení začíná reakce: zvyšuje se elektrická vodivost kůže jako tonická reakce (Andreatta et al., 2017), posilují se obranné reakce (Houtekamer et al., 2020) a amygdala a hipokampus jsou silněji aktivovány (Alvarez et al., 2008).

V experimentech ve virtuální realitě lidé poznamenali, že v nebezpečném kontextu očekávali více aversivní stimul, který se jim navíc zdál bolestivější (Harvie et al., 2018). Podmíněný stimul, upozorňující na aversivní podnět, byl také hodnocen negativněji v kontextu strachu (Lemmens et al., 2021).



### 3 Reprezentace kontextuální informace v hipokampu

Kontextuální paměť nelze jednoznačně lokalizovat v jedné konkrétní části mozku. Nicméně hipokampus je považován za jednu z klíčových struktur spojených s formováním a uchováváním kontextuální paměti, která interaguje s přilehlými oblastmi.

Nicméně hipokampus není důležitý pouze pro tento typ paměti. U pacienta Henryho M., který trpěl epilepsií, vedlo odstranění hipokampu spolu s přilehlými oblastmi k neočekávaným reakcím a odhalení nových funkcí této oblasti mozku. Například po operaci přestal vytvářet nové deklarativní vzpomínky spojené s hipokampem, avšak jeho rané vzpomínky zůstaly zachovány do jisté míry (Preilowski, 2009). Kromě deklarativní paměti a její konsolidace (Gais and Born, 2004), hipokampus odpovídá za prostorové kódování a navigaci pomocí place cell (O'Keefe and Dostrovsky, 1971a), časový kontext (Hsieh et al., 2014), emocionální reakce (Zhu et al., 2019), adaptivní chování a plánování (Wang et al., 2015).

V literatuře existuje mnoho studií zaměřených na vztah mezi hipokampem a kontextem, zejména v souvislosti s poruchami funkce hipokampu a jejich důsledky, včetně úkolů souvisejících s podmíněným strachem.

Jelikož formování podmíněného strachu zahrnuje nejen hipokampus, ale také amygdalu, byly provedeny studie porovnávající jejich role při poškození obou oblastí mozku. V průběhu experimentu byly vytvořeny dvě skupiny potkanů: jedna s poškozeným hipokampem a druhá bez poškození. Obě skupiny byly podrobeny strachovému podmiňování vůči určitému tónovému signálu a kontextu. Při porovnání s kontrolní skupinou potkani s poškozeným hipokampem projevíli sníženou reakci na kontext, ale ne na tónový signál. Nicméně u obou skupin reakce vymizela po poškození amygdaly (Phillips and LeDoux, 1992). V jiném výzkumu byly u potkanů vytvořeny reakce strachu na signál a kontext, ale tentokrát byl hipokampus poškozen v různých časových intervalech od doby učení. Reakce zmizela, když byl hipokampus poškozen následující den, ale lépe se udržovala, když byl interval delší. Reakce na tón se uchovala v každém případě (Kim and Fanselow, 1992). Reakce na jednoduché podněty, jako je tón, nezahrnuje hipokampus, zatímco pro reakci na kontext je nutný. Poškození dorsálního hipokampu před učením zabraňuje dokonce i rozlišení kontextu (Frankland et al., 1998).

Nejde jen o to, jak poškozený hipokampus kóduje, uchovává a vyvolává informace, ale také o účinnosti učení. Kvůli poškození potkani hůře kódovali strach v kontextu, ale s každým opakováním se zlepšovali. To znamená, že i kdyby se toto učení ujal jiný mozkový region, nezvládal by to tak rychle jako hipokampus (Wiltgen et al., 2006).

### 3.1 Uznávání a rozlišování kontextu

Důležité je nejen pro hipokampus kódovat kontext, ale také jeho schopnost ho rozpoznávat nebo odlišovat od jiných. Například David Smith a David Bulkin předpokládají, že hipokampus je zvláště zapojen do kontextové paměti právě pro jasnější rozlišení kontextu (Smith and Bulkin, 2014). K tomu je nutné umět vytvářet jedinečné reprezentace a také eliminovat jejich vzájemné ovlivňování. Pokud se snažíme něco nového naučit v kontextu, který je již spojen s nějakou událostí, stará reprezentace v hipokampu se bude neustále aktivovat a bránit učení, dokud se nevytvoří nová asociace (Eichenbaum et al., 1986).

Potkani byli vycvičeni na dvojicích vůní, přičemž jedna byla spojena s odměnou a druhá ne. Poté byli rozděleni do dvou skupin: část potkanů byla vycvičena novým párem vůní v novém kontextu, zatímco druhá část zůstala ve starém kontextu. Polovina potkanů z každé skupiny měla neaktivovaný hipokampus pomocí muscimolu po dobu experimentu, zatímco druhé polovině byl podán fyziologický roztok. Vůně, ke kterým byli potkani znovu vycvičeni, byly kombinací dříve známých vůní a nových.

Kontrolní skupina, která se učila v různých kontextech, udělala nejméně chyb první (20 %) a třetí den (10 %). Ostatní tři skupiny ukázaly přibližně stejné výsledky a dělaly kolem 45 % chyb první den a 25% třetí den. To naznačuje, že silné rušení způsobené stejným kontextem bránilo učení natolik, že potkanům s aktivním hipokampem se dařilo stejně špatně jako potkanům s neaktivním. Čtvrtý a pátý den experimentu přestali podávat muscimol a potkani, kteří se učili v různých kontextech, výrazně zlepšili své výsledky a téměř dosáhli stejných výsledků jako první skupina. Zbývající dvě skupiny se také postupně zlepšovaly.

Získané výsledky ukazují, že hipokampus poskytuje významnou výhodu v úlohách, kde je třeba se vyhnout rušení a kde lze využít kontextuálních nápověd. Je třeba poznamenat, že poškození hipokampu neomezilo základní dovednosti pro splnění této úlohy (paměť na vůně, asociace s odměnou atd.), proto se zlepšení pozorovalo u všech potkanů. Poškození hipokampu neposkytlo výhodu v různých kontextech a taky nevýhodu v jednom kontextu. Pátý den experimentu lze pozorovat, že zdraví potkani, kteří se učili v jednom kontextu, začali značně zaostávat za těmi, kterým byl podán muscimol den předtím, a až do konce experimentu si udržovali nepodstatně horší výsledek (Butterly et al., 2012).

V hipokampu jsou kontexty reprezentovány koherentními skupinami/sestavami neuronů, jejichž aktivita může vyvolávat vybavování odpovídajících kontextuálních vzpomínek. Každý takový kontext vyžaduje svou vlastní skupinu buněk za účelem minimalizace možných rušivých vlivů, i když se tyto kontexty liší pouze jedním kritickým parametrem (Smith and Bulkin, 2014). Jedním z důkazů kódování kontextu v specifických souborech buněk hipokampu mo-

hou být experimenty s reaktivací neuronů. V těchto experimentech byli potkani vyškoleni, aby reagovali strachem na určitý typ kontextu, a poté byli umístěni do nového, neutrálního prostředí. Při optogenetické reaktivaci souboru neuronů z předchozího kontextu se projevila podobná strachová reakce (Liu et al., 2012) (Ramirez et al., 2013).

V každém okamžiku v hipokampu je aktivní pouze jedna reprezentace. Pokud je kontextuální informace nejednoznačná a signály soutěží mezi sebou, v hipokampu se mohou střídat dvě odlišné reprezentace takovým způsobem, že v každém okamžiku je aktivní pouze jedna reprezentace. Například výzkum Kelemena a Fentona odhalil, že hipokampus je schopen rychle přecházet mezi dvěma reprezentacemi prostoru za účelem vyhnoutí se oblasti s potenciálním rizikem: fixní a pohyblivou částí arény (Kelemen and Fenton, 2010). Tyto přechody jsou doprovázeny krátkodobou, v milisekundách trvající nestabilitou neuronové sítě a obdobími "blikání", kdy se dvě konkurenční mapy rychle střídají (Jezek et al., 2011).

## 3.2 Anatomie hipokampu

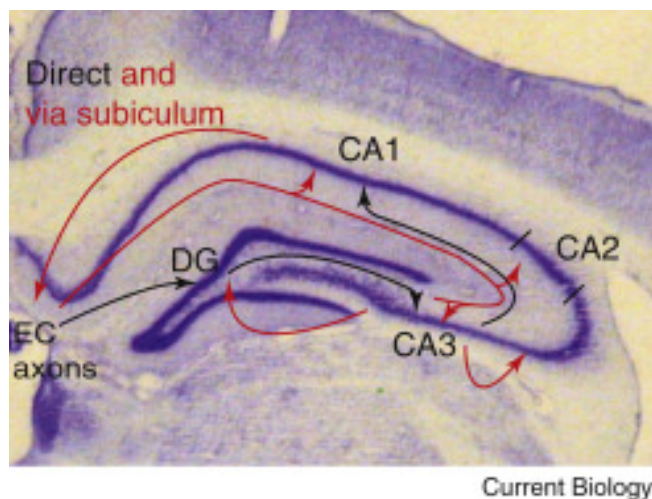
Hipokampus u lidí se nachází v mediálních spánkových lalocích hemisfér a je součástí limbického systému mozku a hipokampální formace, do které patří také gyrus dentatus, subikulum a parahipokampální oblast (pre-, parasubiculum, entorhinální kůra). Tyto dvě části jsou spojeny komisurálními nervovými vlákny.

Samotný hipokampus se skládá ze tří oblastí - Cornu Ammonis (CA1-CA3), které nejsou vizuálně odděleny, ale liší se architekturou vnitřních spojů a propojeními s jinými oblastmi. Hippocampus obsahuje neurony dvou typů: pyramidální buňky (complex-spike cells), které vytvářejí charakteristický vzor akčních potenciálů s intervaly menšími než 10 ms mezi nimi, a interneurony (théta buňky), jejichž aktivita se zvyšuje v théta rytmu.

Neuronová síť synaptického přenosu v hipokampu je reprezentována trísynaptickou sítí. Entorhinální kůra dodává informace do gyrus dentatus přes perforující dráhu, která je dále předávána do oblasti CA3 pomocí mechových vláken. Odtud je pomocí Schafferových kolaterál přenášena informace do oblasti CA1. Kromě toho oblast CA3 disponuje hustou sítí excitačních rekurentních kolaterálních spojení (Obr. 1) (Ishizuka et al., 1990).

### 3.2.1 Síť atraktorů

Rekurentní propojení poskytuje CA3 vlastnosti asociativní atraktorové sítě (Treves and Rolls, 1994). Jedná se o dobrý vizuální model pro zpracování paměti. Tato síť je schopna uchovávat a vyvolávat vzpomínky a udržovat rovnováhu mezi dynamikou a stabilitou paměťových



Obr. 1: Koronální sekce přes příčnou osu hipokampu. Trisynaptická síť je znázorněna černými čarami. Červené čáry značí jiné cesty z entorhinální kůry, včetně přímé cesty do CA3. Rekurentní síť kolaterál CA3 je také vyobrazena červenou šipkou. **EC** = entorhinální kůra, **DG** = gyrus dentatus, **CA1-3** - Cornu Ammonis. Upraveno podle Knierim (2015)

stavů. Asociativní atraktorová síť je schopna časem přejít do stabilního stavu. Tento stav je charakterizován silným spojením mezi skupinou neuronů, které se aktivují společně, s nízkou energií a vysokou rychlostí střídavých výbojů (Rolls et al., 2008).

Za pomoci dodatečného vstupního systému asociačně modifikovatelných synapsí je asociativní atraktorový systém schopen dát i nevýznamnému signálu takovou sílu, že poté pomocí kolaterálních spojení dokáže vyextrahovat celý vzorek. Počet těchto spojení musí být stejně velký jako počet současně uchovaných atraktorů (Treves and Rolls, 1994). Jinými slovy, asociativní atraktorová síť je schopna rozpoznat a dokončit vzory (angl. pattern completion) (Knierim and Neunuebel, 2016).

Separace vzorů (angl. pattern separation) je schopnost snižovat překryv mezi podobnými vstupními daty a jejich konsolidací za účelem snížení pravděpodobnosti chyb při jejich extrakci (Rolls and Treves, 1988). Separace vzorů umožňuje extrahovat uložené výstupní vzory pouze na základě částečných nebo poškozených vstupních vzorů (McNaughton and Morris, 1987). Existují důkazy, že gyrus dentatus se podílí na separaci vzorů (Neunuebel et al., 2013) a CA1 na jejich dokončování (Lacy et al., 2011), ale principy jejich spolupráce ještě musí být podrobněji prozkoumány.

### 3.2.2 Organizace dorzo-ventrální části hipocampu

Podle verze Maurera (2021) by nestačila schopnost hipokampu pouze rozdělovat a spojovat vzory. Musí existovat nějaký práh, který umožňuje určit úroveň, do které změny nebudou kritické. Ačkoliv by samo o sobě atraktorové uspořádání hipokampu mohlo toto umožnit, podle autorů bude stejně důležitá i dorzo-ventrální organizace hipokampu (Maurer and Nadel,

2021).

Dorzo-ventrální struktura je anatomická organizace hipokampu podél jeho podélné osy. Lze ji rozdělit na dvě oblasti: dorzální hipokampus, který se podílí na úkolech prostorové paměti a navigace, a ventrální hippocampus, který je spojen s emocionálním a afektivním zpracováním, včetně regulace stresových reakcí a emocionální paměti (Fanselow and Dong, 2010). Výzkum ukazuje jednu vlastnost buněk podél této osy: velikost místních polí se systematicky zvyšuje s postupem od dorzálního k ventrálnímu hipokampu (Jung et al., 1994). Toto jev lze pozorovat také u zrnité vrstvy grid cells v entorhinální kůře na vstupech do hipokampu (Brun et al., 2008).

Podle autorů tedy ventrální hipokampus získává kontextovou informaci (Oleksiak et al., 2021), kterou následně dorzálně předává tak, že každým přenosem se informace "rozmazává". Například pokud došlo v prostředí k nepatrným změnám, řekněme 5 % neuronů změnilo svou aktivitu, při přenosu do další vrstvy dojde k rozmazání a změna postihne pouze 2,5 % neuronů, ve druhé vrstvě 1,25 % a tak dále. Prudký přechod od jednoho vzoru k druhému může nastat v libovolné části dorzálně-ventrálního hipokampu, ale tato změna bude záviset na původní přijaté informaci a psychologicky bude zafixována, pokud dosáhne práhu změn ventrální oblasti.

Toto je jedna z hypotéz, jak můžeme vysvětlit přechod z jednoho kontextu do druhého nebo naopak zachování stejného kontextu při změnách, a kde se nachází tato prahová hodnota (Oleksiak et al., 2021).

## 4 Konsolidace kontextuální paměti

Konsolidace paměti je proces stabilizace informace a přechodu vzpomínek do dlouhodobé paměti. Nestabilní a krátkodobé stopy paměti se přeměňují na trvalé a dlouhodobé změny v neuronálních sítích mozku, což umožňuje uchování a reprodukci informace v budoucnosti (Dudai, 2004).

Donald Hebb v roce 1949 představil teorii, která vysvětluje, jak se mohou neurony změnit ve své aktivitě. Jeho hypotézu lze stručně shrnout takto: "Synapse spojující dva neurony je posílena, pokud jsou obě nervové buňky aktivovány současně." Hebbova hypotéza, ačkoli byla původně teoretická, byla později experimentálně potvrzena. V roce 1973 bylo při studiu buněk gyrus dentatus objeveno, že vysokofrekvenční stimulace synapsí vede k dlouhodobému zesílení spojení mezi pre-synaptickou a post-synaptickou membránou (Bliss and Lømo, 1973). Tento jev byl pojmenován dlouhodobá potenciace (Long-term potentiation, LTP) a později byl prokázán jeho vztah k učícím procesům (Whitlock et al., 2006). Souběžně s dlouhodobou potenciací byla také identifikována dlouhodobá depotenciace (Long-term depression, LTD), která způsobuje oslabení mezisynaptických spojení. Oba tyto jevy, LTP a LTD, jsou příklady synaptické plasticity, která hraje klíčovou roli v procesu konsolidace paměti.

Konsolidaci lze rozdělit na dva oddělené procesy - synaptickou nebo buněčnou konsolidaci, která probíhá během několika minut nebo hodin po učení, a systémovou konsolidaci, která může trvat několik týdnů až měsíců (Frey and Morris, 1997).

### 4.1 Synaptická konsolidace

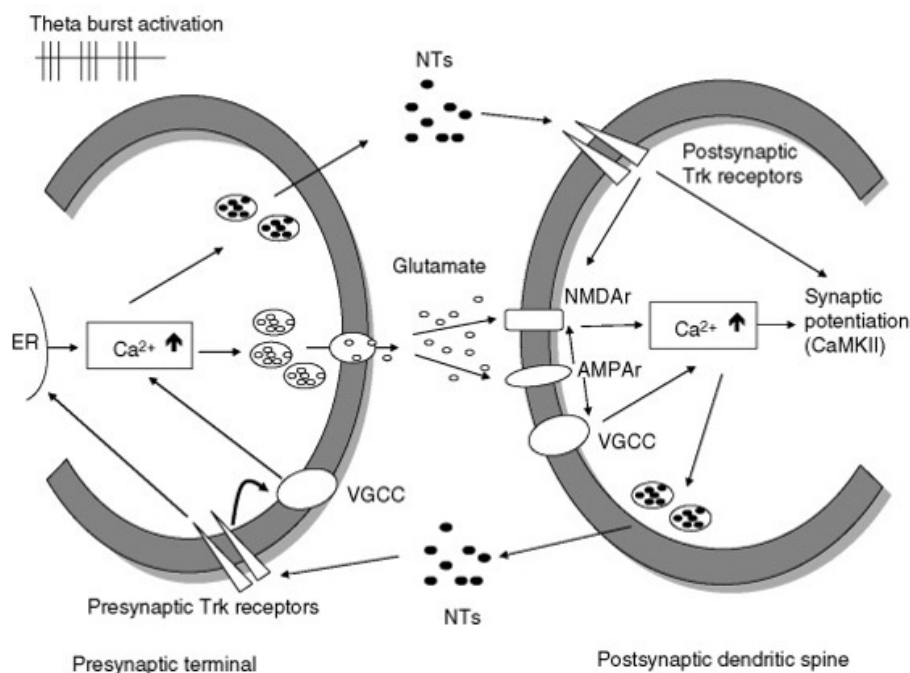
Synaptická konsolidace paměti může být rozdělena na dvě fáze: časnou fázi, nezávislou na syntéze proteinů, a pozdní fázi, závislou na této syntéze.

#### 4.1.1 Časná fáze LTP

Dlouhodobá synaptická potenciace (LTP) začíná otevřením NMDA receptorů, které umožňují vstup vápníkových iontů do buňky. Pro otevření těchto receptorů je zapotřebí depolarizace membrány, aby se odstranil blokáda hořčičku NMDA receptorů. Opakované akční potenciály musí stimulovat AMPA receptory, aby dosáhly potřebné depolarizace. Umělá deaktivace NMDA receptorů také blokuje synaptickou plasticitu, což vede k horší paměti závislé na hipokampu (Morris et al., 1986), zejména na prostorové (Tsien et al., 1996).

V důsledku aktivace proteinových signálních kaskád, spuštěných vstupem vápníkových iontů, přispívá CaMKII (Calcium-calmodulin-dependent protein kinase II) ke zvýšení počtu AMPA

receptorů, jejich průchodnosti a citlivosti, čímž posiluje synaptické spojení (Obr. 2) (Lisman et al., 2012).



Obr. 2: Mechanismus LTP. Při stimulování synapse glutamát působí na receptory AMPA. Tímto způsobem se zvyšuje depolarizace membrány a otevírají se receptory NMDA, které propouštějí vápenaté ionty dovnitř buňky. V důsledku toho CaMKII spouští různé kaskády a procesy, které zvýší sílu synaptického spojení. **ER** = endoplazmatické retikulum, **VGCC** = napětově řízené vápníkové kanály, **NTs** = neurotrofiny, **AMPAr** = aminokyselina-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolpropionátové receptory, **NMDAr** = N-methyl-D-aspartátový receptor, **CaMKII** = Ca<sup>2+</sup>/kaldmodulin-závislá protein kináza II, **Trk receptor** = tyrosin-kinázové receptory. (Billard and Potier, 2009)

Tyto procesy probíhají v prvních hodinách po začátku konsolidace a zatím nejsou změny příliš stabilní. Pokud do 20 minut od indukce LTP podáme stimul depotenciace, skládající se z dlouhých nízkofrekvenčních impulsů, dojde k její reverzi. Avšak po 100 minutách se LTP stává odolnějším vůči depotenciaci (Fujii et al., 1991). To naznačuje, že došlo k buňkové konsolidaci, která stabilizovala a posílila změny v synapsích.

#### 4.1.2 Pozdní fáze LTP

Pokud budou neurony nadále opakovaně stimulovány, začne proces formování dlouhodobé paměti, do které jsou již zapojeny mechanismy nezávislé na předchozích, a dochází k syntéze nových proteinů, nikoliv pouze k modifikaci starých (Baltaci et al., 2018). Při podání inhibitorů proteosyntézy jsou blokovány dlouhodobé vzpomínky, zatímco krátkodobé zůstávají nedotčeny (Schafe and LeDoux, 2000).

Při časté stimulaci pomocí CAMKII dochází ke změně genové exprese prostřednictvím různých posílů a kaskád. Neuron se mění na strukturální a morfologické úrovni, například

vznikem nových dendritických trnů (Basu and Lamprecht, 2018). Toto je jeden z viditelných a závěrečných kroků synaptické konsolidace.

Také během procesu konsolidace se účastní geny raného odpovědi (IEG). Tyto geny kódují transkripční faktory a mohou být aktivovány bez proteinového signálu během několika minut po zvýšení aktivity neuronů spojené s učením (Minatohara et al., 2016). Některé z IEG regulují dlouhodobou potenciaci (LTP), a při jejich blokování se dlouhodobá paměť nevytváří, na rozdíl od krátkodobé paměti (Jones et al., 2001).

## 4.2 Systémová konsolidace

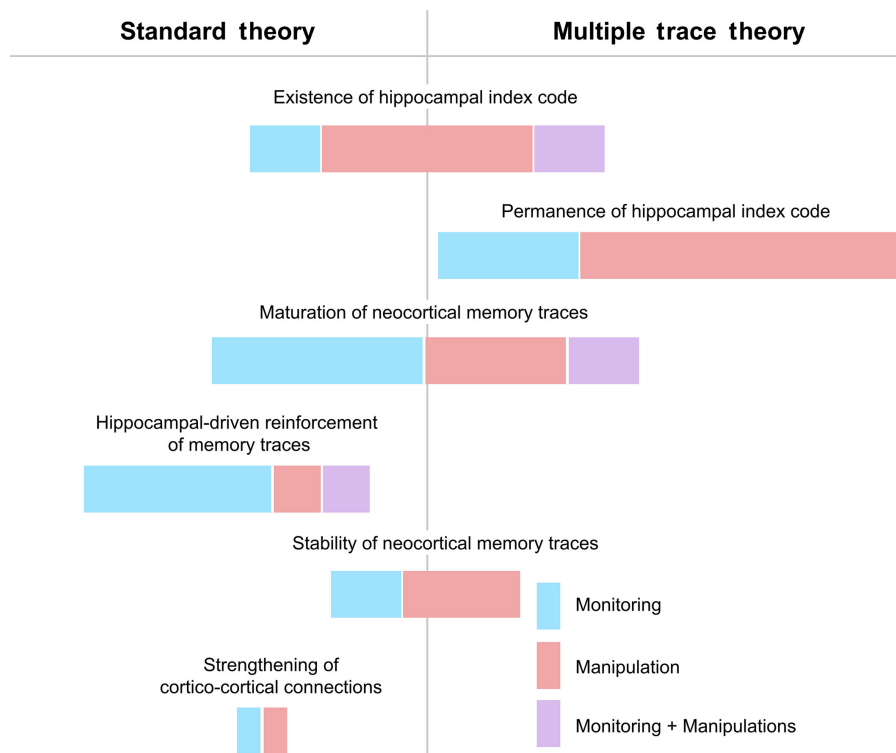
Částečná retrográdní amnézie u Henryho M. a dalších pacientů s podobnou diagnózou naznačuje, že dlouhodobá paměť by s časem měla být méně závislá na hipokampu a měla být uložena v jiných částech mozku, což nazýváme systémovou konsolidací (Squire and Alvarez, 1995).

Systémovou konsolidaci lze pozorovat nejen u amnézie. Skupinu lidí požádali, aby si vzpomněli na to, co se učili přímo před testem, a co se učili 8 týdnů před ním. V prvním případě byla aktivita mozku v pravém hipokampu vysoká, zatímco ve druhém nízká. Opačné výsledky byly získány z levé přední spánkové kůry (Yamashita et al., 2009). To znamená, že s časem se role hipokampu v uchování a vybavování vzpomínek snížila, zatímco role neokortexu se zvýšila.

Nicméně neexistuje jednotný model systémové konsolidace, který by odpovídal na tyto otázky. Každý z nich je dobrý v jednom ohledu, ale špatný v jiném. Nejpopulárnějšími jsou standardní teorie systémové konsolidace (Squire, 1992) a teorie mnohačetných stop (multiple trace theory) (Nadel and Moscovitch, 1997).

Standardní teorie tvrdí, že po zakódování vzpomínek nejsou již závislé na hipokampu (Squire, 1992). Teorie mnohačetných stop spočívá v tom, že vzpomínky bohaté na kontext jsou vždy spojeny s hipokampem, zatímco ty více sémantické jsou od něj nezávislé (Nadel and Moscovitch, 1997). Mnoho dalších modelů systémové konsolidace se v této oblasti podobá druhé teorii tím, že předpokládají, že hipokampus vždy bude hrát nějakou roli nejen při konsolidaci, ale i při vybavování paměti, v různé míře bohaté na kontext (Obr. 3).





Obr. 3: Předpokládané biologické procesy, které probíhají během systémové konsolidace. Podle jejich umístění ve sloupcích lze určit, která z teorií - standard theory (STC) nebo multiple trace theory (MTT) - může tento proces zdůvodnit. Horizontální sloupce zobrazují počet citovaných experimentů a jejich barva označuje kategorii těchto experimentů: modrá - monitoring, kde byly pozorovány genetické nebo fyziologické změny v mozku; červená - manipulace, kde byl zkoumán vliv manipulací na chování; fialová - monitoring a manipulace, kde byl zkoumán vliv manipulací a pozorování genetických nebo fyziologických změn v mozku. (Takehara-Nishiuchi, 2021)

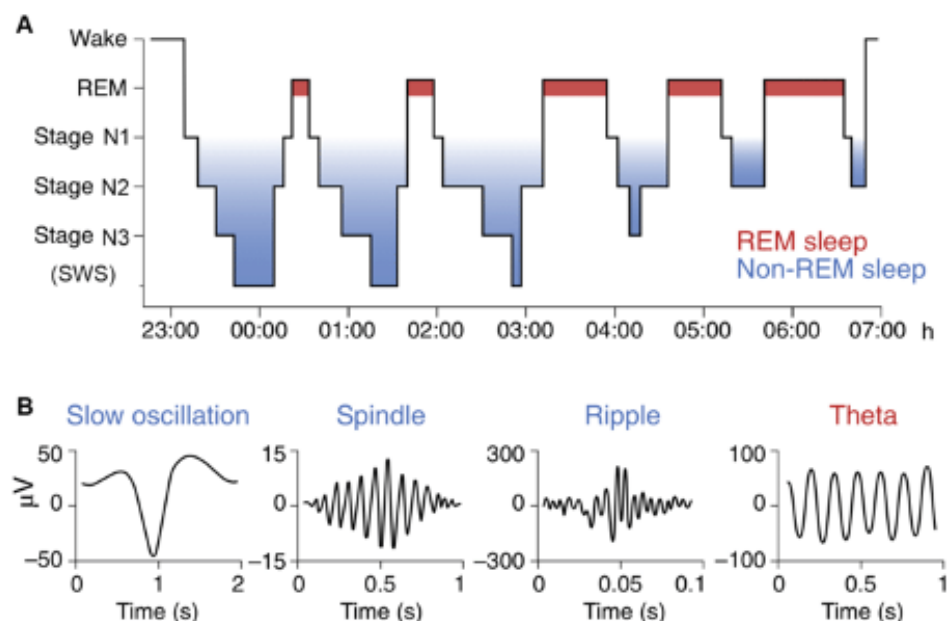
## 4.3 Spánek

Jediné, co není zpochybněno, je důležitost role spánku v procesu formování paměti. Kvalita spánku ovlivňuje, jak dobře si pamatujeme informace a souvislosti s nimi. Lidé po nedostatečném spánku mají problémy s propojením informací s kontextem, jako jsou slova, jejich významy a to, kdo je pronesl (Kurinec et al., 2021). Výzkumy, včetně studie od Helma a jeho kolegů z roku 2011, potvrzují významný vliv spánku na paměť (van der Helm et al., 2011). Krátkodobý denní spánek může mít opačný účinek. V studii účastníci lépe zvládli všechny tři typy úkolů spojených s deklarativní pamětí po 45 minutách spánku (Tucker and Fishbein, 2008).

### 4.3.1 Architektura spánku

Spánek lze rozdělit na dva typy podle elektrofyziologických znaků, funkcí, svalového tonusu a pohybu očí: REM spánek (rapid eye movement sleep) a non-REM (NREM – non-rapid eye movement sleep). Tyto fáze se střídají po celou dobu spánku, přičemž v prvních hodinách trvá NREM déle a blíže k probuzení převládá REM (Obr. 4). Tyto stavy byly objeveny díky

elektroencefalografii (EEG) (Dement and Kleitman, 1957).



Obr. 4: **A)** Architektura spánku. Pomalá vlna spánku (SWS = slow-wave sleep) je zobrazena jako nejhlubší třetí fáze. **B)** Jsou zde zachyceny neokortikální pomalé oscilace, talamokortikální vřetena a ripples v hipokampu, které jsou charakteristické pro NREM spánek (non rapid eye movement sleep), stejně jako theta rytmus v REM spánku (rapid eye movement sleep). (Klinzing et al., 2019)

NREM spánek je dále rozdělen na 4 fáze podle hloubky spánku: mají mírně odlišný frekvenční obraz a s každou fází je stále obtížnější náhle přerušit spánek. Tvoří 75-80% celého cyklu a je charakterizován vysokonapěťovými nízkofrekvenčními oscilacemi, absencí pohybu očí a neochablými svaly. Rozlišuje se 4. fáze - pomalovlnný spánek (SWS), který přichází v prvních hodinách usínání a je charakterizován synchronizací nízkofrekvenčních vln mezi hipokampem, thalamem a neokortexem (Carskadon and Dement, 2005). NREM spánek ovlivňuje deklarativní paměť (Plihal and Born, 1997).

Pro REM spánek, který ovlivňuje procedurální paměť, jsou typické nesynchronizované nízkonapěťové oscilace s různou frekvencí, jako jsou theta a alfa, atonie svalů a aktivní pohyby očí. Neuronální aktivita během této fáze spánku je podobná aktivitě ve stavu bdění (Plihal and Born, 1997). REM zabírá přibližně 20-25% celého cyklu spánku (Carskadon and Dement, 2005).

Právě synchronizace pomalých oscilací neokortexu, thalamu a "ripples" v hipokampu v SWS je považována za klíčovou pro konsolidaci paměti.

Tyto prvky ovlivňují jeden druhý: pomalé oscilace reaktivují neurony v hipokampu prostřednictvím regulace thalamických vřetének, které pak sdružují "ripples" v hipokampu. Právě tato synchronizovaná práce napomáhá distribuci vzpomínek z hipokampu do jiných oblastí (Sirota

et al., 2003).

Tyto frekvence jsou spojeny s procesy probíhajícími v různých oblastech mozku. Například thalamická vřeténka jsou zesílena během konsolidace deklarativní paměti a po celkovém učení (Schabus et al., 2004). Ukázalo se, že potlačení "ripples" oscilací během spánku po učení může nepříznivě ovlivnit konsolidaci paměti (Girardeau et al., 2009). Na druhé straně, prodloužené vlny spánku očekávatelně přispívají ke zlepšení paměti (Fernández-Ruiz et al., 2019).

#### 4.4 Reaktivace

V systémové konsolidaci je také důležitý jev v hipokampu nazývaný reaktivace, která je vyvolána "ripples" (Nadasdy et al., 1999). Jedná se o proces, během kterého dochází k opakování aktivační sekvence neuronů podobné té, která nastává během nějaké aktivity, ale v rychlejším tempu (Lee and Wilson, 2002). Reaktivace je důležitá také pro přerozdělení vzpomínek (O'Keefe and Dostrovsky, 1971b), navigaci (Nadel and O'Keefe, 1978) a učení (Carr et al., 2011). Tento jev můžeme pozorovat během spánku nebo bdění v momentech odpočinku (Kudrimoti et al., 1999). Reaktivace neuronů během tohoto procesu může probíhat jak v přímém pořadí, například odrážet nějakou trasu v experimentálních podmínkách (Davidson et al., 2009), tak i v opačném (Diba and Buzsáki, 2007).

## 5 Patologie

V normálních fyziologických podmínkách všechny zmíněné procesy fungují souhlasně: optimální množství neurotransmiterů, normální aktivita receptorů, zdravý spánek, nepoškozený mozek, nízká úroveň stresu a sladěná aktivita neuronů. Nicméně každý z těchto prvků může vyjít z rovnováhy, což může vést k porušení zpracování kontextu a dalších procesů souvisejících s kontextuální pamětí. Problémy s konsolidací paměti v hipokampu a jejím uchováním, stejně jako s funkcionalitou atraktoru a hipokampu, mohou vést k různým patologickým projevům, jako jsou paranoidní přesvědčení a nutkavé myšlenky (Maren et al., 2013).

### 5.1 Posttraumatická stresová porucha

Posttraumatická stresová porucha (Post-traumatic stress disorder, PTSD) je duševní porucha spojená s poruchou zpracování kontextuální informace a vzpomínek na traumatizující události mimo kontext jejich vzniku.

Podle DSM-5 symptomy tohoto syndromu lze rozdělit do čtyř skupin: intruzivní myšlenky, vyhýbání se, změny ve vzrušení a reaktivitě, negativní změny v poznání a náladě. To zahrnuje náhlé a nápadné myšlenky a sny, vyhýbání se všemu, co může být i vzdáleně spojeno s traumatem, fyzické projevy ve formě nevhodných tělesných reakcí včetně snů, bezhlavé chování a další.

Standardními laboratorními modely PTSD jsou: model podmiňování strachu signálem a šokem (Mahan and Ressler, 2012), model nevyhnutelného aversivního stimulu (Dijken et al., 1992), model s přidáním stresu pro zvýšení pravděpodobnosti vzniku PTSD (Rau et al., 2005), model chronického stresu (Liberzon et al., 1997), model nejvíce přiblížený realitě, například s pachy predátorů (Zoladz et al., 2008); model podvodního traumatu (Richter-Levin et al., 2019); model paralyzace (Armario et al., 2008).

V laboratorních modelech a získaných výsledcích je však třeba zohlednit faktory rozvoje PTSD, například genetické a environmentální faktory (Afifi et al., 2010), nebo zkušenosti s traumatickými událostmi v dětství (Yehuda et al., 2001). Rovněž rozdíly ve vývoji mohou být způsobeny pohlavím (Cohen and Yehuda, 2011) a dalšími individuálními vlastnostmi, jako je citlivost receptorů (Somvanshi et al., 2020). Z těchto kritérií může PTSD vzniknout ne u všech za stejných podmínek.

PTSD lze zkoumat z různých perspektiv, včetně psychopatologie, která se u ní projevuje, a také z hlediska mozkových drah, buněčných a molekulárních procesů, které jej vyvolávají. Je možné, že nejde o jedno komplexní onemocnění, ale spíše o syndrom s podkategoriemi

(Stein et al., 2016). Proto by zvířecí modely měly zohledňovat nejen podmiňování a vyhasínání strachu.

Liberzon a Abelson přicházejí s vlastním modelem - modelem nedokonalé zpracování kontextu. Tento model je založen na narušené regulaci emočních reakcí v souvislosti s nesprávným zpracováním kontextu v síti hipokampus-prefrontální kůra-thalamus. Problémy s kontextuálním zpracováním mohou vést k tendenci dokončit vzorec pouze na základě náznaku, který má jen slabou spojitost s traumatem, nebo k problémům s oddělením vzorců, protože vznikají obtíže s vnímáním kontextových rozdílů (Liberzon and Abelson, 2016). Stává se obtížným rozlišit hrozbu od bezpečí, což podporuje generalizaci strachu (Lange et al., 2017).

Mediální prefrontální kůra je úzce propojena s hipokampem, a pomocí théta oscilací vážou časový a prostorový kontext k událostem, aby modelovaly plnohodnotnou situaci (Jin and Maren, 2015). Poruchy tohoto systému zvyšují bdělost a reakci na zdánlivé hrozby a způsobují nápadné myšlenky při narušeném vázání traumatu k místu a času (Liberzon and Abelson, 2016).

Hipokampus a jeho přilehlé oblasti se také podílí na extinkci strachu (Knight et al., 2004), který závisí na kontextu, a problémy s tímto procesem jsou jednou z příčin PTSD.

S takovýmto deficitem kontextového zpracování a problémy s hipokampem pacienti, i při bdělosti charakteristické pro PTSD, nereagují na opakované podávání kontextu, ve kterém došlo k extinkci strachové odpovědi, a nemohou projevit aktualizovanou reakci na strach (Shvil et al., 2014). Současně byla pozorována snížená aktivita hipokampu a prefrontální kůry (Garfinkel et al., 2014). Kromě čtení kontextu, podmínění a extinkci strachu mohou poruchy ve spojení mezi hipokampem a prefrontální kůrou vyvolávat nesprávné emoční reakce, protože tyto oblasti také kódují emocionální kontext (Euston et al., 2012).

Tato konkrétní model nedokonalého zpracování kontextu PTSD umožňuje zohlednit neurobiologické charakteristiky onemocnění, jako například glukokortikoidní receptory (Kaouane et al., 2012), a porozumět tomu, na co přesně mají vliv faktory rizika vývoje PTSD. Například genetická predispozice může ovlivňovat molekulární procesy v této hipokampálně-prefrontální-thalamické síti, což později ovlivní vývoj PTSD: metylace genu povede ke snížení objemu hipokampu (Dannowski et al., 2014), což bude faktorem rizika pro rozvoj PTSD v tomto konkrétním příkladu (Kitayama et al., 2005). Existuje mnoho dalších způsobů, jak ovlivnit hipokampus a jeho spojení s ostatními oblastmi.

Pro léčbu PTSD jsou používány kognitivně behaviorální terapie, kognitivní terapie a terapie expozicí (Mello et al., 2013). Je třeba více studovat různé modely tohoto onemocnění a snažit se zobecnit individuální přístup, který zahrnuje citlivost receptorů, faktory rizika a samotné

podtypy syndromu (Liberzon and Abelson, 2016).

### 5.1.1 Rekonsolidace

Pro léčbu posttraumatické stresové poruchy (PTSD) je také používána terapie známá jako rekonsolidace (Schwabe et al., 2014). Při vybavování paměti se paměťová stopa stává nestabilní, podobně jako během jejího kódování, a proto je nezbytná rekonsolidace pro opětovné uložení vzpomínek. Tento časový interval lze využít k modifikaci paměti, což je v terapii PTSD důležité pro změnu emočního významu traumatických událostí (Monfils and Holmes, 2018). Tuto terapii lze doplňovat farmakologicky (Pitman, 2015), pomocí psychologické terapie (Adams and Allan, 2018) a kognitivních úkolů (Iyadurai et al., 2017).

V terapii rekonsolidace lze zaměřit pozornost na modifikaci vzpomínek a blokování opětovného kódování, stejně jako na oslabení strachu. Například terapie dlouhodobou expozicí spojenou s oslabením, kdy pacient opakovaně vybavuje traumatické události za dohledu lékaře (Mueller and Cahill, 2010). Podporu pro terapii dlouhodobou expozicí lze poskytnout pomocí léků, které buď posilují oslabení strachu (de Kleine et al., 2015), nebo blokují rekonsolidaci (Pitman et al., 2002). Lze také posílit konsolidaci nových neutralizovaných vzpomínek, například ve snu (van der Heijden et al., 2022).

Existuje riziko negativního ovlivnění nových vzpomínek nebo posílení traumatizujících vzpomínek (Mamiya et al., 2009), proto je třeba být s touto terapií opatrný, včas ji ukončit a změnit přístup. Důležité je si uvědomit, že při oslabení strachu nezmizí předchozí asociace, pouze vzniknou nové, které ukazují, že na určitý spouštěč není třeba reagovat. Ale hlavním problémem je, že naučení nereagovat na spouštěč probíhá v jedné situaci, ale v jiné situaci již nemusí fungovat (Bouton, 1988).

Druhým zaměřením terapie rekonsolidace může být aktivní zapomínání. Neurogeneze v hipokampu je považována za součást léčby, protože podporuje zapomínání pomocí přestavby, která narušuje vzpomínky v této oblasti mozku (Frankland and Josselyn, 2016). Zatím byly získány pouze kontroverzní výsledky (Boldrini et al., 2018), i když podání léku memantinu nebo cvičení zesilovalo neurogenezi, což podporovalo zapomínání (Ishikawa et al., 2016).

## 5.2 Schizofrenie

U schizofrenie může být pozorována problém se zpracováním kontextu (Kang et al., 2019), ale tento problém není tak zřejmý a jeho sledování může být obtížné kvůli možným rozdílům v paradigmatech (Choung et al., 2022). Nicméně u tohoto onemocnění se pozoruje snížení objemu hipokampu, asymetrie mezi pravým a levým hipokampem a také oslabená konektivita mezi

ním a jinými oblastmi mozku. Lidé trpící vizuálními a sluchovými halucinacemi měli například plošší levý hipokampus než lidé pouze se sluchovými halucinacemi a zdravou kontrolní skupinu (Cachia et al., 2020), a závažnost pozitivních symptomů může být spojena s vnitřní deformací hipokampu (Johnson et al., 2013).

Také u pacientů trpících schizofrenií lze pozorovat hyperaktivitu hipokampu na elektrofyziologické a metabolické úrovni (Tregellas et al., 2014). Tento jev v oblasti CA1 je spojován s projevy tří typů schizofrenních symptomů (Schobel et al., 2009). Tato hyperaktivita může být způsobena interneurony. Při transplantaci prekursorů interneuronů u myších modelů schizofrenie došlo ke snížení metabolické hyperaktivity hipokampu a zlepšení kontextuálně závislého učení a paměti (Gilani et al., 2014).

Při narušené funkci NMDA a GABA v hipokampu u schizofrenie mohou být atraktorové sítě méně stabilní. S problémy NMDA klesá aktivita neuronů, což způsobuje negativní symptomy a slabé asociace, zejména v oblastech spojených s odměnou, motivací a emocemi. Poruchy GABA zase více ovlivňují stabilitu, což může vést k přechodu do atraktoru dokonce i pod vlivem šumu, což je nezbytné pro projevy pozitivních symptomů schizofrenie (Rolls, 2021).

## 6 Závěr

V této práci byly zkoumány pojmy kontextuální paměti a zpracování a zdůrazněna jejich důležitost. Tato vlastnost mozku je zajištěna hipokampem, který vytváří kontextuální reprezentace, rozlišuje jedny podmínky od druhých a rozpoznává známou situaci i při její změně. K tomu hipokampus využívá pattern separation a pattern completion, které jsou založeny na vlastnostech asociativní atraktorové sítě v této části mozku. Tyto procesy jsou také podporovány dorzoventrální strukturou hipokampu.

Před použitím vzpomínek je třeba je zakódovat a uložit, což se děje během procesů konsolidace paměti na buňkové i systémové úrovni. Synaptická konsolidace je potřebná pro stabilizaci paměti, zatímco systémová konsolidace pro přenos vzpomínek do jiných oblastí mozku a snížení jejich závislosti na hipokampu. Dosud nebyla předložena jednotná hypotéza vysvětlující, jak přesně dochází k těmto procesům a jak ovlivňují spojení hipokampu s novými a starými vzpomínkami a dalšími otázkami. Důležitou roli hraje spánek, během kterého dochází ke synchronizaci mozkových vln a přehrávání aktivity v hipokampu.

Při porušení funkce hipokampu se objevují různé patologie, které nějakým způsobem ovlivňují kontextuální zpracování. Nejvýstižnějším onemocněním je PTSD, při kterém dochází ke snížení objemu hipokampu a dalším změnám, stejně jako příznakům souvisejícím s nesprávným kódováním kontextu, nadměrnou reakcí na slabě spojené stimuly s traumatickou událostí a problémům s vyhasínáním strachu. Lepší porozumění podtypů tohoto onemocnění a procesů ležících v základu kontextuálního zpracování může zvýšit jak účinnost léčby, tak její individuální přístup.



# Použitá literatura

- Adams, S. and Allan, S. (2018). Muss' rewind treatment for trauma: description and multi-site pilot study. <https://doi.org/10.1080/09638237.2018.1487539>, 27:468–474.
- Affi, T. O., Asmundson, G. J., Taylor, S., and Jang, K. L. (2010). The role of genes and environment on trauma exposure and posttraumatic stress disorder symptoms: a review of twin studies. *Clinical psychology review*, 30:101–112.
- Alvarez, R. P., Biggs, A., Chen, G., Pine, D. S., and Grillon, C. (2008). Contextual fear conditioning in humans: cortical-hippocampal and amygdala contributions. *Journal of Neuroscience*, 28(24):6211–6219.
- Andreatta, M., Neueder, D., Glotzbach-Schoon, E., Mühlberger, A., and Pauli, P. (2017). Effects of context preexposure and delay until anxiety retrieval on generalization of contextual anxiety. *Learning and Memory*, 24:43–54.
- Armario, A., Escorihuela, R. M., and Nadal, R. (2008). Long-term neuroendocrine and behavioural effects of a single exposure to stress in adult animals. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 32:1121–1135.
- Baltaci, S. B., Mogulkoc, R., and Baltaci, A. K. (2018). Molecular mechanisms of early and late ltp. *Neurochemical Research 2018 44:2*, 44:281–296.
- Basu, S. and Lamprecht, R. (2018). The role of actin cytoskeleton in dendritic spines in the maintenance of long-term memory. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11.
- Billard, J. M. and Potier, B. (2009). Glutamatergic and gabaergic systems. *Encyclopedia of Neuroscience*, pages 913–919.
- Bilodeau, I. M. and Schlosberg, H. (1951). Similarity in stimulating conditions as a variable in retroactive inhibition. *Journal of experimental psychology*, 41:199–204.
- Bliss, T. V. and Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 232:331–356.
- Boldrini, M., Fulmore, C. A., Tartt, A. N., Simeon, L. R., Pavlova, I., Poposka, V., Rosoklija, G. B., Stankov, A., Arango, V., Dwork, A. J., Hen, R., and Mann, J. J. (2018). Human hippocampal neurogenesis persists throughout aging. *Cell stem cell*, 22:589.
- Bouton, M. E. (1988). Context and ambiguity in the extinction of emotional learning: implications for exposure therapy. *Behaviour research and therapy*, 26:137–149.

- Brun, V. H., Solstad, T., Kjelstrup, K. B., Fyhn, M., Witter, M. P., Moser, E. I., and Moser, M. B. (2008). Progressive increase in grid scale from dorsal to ventral medial entorhinal cortex. *Hippocampus*, 18:1200–1212.
- Butterly, D. A., Petroccione, M. A., and Smith, D. M. (2012). Hippocampal context processing is critical for interference free recall of odor memories in rats. *Hippocampus*, 22:906.
- Cachia, A., Cury, C., Brunelin, J., Plaze, M., Delmaire, C., Oppenheim, C., Medjkane, F., Thomas, P., and Jardri, R. (2020). Deviations in early hippocampus development contribute to visual hallucinations in schizophrenia. *Translational Psychiatry*, 10.
- Carr, M. F., Jadhav, S. P., and Frank, L. M. (2011). Hippocampal replay in the awake state: a potential physiological substrate of memory consolidation and retrieval. *Nature neuroscience*, 14:147.
- Choung, O. H., Gordillo, D., Roinishvili, M., Brand, A., Herzog, M. H., and Chkonia, E. (2022). Intact and deficient contextual processing in schizophrenia patients. *Schizophrenia Research: Cognition*, 30:2215–2228.
- Cohen, H. and Yehuda, R. (2011). Gender differences in animal models of posttraumatic stress disorder. *Disease markers*, 30:141.
- Dannlowski, U., Kugel, H., Redlich, R., Halik, A., Schneider, I., Opel, N., Grotegerd, D., Schwarte, K., Schettler, C., Ambrée, O., Rust, S., Domschke, K., Arolt, V., Heindel, W., Baune, B. T., Suslow, T., Zhang, W., and Hohoff, C. (2014). Serotonin transporter gene methylation is associated with hippocampal gray matter volume. *Human Brain Mapping*, 35:5356.
- Davidson, T. J., Kloosterman, F., and Wilson, M. A. (2009). Hippocampal replay of extended experience. *Neuron*, 63:497–507.
- de Kleine, R. A., Smits, J. A., Hendriks, G. J., Becker, E. S., and van Minnen, A. (2015). Extinction learning as a moderator of d-cycloserine efficacy for enhancing exposure therapy in posttraumatic stress disorder. *Journal of anxiety disorders*, 34:63–67.
- Dement, W. and Kleitman, N. (1957). Cyclic variations in eeg during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 9:673–690.
- Diba, K. and Buzsáki, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nature neuroscience*, 10:1241.
- Dijken, H. H. V., Heyden, J. A. V. D., Mos, J., and Tilders, F. J. (1992). Inescapable footshocks induce progressive and long-lasting behavioural changes in male rats. *Physiology and behavior*, 51:787–794.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual review of psychology*, 55:51–86.

- Eichenbaum, H., Fagan, A., and Cohen, N. J. (1986). Normal olfactory discrimination learning set and facilitation of reversal learning after medial-temporal damage in rats: implications for an account of preserved learning abilities in amnesia. *The Journal of Neuroscience*, 6:1876.
- Euston, D. R., Gruber, A. J., and McNaughton, B. L. (2012). The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron*, 76:1057.
- Fanselow, M. S. and Dong, H. W. (2010). Are the dorsal and ventral hippocampus functionally distinct structures? *Neuron*, 65:7.
- Feeney, M. C., Roberts, W. A., and Sherry, D. F. (2009). Memory for what, where, and when in the black-capped chickadee (*poecile atricapillus*). *Animal cognition*, 12:767–777.
- Fernández-Ruiz, A., Oliva, A., de Oliveira, E. F., Rocha-Almeida, F., Tingley, D., and Buzsáki, G. (2019). Long-duration hippocampal sharp wave ripples improve memory. *Science (New York, N.Y.)*, 364:1082.
- Foster, T. C., DeFazio, R. A., and Bizon, J. L. (2012). Characterizing cognitive aging of spatial and contextual memory in animal models. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 4.
- Frankland, P. W., Filipkowski, R. K., Cestari, V., McDonald, R. J., and Silva, A. J. (1998). The dorsal hippocampus is essential for context discrimination but not for contextual conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 112:863–874.
- Frankland, P. W. and Josselyn, S. A. (2016). Hippocampal neurogenesis and memory clearance. *Neuropsychopharmacology*, 41:382.
- Frey, U. and Morris, R. G. (1997). Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature 1997 385:6616*, 385:533–536.
- Fujii, S., Saito, K., Miyakawa, H., Ichi Ito, K., and Kato, H. (1991). Reversal of long-term potentiation (depotentiation) induced by tetanus stimulation of the input to ca1 neurons of guinea pig hippocampal slices. *Brain Research*, 555:112–122.
- Gais, S. and Born, J. (2004). Declarative memory consolidation: Mechanisms acting during human sleep. *Learning and Memory*, 11:679.
- Garfinkel, S. N., Abelson, J. L., King, A. P., Sripada, R. K., Wang, X., Gaines, L. M., and Liberzon, I. (2014). Impaired contextual modulation of memories in ptsd: An fmri and psychophysiological study of extinction retention and fear renewal. *The Journal of Neuroscience*, 34:13435.
- Gilani, A. I., Chohan, M. O., Inan, M., Schobel, S. A., Chaudhury, N. H., Samuel, P., Chuhma, N., Glickstein, S., Merker, R. J., Xu, Q., Small, S. A., Anderson, S. A., Ross, M. E., and Moore, H. (2014). Interneuron precursor transplants in adult hippocampus reverse psychosis-relevant features in a mouse model of hippocampal disinhibition. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111:7450–7455.

- Girardeau, G., Benchenane, K., Wiener, S. I., Buzsáki, G., and Zugaro, M. B. (2009). Selective suppression of hippocampal ripples impairs spatial memory. *Nature Neuroscience* 2009 12:10, 12:1222–1223.
- Harvie, D. S., Sterling, M., and Smith, A. D. (2018). Do pain-associated contexts increase pain sensitivity? an investigation using virtual reality. *Scandinavian Journal of Pain*, 18:525–532.
- Hirsh, R. (1974). The hippocampus and contextual retrieval of information from memory: A theory. *Behavioral Biology*, 12:421–444.
- Houtekamer, M. C., Henkens, M. J. A. G., Mackey, W. E., Dunsmoor, J. E., Homberg, J. R., and Kroes, M. C. W. (2020). Investigating the efficacy of the reminder-extinction procedure to disrupt contextual threat memories in humans using immersive virtual reality.
- Hsieh, L. T., Gruber, M. J., Jenkins, L. J., and Ranganath, C. (2014). Hippocampal activity patterns carry information about objects in temporal context. *Neuron*, 81:1165.
- Ishikawa, R., Fukushima, H., Frankland, P. W., and Kida, S. (2016). Hippocampal neurogenesis enhancers promote forgetting of remote fear memory after hippocampal reactivation by retrieval. *eLife*, 5.
- Ishizuka, N., Weber, J., and Amaral, D. G. (1990). Organization of intrahippocampal projections originating from ca3 pyramidal cells in the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 295:580–623.
- Iyadurai, L., Blackwell, S. E., Meiser-Stedman, R., Watson, P. C., Bonsall, M. B., Geddes, J. R., Nobre, A. C., and Holmes, E. A. (2017). Preventing intrusive memories after trauma via a brief intervention involving tetris computer game play in the emergency department: a proof-of-concept randomized controlled trial. *Molecular Psychiatry* 2018 23:3, 23:674–682.
- Jezeq, K., Henriksen, E. J., Treves, A., Moser, E. I., and Moser, M. B. (2011). Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus. *Nature*, 478:246–249.
- Jin, J. and Maren, S. (2015). Prefrontal-hippocampal interactions in memory and emotion. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 9:170.
- Johnson, S. L., Wang, L., Alpert, K. I., Greenstein, D., Clasen, L., Lalonde, F., Miller, R., Rapoport, J., and Gogtay, N. (2013). Hippocampal shape abnormalities of patients with childhood-onset schizophrenia and their unaffected siblings. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 52:527–536.e2.
- Jones, M. W., Errington, M. L., French, P. J., Fine, A., Bliss, T. V., Garel, S., Charnay, P., Bozon, B., Laroche, S., and Davis, S. (2001). A requirement for the immediate early gene zif268 in the expression of late ltp and long-term memories. *Nature Neuroscience* 2001 4:3, 4:289–296.
- Jung, M. W., Wiener, S. I., and McNaughton, B. L. (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *The Journal of Neuroscience*, 14:7347.

- Kang, S. S., MacDonald, A. W., and Sponheim, S. R. (2019). Dysfunctional neural processes underlying context processing deficits in schizophrenia. *Biological psychiatry. Cognitive neuroscience and neuroimaging*, 4:644–654.
- Kaouane, N., Porte, Y., Vallée, M., Brayda-Bruno, L., Mons, N., Calandreau, L., Marighetto, A., Piazza, P. V., and Desmedt, A. (2012). Glucocorticoids can induce ptsd-like memory impairments in mice. *Science (New York, N.Y.)*, 335:1510–1513.
- Kelemen, E. and Fenton, A. A. (2010). Dynamic grouping of hippocampal neural activity during cognitive control of two spatial frames. *PLoS Biology*, 8:1000403.
- Kim, J. J. and Fanselow, M. S. (1992). Modality-specific retrograde amnesia of fear. *Science*, 256:675–677.
- Kitayama, N., Vaccarino, V., Kutner, M., Weiss, P., and Bremner, J. D. (2005). Magnetic resonance imaging (mri) measurement of hippocampal volume in posttraumatic stress disorder: a meta-analysis. *Journal of affective disorders*, 88:79–86.
- Klinzing, J. G., Niethard, N., and Born, J. (2019). Mechanisms of systems memory consolidation during sleep. *Nature neuroscience*, 22:1598–1610.
- Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Current Biology*, 25:R1116–R1121.
- Knierim, J. J. and Neunuebel, J. P. (2016). Tracking the flow of hippocampal computation: Pattern separation, pattern completion, and attractor dynamics. *Neurobiology of learning and memory*, 129:38.
- Knight, D. C., Cheng, D. T., Smith, C. N., Stein, E. A., and Helmstetter, F. J. (2004). Neural substrates mediating human delay and trace fear conditioning. *The Journal of Neuroscience*, 24:218.
- Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., and McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: Effects of behavioral state, experience, and eeg dynamics. *The Journal of Neuroscience*, 19:4090.
- Kurinec, C. A., Whitney, P., Hinson, J. M., Hansen, D. A., and Dongen, H. P. V. (2021). Sleep deprivation impairs binding of information with its context. *Sleep*, 44.
- Lacy, J. W., Yassa, M. A., Stark, S. M., Muftuler, L. T., and Stark, C. E. (2011). Distinct pattern separation related transfer functions in human ca3/dentate and ca1 revealed using high-resolution fmri and variable mnemonic similarity. *Learning and Memory*, 18:15.
- Lange, I., Goossens, L., Michielse, S., Bakker, J., Lissek, S., Papalini, S., Verhagen, S., Leibold, N., Marcelis, M., Wichers, M., Lieverse, R., van Os, J., van Amelsvoort, T., and Schruers, K. (2017). Behavioral pattern separation and its link to the neural mechanisms of fear generalization. *Social Cognitive and Affective Neuroscience*, 12:1720.

- Lee, A. K. and Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 36:1183–1194.
- Lemmens, A., Smeets, T., Beckers, T., and Dibbets, P. (2021). Avoiding at all costs? an exploration of avoidance costs in a novel virtual reality procedure. *Learning and Motivation*, 73:101710.
- Liberzon, I. and Abelson, J. L. (2016). Context processing and the neurobiology of post-traumatic stress disorder. *Neuron*, 92:14.
- Liberzon, I., Krstov, M., and Young, E. A. (1997). Stress-restress: Effects on acth and fast feedback. *Psychoneuroendocrinology*, 22:443–453.
- Lisman, J., Yasuda, R., and Raghavachari, S. (2012). Mechanisms of camkii action in long-term potentiation. *Nature Reviews Neuroscience 2012 13:3*, 13:169–182.
- Liu, X., Ramirez, S., Pang, P. T., Puryear, C. B., Govindarajan, A., Deisseroth, K., and Tonegawa, S. (2012). Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall. *Nature*, 484:381.
- Mahan, A. L. and Ressler, K. J. (2012). Fear conditioning, synaptic plasticity, and the amygdala: Implications for posttraumatic stress disorder. *Trends in Neurosciences*, 35:24.
- Mamiya, N., Fukushima, H., Suzuki, A., Matsuyama, Z., Homma, S., Frankland, P. W., and Kida, S. (2009). Brain region-specific gene expression activation required for reconsolidation and extinction of contextual fear memory. *The Journal of Neuroscience*, 29:402.
- Maren, S., Phan, K. L., and Liberzon, I. (2013). The contextual brain: implications for fear conditioning, extinction and psychopathology. *Nature reviews. Neuroscience*, 14:417.
- Maurer, A. P. and Nadel, L. (2021). The continuity of context: A role for the hippocampus. *Trends in cognitive sciences*, 25:187.
- McNaughton, B. L. and Morris, R. G. (1987). Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends in Neurosciences*, 10:408–415.
- Mello, P., Silva, G., Donat, J., and Kristensen, C. (2013). An update on the efficacy of cognitive-behavioral therapy, cognitive therapy, and exposure therapy for posttraumatic stress disorder. *International journal of psychiatry in medicine*, 46:339–357.
- Minatohara, K., Akiyoshi, M., and Okuno, H. (2016). Role of immediate-early genes in synaptic plasticity and neuronal ensembles underlying the memory trace. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 8:172311.
- Monfils, M. H. and Holmes, E. A. (2018). Memory boundaries: opening a window inspired by reconsolidation to treat anxiety, trauma-related, and addiction disorders. *The lancet. Psychiatry*, 5:1032–1042.

- Morris, R. G., Anderson, E., Lynch, G. S., and Baudry, M. (1986). Selective impairment of learning and blockade of long-term potentiation by an n-methyl-d-aspartate receptor antagonist, ap5. *Nature* 1986 319:6056, 319:774–776.
- Mueller, D. and Cahill, S. P. (2010). Noradrenergic modulation of extinction learning and exposure therapy. *Behavioural brain research*, 208:1–11.
- Nadel, L. and Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, 7:217–227.
- Nadel, L. and O’Keefe, J. (1978). The hippocampus as a cognitive map.
- Neunuebel, J. P., Yoganarasimha, D., Rao, G., and Knierim, J. J. (2013). Conflicts between local and global spatial frameworks dissociate neural representations of the lateral and medial entorhinal cortex. *The Journal of Neuroscience*, 33:9246.
- Nikolić, D. (2010). The brain is a context machine. *Review of psychology*, 17(1):33–38.
- Nádasdy, Z., Hirase, H., Czurkó, A., Csicsvari, J., and Buzsáki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 19:9497–9507.
- O’Keefe, J. and Dostrovsky, J. (1971a). The hippocampus as a spatial map. preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34:171–175.
- O’Keefe, J. and Dostrovsky, J. (1971b). The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*.
- Oleksiak, C. R., Ramanathan, K. R., Miles, O. W., Perry, S. J., Maren, S., and Moscarello, J. M. (2021). Ventral hippocampus mediates the context-dependence of two-way signaled avoidance in male rats. *Neurobiology of learning and memory*, 183.
- Phillips, R. G. and LeDoux, J. E. (1992). Differential contribution of amygdala and hippocampus to cued and contextual fear conditioning. *Behavioral Neuroscience*, 106:274–285.
- Pitman, R. K. (2015). Harnessing reconsolidation to treat mental disorders. *Biological Psychiatry*, 78:819–820.
- Pitman, R. K., Sanders, K. M., Zusman, R. M., Healy, A. R., Cheema, F., Lasko, N. B., Cahill, L., and Orr, S. P. (2002). Pilot study of secondary prevention of posttraumatic stress disorder with propranolol. *Biological Psychiatry*, 51:189–192.
- Plihal, W. and Born, J. (1997). Effects of early and late nocturnal sleep on declarative and procedural memory. *Journal of cognitive neuroscience*, 9:534–547.
- Preilowski, B. (2009). [remembering an amnesic patient (and half a century of memory research)]. *Fortschritte der Neurologie-Psychiatrie*, 77:568–576.

- Ramirez, S., Liu, X., Lin, P. A., Suh, J., Pignatelli, M., Redondo, R. L., Ryan, T. J., and Tonegawa, S. (2013). Creating a false memory in the hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, 341:387–391.
- Rau, V., DeCola, J. P., and Fanselow, M. S. (2005). Stress-induced enhancement of fear learning: an animal model of posttraumatic stress disorder. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 29:1207–1223.
- Richter-Levin, G., Stork, O., and Schmidt, M. V. (2019). Animal models of ptsd: a challenge to be met. *Molecular Psychiatry*, 24:1135.
- Rolls, E. and Treves, A. (1988). Neural networks and brain function. *Neural Networks and Brain Function*.
- Rolls, E. T. (2021). Attractor cortical neurodynamics, schizophrenia, and depression. *Translational Psychiatry*, 11:215.
- Rolls, E. T., Loh, M., and Deco, G. (2008). An attractor hypothesis of obsessive-compulsive disorder. *The European journal of neuroscience*, 28:782–793.
- Schabus, M., Gruber, G., Parapatics, S., Sauter, C., Klösch, G., Anderer, P., Klimesch, W., Saletu, B., and Zeitlhofer, J. (2004). Sleep spindles and their significance for declarative memory consolidation. *Sleep*, 27:1479–1485.
- Schafe, G. E. and LeDoux, J. E. (2000). Memory consolidation of auditory pavlovian fear conditioning requires protein synthesis and protein kinase a in the amygdala. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 20.
- Schobel, S. A., Lewandowski, N. M., Corcoran, C. M., Moore, H., Brown, T., Malaspina, D., and Small, S. A. (2009). Differential targeting of the ca1 subfield of the hippocampal formation by schizophrenia and related psychotic disorders. *Archives of general psychiatry*, 66:938.
- Schwabe, L., Nader, K., and Pruessner, J. C. (2014). Reconsolidation of human memory: brain mechanisms and clinical relevance. *Biological psychiatry*, 76:274–280.
- Shvil, E., Sullivan, G. M., Schafer, S., Markowitz, J. C., Campeas, M., Wager, T. D., Milad, M. R., and Neria, Y. (2014). Sex differences in extinction recall in posttraumatic stress disorder: A pilot fmri study. *Neurobiology of learning and memory*, 113:101.
- Sirota, A., Csicsvari, J., Buhl, D., and Buzsáki, G. (2003). Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100:2065.
- Smith, D. M. and Bulkin, D. A. (2014). The form and function of hippocampal context representations. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 0:52.
- Somvanshi, P. R., Mellon, S. H., Yehuda, R., Flory, J. D., Makotkine, I., Bierer, L., Marmar, C., Jett,



- M., and Doyle, F. J. (2020). Role of enhanced glucocorticoid receptor sensitivity in inflammation in PTSD: insights from computational model for circadian-neuroendocrine-immune interactions. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 319:E48–E66.
- Squire, L. R. (1992). Memory and the hippocampus: a synthesis from findings with rats, monkeys, and humans. *Psychological review*, 99:195–231.
- Squire, L. R. and Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5:169–177.
- Stein, J. Y., Wilmot, D. V., and Solomon, Z. (2016). Does one size fit all? nosological, clinical, and scientific implications of variations in PTSD criterion A. *Journal of anxiety disorders*, 43:106–117.
- Takehara-Nishiuchi, K. (2021). Neurobiology of systems memory consolidation. *European Journal of Neuroscience*, 54:6850–6863.
- Tregellas, J. R., Smucny, J., Harris, J. G., Olincy, A., Maharajh, K., Kronberg, E., Eichman, L. C., Lyons, E., and Freedman, R. (2014). Intrinsic hippocampal activity as a biomarker for cognition and symptoms in schizophrenia. *The American journal of psychiatry*, 171:549.
- Treves, A. and Rolls, E. T. (1994). Computational analysis of the role of the hippocampus in memory. *Hippocampus*, 4:374–391.
- Tsien, J. Z., Huerta, P. T., and Tonegawa, S. (1996). The essential role of hippocampal CA1 NMDA receptor-dependent synaptic plasticity in spatial memory. *Cell*, 87:1327–1338.
- Tucker, M. A. and Fishbein, W. (2008). Enhancement of declarative memory performance following a daytime nap is contingent on strength of initial task acquisition. *Sleep*, 31:197.
- van der Heijden, A. C., van den Heuvel, O. A., van der Werf, Y. D., Talamini, L. M., and van Marle, H. J. (2022). Sleep as a window to target traumatic memories. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 140:104765.
- van der Helm, E., Gujar, N., Nishida, M., and Walker, M. P. (2011). Sleep-dependent facilitation of episodic memory details. *PLOS ONE*, 6:e27421.
- Wang, J. X., Cohen, N. J., and Voss, J. L. (2015). Covert rapid action-memory simulation (crams): A hypothesis of hippocampal-prefrontal interactions for adaptive behavior. *Neurobiology of learning and memory*, 0:22.
- Whitlock, J. R., Heynen, A. J., Shuler, M. G., and Bear, M. F. (2006). Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, 313:1093–1097.
- Wiltgen, B. J., Sanders, M. J., Anagnostaras, S. G., Sage, J. R., and Fanselow, M. S. (2006). Context fear learning in the absence of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 26:5484.
- Yamashita, K. I., Hirose, S., Kunimatsu, A., Aoki, S., Chikazoe, J., Jimura, K., Masutani, Y., Abe, O.,

Ohtomo, K., Miyashita, Y., and Konishi, S. (2009). Formation of long-term memory representation in human temporal cortex related to pictorial paired associates. *The Journal of Neuroscience*, 29:10335.

Yehuda, R., Halligan, S. L., and Grossman, R. (2001). Childhood trauma and risk for ptsd: relationship to intergenerational effects of trauma, parental ptsd, and cortisol excretion. *Development and psychopathology*, 13:733–753.

Zhu, Y., Gao, H., Tong, L., Li, Z. L., Wang, L., Zhang, C., Yang, Q., and Yan, B. (2019). Emotion regulation of hippocampus using real-time fmri neurofeedback in healthy human. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13.

Zoladz, P. R., Conrad, C. D., Fleshner, M., and Diamond, D. M. (2008). Acute episodes of predator exposure in conjunction with chronic social instability as an animal model of post-traumatic stress disorder. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 11:259.