

# Univerzita Karlova v Praze

## Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Ekologická a evoluční biologie



**Edith Buchtová**

### **Deklarativní paměť jako dynamický tvůrčí proces: nový pohled na systémovou konsolidaci**

Declarative memory as a dynamic creative process: new perspective on systems consolidation.

Bakalářská práce

Školitel: RNDr. Štěpán Kubík, Ph.D.

Praha, 2015

**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, 13. 08. 2015

Edith Buchtová

**Poděkování:**

Tímto bych chtěla vyjádřit své díky svému školiteli RNDr. Štěpánu Kubíkovi, Ph.D., za cenné rady při psaní této práce. A také své rodině, za trpělivost a podporu, poskytovanou během celého studia.

## **Abstrakt**

Po dlouhou dobu byla paměť chápána jako fixní záznam, ne nepodobný elektronické paměti, který je sice v počátečním stádiu náchylný k nejrůznějším rušivým vlivům, ale během procesu konsolidace je upevněn a stabilizován v dlouhodobé paměti. Tato představa byla komplikována jednak různými typy konsolidace (synaptická, buněčná, systémová), jejich odlišným časovým průběhem, absencí např. systémové konsolidace v některých typech paměťových úloh a kontroverzí kolem tzv. časového gradientu retrográdní amnézie následkem postižení hipokampu. Objev fenoménu rekonsolidace, kdy vybavení obsahu již stabilizované paměti přivádí tuto konkrétní paměťovou stopu opět do počátečního zranitelného stavu, kdy může být narušena např. podáním blokátorů proteosyntézy, přineslo významný posun v chápání paměti. Význam tohoto fenoménu je zřejmě v aktualizaci paměti a zahrnutí nových informací do stávající znalostní struktury. Při každém vybavení dochází tedy také ke změně, úpravě nebo upevnění vybavené paměťové stopy. Tato zjištění ukazují, že i "trvalá" dlouhodobá paměť je plastická, spíše než fixní, a prochází neustávajícím procesem posilování, aktualizace a obnovy, popřípadě vyhasínání a zapomínání.

## **Klíčová slova**

učení, paměť, plasticita, hipokampus, neokortex, konsolidace, rekonsolidace

## **Abstract**

For a long time, memory was conceived as a fixed engram, not dissimilar to electronic memory, which is initially vulnerable to disruptive events, but becomes reinforced and stabilized during consolidation in long-term memory. This perspective was complicated not only by different types of consolidation (synaptic, cellular, systems) and their distinct temporal course, but also by absence of systems consolidation in certain behavioral memory tests and controversy concerning temporal gradient of retrograde amnesia following hippocampal damage. Discovery of reconsolidation, a process when recall of stabilized memory brings the memory trace again into initial vulnerable state, when it can be disrupted by e.g. by blocking synthesis of new proteins, caused a substantial shift in understanding the nature of long-term memory. The purpose of the phenomenon is likely in memory updating and inclusion of new information into existing knowledge structure. During every memory recall, the memory trace is altered, modified, or reinforced. These findings show that even "lasting" long-term memory is plastic, rather than fixed, and undergoes endless process of updating, reinforcement, restoration, extinction, and forgetting.

## **Keywords**

learning, memory, plasticity, hippocampus, neocortex, consolidation, reconsolidation

## **Seznam zkratek**

[Ca<sup>2+</sup>]: koncentrace vápenatých iontů

AMPA: kyselina  $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová

CA: cornu Ammonis

CaMK II: kalcium-kalmodulin-dependentní proteinkinázy II

CREB: cAMP response element-binding protein

ECT: elektrokonvulzivní šoková terapie

EK: entorhinální kůra

GABA: kys.  $\gamma$ -aminomáselná

GD: gyrus dentatus

H.M.: Henry Molaison

HPC: hipokampus

IEG: geny časné exprese

LBA: laterální a bazální jádra amygdaly

LTD: dlouhodobá deprese

LTP: dlouhodobá potenciace

MTL: mediální temporální lalok

MTT: Multiple Trace Theory

MWM: Morrisovo vodní bludiště

NMDA: N-metyl, D-aspartát

PKM $\zeta$ : proteinkináza Mzeta

SB: subikulum

SP: synaptická plasticita

## Obsah

<b>Úvod</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Klasifikace paměti</b> .....	<b>9</b>
<b>2. Neurobiologický substrát paměti</b> .....	<b>11</b>
<b>3. Funkční zapojení hipokampu</b> .....	<b>12</b>
<b>4. Konsolidace paměti</b> .....	<b>14</b>
4.1 Synaptická plasticita a konsolidace.....	14
4.2 Systémová konsolidace deklarativní paměti .....	16
4.3 Standardní teorie systémové konsolidace .....	18
<b>5. Multiple Trace Theory</b> .....	<b>18</b>
5.1 Standardní teorie vs. MTT .....	19
<b>6. Rekonsolidace</b> .....	<b>20</b>
<b>7. Schémata a teorie transformace</b> .....	<b>21</b>
<b>Závěr</b> .....	<b>23</b>
<b>Literatura</b> .....	<b>24</b>

## Úvod

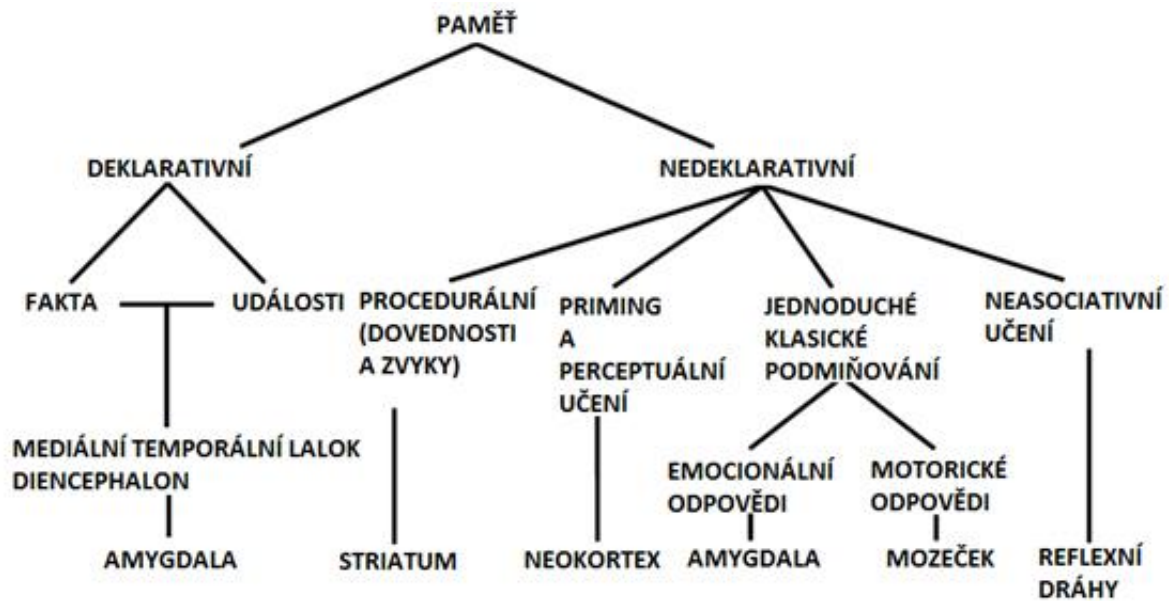
Okolní prostředí a události vyskytující se v průběhu individuálního života kladou vysoké požadavky na schopnost přizpůsobení se vnějším podmínkám. Prožité zkušenosti modifikují nervový systém a umožňují organismům získávat nové informace a ukládat je do paměti pro jejich další využití. Neuronální reprezentace paměti jsou známy jako engramy a řada současných studií si dala za cíl je identifikovat a lokalizovat. Jedním z přístupů k porozumění paměti je studium buněčné plasticity v rámci individuálních neuronů a jejich synapsí, přičemž jejich morfologii přímo ovlivňují behaviorální zkušenosti. Dlouhá léta byla paměť vnímána jako neměnná – tj. jakmile jednou dojde k jejímu upevnění v procesu konsolidace, nepodléhá působení žádných vnějších vlivů. Nejvíce kontroverzní je problematika konsolidace epizodické vs. sémantické paměti a jejich neuronálních reprezentací a také jejich vzájemné dynamické interakce. Objev fenoménu rekonsolidace, kdy vybavení obsahu již stabilizované paměti přivádí tuto konkrétní paměťovou stopu opět do počátečního zranitelného stavu, kdy může být narušena např. podáním blokátorů proteosyntézy, přineslo významný posun v poznání. Sama rekonsolidace je diskutována již mnoho let a stále zůstává předmětem diskuzí. Hypotéza transformace paměti poskytuje nový způsob pohlížení na časový průběh hipokampo-neokortikálních reprezentací kontextuálně závislých (epizodických) a kontextuálně nezávislých (sémantických) vzpomínek. To také otevírá možnost pro popis dynamické interakce mezi hipokampem a neokortexem, ve kterém se dva typy paměti mohou vzájemně dlouhodobě posilovat. Problematika paměti zahrnuje nejen zkoumání dějů na jednotlivých synapsích, ale také změny v organizaci paměti na systémové úrovni. Pečlivé studium amnestických kazuistik pomohlo definovat specifické typy paměti na základě její patofyziologie a prohloubit tak znalosti organizace paměti v rámci jednotlivých neuronálních oblastí.



## 1. Klasifikace paměti

Téměř každý živý organismus pro své přežití vyžaduje schopnost přijmout, vytrítit a uložit informace získané z vnějšího prostředí. Narušení těchto důležitých kognitivních funkcí může zásadním způsobem zasáhnout do zdravého fungování organismu a dokonce způsobit jeho zánik. Kognitivní deficit včetně narušení paměti byl popsán u celé řady vážných neuropsychiatrických chorob včetně různých forem demence, afektivních poruch či psychotických onemocnění (Příkryl, 2010). Paměť lze klasifikovat (Obr. 1) na základě způsobu získávání informací (tj. pomocí smyslových modalit), dále podle jejího trvání (krátkodobá, pracovní, dlouhodobá) či na základě způsobu jejího vybavování: implicitní (nedeklarativní) a explicitní (deklarativní; Atkinson & Shiffrin, 1968). Implicitní paměť zahrnuje senzomotorické dovednosti jako je jízda na kole či na lyžích nebo také schopnost zrcadlového psaní, které pro své vybavení nevyžadují cílené, vědomé soustředění. Naproti tomu explicitní paměť vyžaduje vědomé vybavení dříve nabytých informací a její obsah lze slovně vyjádřit (autobiografie jedince, události z okolního prostředí, známá fakta a dříve získané znalosti včetně prostorových informací (Rusina, 2004). Na základě trvání rozlišujeme paměť operační (pracovní) nutnou pro okamžité udržení potřebné informace po dobu několika sekund až minut, krátkodobou paměť, která buď získané informace ztrácí, nebo po jejich upevnění vede ke konsolidaci (řádově minuty – hodiny) a paměť dlouhodobou umožňující uložení informací řádově po dobu hodin až desítek let (Willingham a kol., 1997). Dlouhotrvající formy učení a paměti můžeme rozdělit do dvou kategorií: deklarativní nazývaná též explicitní a nedeklarativní nazývaná také implicitní (Squire, 1986). Deklarativní paměť je přístupná vědomému vybavení a zahrnuje fakta, události, seznamy, a záznam autobiografické zkušenosti. Její obsah může být deklarován, čili vyjádřen slovně, ale též vybaven neverbálně jako představa. Patří sem epizodická paměť pro vlastní zážitky bohatá na kontextuální detaily včetně konkrétního místa a času události, vnitřního vyladění a motivace, a dále sémantická paměť pro fakta, znalosti a obecné informace zbavené kontextu konkrétní zkušenosti (Tulving, 2002). Deklarativní a nedeklarativní paměť záleží na rozdílných strukturách a procesech. Zatímco deklarativní paměť a učení kriticky závisí především na hipokampu a s ním spojených strukturách u člověka označovaných jako MTL (medial temporal lobe), nedeklarativní typy učení a paměti jsou podporovány strukturami basálních ganglií, mozečku a senzoryckými a motorickými oblastmi kůry. Patří mezi ně např. priming nebo nejrůznější procedurální dovednosti (skills). Obsahy implicitní paměti nelze jednoduše vyjádřit slovně a jsou přístupné pouze prostřednictvím provedení naučených dovedností. Podtypem implicitní paměti je procedurální paměť pro nejrůznější dovednosti jako je jízda na

kole či na lyžích, ale také chůze nebo různé formy sensorimotorické integrace. Charakteristickou vlastností všech typů implicitní paměti je vybavení jejich obsahu nezávisle na vědomém prožívání. Vytvářejí se expozicí a opakováním a vybavují se v patřičné situaci automaticky i u amnestických pacientů, kteří nejsou schopni si vzpomenout na proces učení. Studie amnestických pacientů prokázaly, že normální (neporušené) učení těchto motorických, percepčních a kognitivních schopností může být, stejně jako priming, zachováno, aniž by si pacienti byli schopni vědomě vybavit jakýkoli trénink (Squire, 1986). Systematické studie retrográdní amnézie se začaly objevovat v letech 1960 až 1970. Případ pacienta H.M., se stal mezníkem ve studiu paměti, neboť poukázal na souvislost mezi amnézií a poškozením hipokampu, což odstartovalo zájem o studium mozkových lézí a jejich vlivu na paměť. Rozsáhlá anterográdní amnézie ukázala na míru zapojení MTL v procesech zpracování informací a formování paměťových stop (Scoville & Milner, 1957). Kromě toho pacient vykazoval známky retrográdní amnézie, zahrnující období asi tří let před chirurgickým zákrokem což naznačuje, že vzpomínky získané relativně nedávno mohly zůstat po dobu několika let uloženy v MTL, než došlo k jejich konsolidaci do dalších oblastí mozku (Milner a kol., 1968). Sledování dalších pacientů s resekcí MTL prokázalo korelaci mezi mírou zhoršení paměti a rozsahem poškození MTL (Scoville & Milner, 1957). Tyto studie vedly k vytvoření animálních modelů lidské amnézie, za účelem odhalení neuronálních substrátů podstatných pro pomalou systémovou konsolidaci. Neurofarmakologický výzkum soustředěný na vybrané oblasti mozku, přinesl nová data o molekulární podstatě rychlé konsolidace (Dudai, 2004). Výsledky studií neuronálních funkcí u lidských dobrovolníků dokládají, že se v průběhu času po získání nové vzpomínky aktivita jednotlivých oblastí mění (Penfield & Milner, 1958). Tato změna může nastat poměrně rychle, řádově několik hodin poté, co byly vzpomínky zakódovány, což naznačuje, že existuje časový rozměr reorganizace paměti (McGaugh, 2000).



Obr. 1: Schématické znázornění systému dlouhodobé paměti v savčím mozku zahrnující nejdůležitější složky deklarativní a nedeklarativní paměti. V návaznosti na klíčovou úlohu amygdaly v emocionálním učení je zde znázorněno její zapojení jak v deklarativní, tak nedeklarativní složce paměti (podle Squire, 2004).

## 2. Neurobiologický substrát paměti

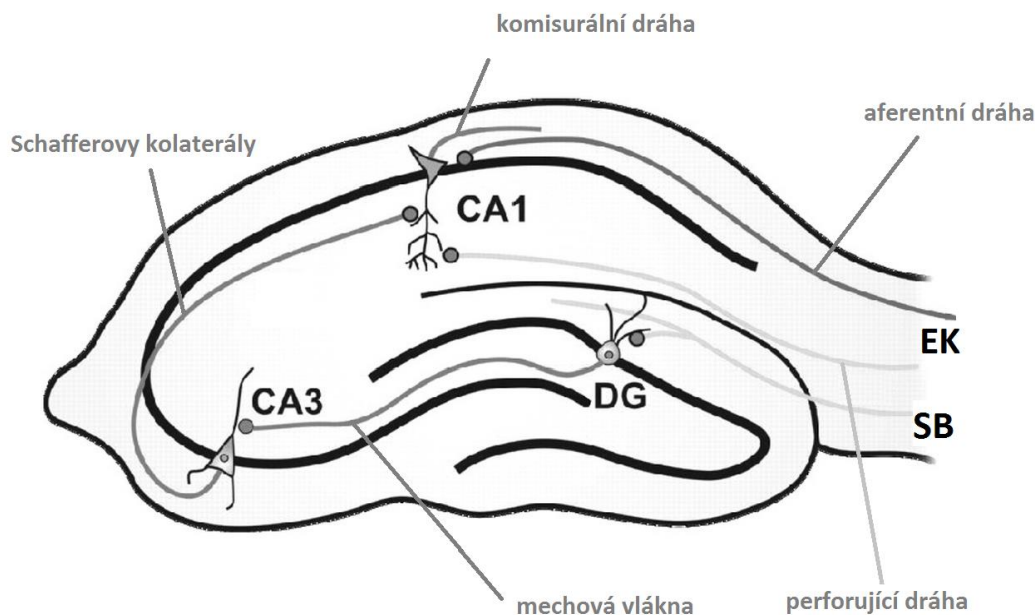
Jedním z přístupů umožňujících pochopení neuronální organizace paměti je studium patofyziologie paměti. V některých případech se u pacientů s poraněním mozku následkem úrazu nebo nemoci projevuje specifické poškození paměti - amnézie. Studium těchto případů zásadně ovlivnilo vývoj představ o fungování mozku během učení a ukládání i přechovávání paměťových stop (Squire, 1986). Jedním z nejznámějších příkladů je Henry Molaison († 2008) známý jako pacient H.M. (Scoville & Milner, 1957), kterému byla provedena bilaterální resekce hipokampu a dalších struktur mediálního temporálního laloku ve snaze zmírnit těžké epileptické záchvaty. Po operaci se u H.M. objevila hluboká anterográdní amnézie deklarativní paměti. Zapomínal události každodenního života téměř stejně rychle, jako přicházely. Jeho porucha paměti se vztahovala na verbální i nonverbální informace a postihovala informace získané všemi typy smyslových modalit, ale jeho implicitní (nedeklarativní) paměť zůstala zachována (Milner a kol., 1998). Tato studie poukázala na zásadní roli hipokampu ve formování paměti. Hipokampus patří k vývojově nejstarším strukturám koncového mozku. Jedná se o párovou strukturu nacházející se v oblasti mediálního temporálního laloku (MTL), který obsahuje celou řadu dalších neurálních struktur (Roxo a kol., 2011). Vlastní hipokampus zahrnuje několik funkčně a morfologicky rozlišitelných oblastí. Jedná se o *cornu Ammonis* (CA), dělené do čtyř oblastí CA1 - CA4;

CA4 se nazývá též *hilus*) a *gyrus dentatus* (GD), které spolu se subikulem (SB) tvoří hipokampální formaci (Hrabětová & Rokyta, 1998). Převažujícím buněčným typem jsou excitační glutamatergní pyramidové neurony v oblastech CA a granulózní neurony v oblasti GD. Kromě hlavních excitačních neuronů se v hipokampu nalézá též mnoho různých typů inhibičních GABAergních interneuronů (Tamminga a kol., 2010). Na základě anatomických, molekulárních i funkčních studií je hipokampus laboratorních zvířat členěn na dorzální a ventrální (odpovídá posteriornímu a anteriornímu hipokampu u člověka). Zatímco dorzální HPC je spojován především s prostorovým učením, pamětí a dalšími kognitivními funkcemi, oblast ventrálního hipokampu hraje roli při zpracování emocionálních informací (Bannerman a kol., 1995).

### 3. Funkční zapojení hipokampu

Hlavní neuronální vstup hipokampu představuje perforující dráha z druhé vrstvy entorinální kůry (EK) k dendritům granulózních neuronů v GD a k dendritům pyramidových buněk v oblasti CA3. Z granulózních buněk GD (Obr. 2) vystupují tzv. mechová vlákna („mossy fibers“), která spoluutvářejí synaptické spojení s dendrity neuronů oblastí CA3 a CA4. Z pyramidových neuronů oblasti CA3 vycházejí dva typy zapojení – Schafferovy a rekurentní kolaterály. Schafferovy kolaterály inervují dendrity ve *stratum radiatum* CA1. Zde dochází k dalšímu přenosu vzruchů do oblasti SB a zpět do EK (Tamminga a kol., 2010). Rekurentní kolaterály propojují jednotlivé neurony CA3 a vytvářejí tzv. „autoasociační síť“. Naprostá většina vstupů těchto neuronů totiž přichází od ostatních buněk CA3. Funkce této silně propojené sítě spočívá ve schopnosti doplnění vzorců (pattern completion), která se uplatňuje při vybavování obsahů deklarativní paměti (McClelland a kol., 1995). Doplnění vzorců umožňuje vybavení ucelené reprezentace na základě útržkovitých, neúplných informací. Transgenní myši se specifickou delecí NR1 podjednotky NMDA receptoru v pyramidálních neuronech oblasti CA3 projevovaly narušené učení v testu pracovní paměti (delayed matching-to-place task) v Morrisově vodním bludišti (MWM). Tato varianta úlohy vyžaduje schopnost rychlého učení a integrace prostorových informací do existujících vzorců (Nakazawa a kol., 2003). Komplementární funkcí je oddělování vzorců (pattern separation) přisuzované specifickým anatomickým a funkčním vlastnostem granulózních buněk v GD a jejich projekce do CA3. Tato funkce umožňuje odlišení vzájemně si podobných, nikoli však stejných zážitků a přispívá k utváření jedinečných neuronálních reprezentací (Gilbert a kol., 2001; O'Reilly & McClelland, 1994; Rolls & Treves, 1998). Obě tyto funkce – tedy pattern completion a pattern separation – jsou ve zdravém mozku ve vzájemné rovnováze (Guzowski

a kol., 2004). Oslabení oddělování vzorců narušením glutamatergní neurotransmise v GD může tuto rovnováhu vychýlit a způsobit "hyperasociativní" stav CA3, který může mít za následek vytváření nepřiměřených asociací, neexistujících vzpomínek a rozvoj psychotických symptomů (Leutgeb a kol., 2007; McHugh a kol., 2007; Tamminga a kol., 2010). Vedle výše uvedených projekcí prochází hipokampem také přímá temporo-ammonická dráha ze třetí vrstvy EK k distálním dendritům pyramidových buněk CA1 (Tamminga a kol., 2010).



Obr. 2: Zjednodušené schéma zapojení hipokampální formace potkana. Z entorhinální kůry (EK) vystupuje perforující dráha do oblasti gyrus dentatus (GD). Odtud vedou mechová vlákna granulárních buněk do pyramidálních neuronů v oblasti CA3, které dále projikují do oblasti CA1. Oblast CA1 spojují komisurální dráhy se subikulem (SB; upraveno podle Biel a kol., 2009).

Hlavní výstupní oblastí HPC, která se významně podílí na formování dlouhodobé paměti, je CA1. Její oboustranné odstranění vede k rozsáhlé deklarativní amnézii podobně jako odstranění celého HPC (Zola-Morgan a kol., 1986). Podněty z vnějšího prostředí jsou nejprve zpracovávány neokortexem, odkud dochází k přenosu signálu do parahipokampální oblasti a konečně přesunu informací do entorhinální kůry (EK). Z EK vstupují synapse do HPC a odtud je signál veden přes SB a EK zpět do neokortexu (Zola-Morgan & Squire, 1993). Tento funkční okruh je kriticky důležitý pro genezi a konsolidaci dlouhodobých deklarativních paměťových stop.

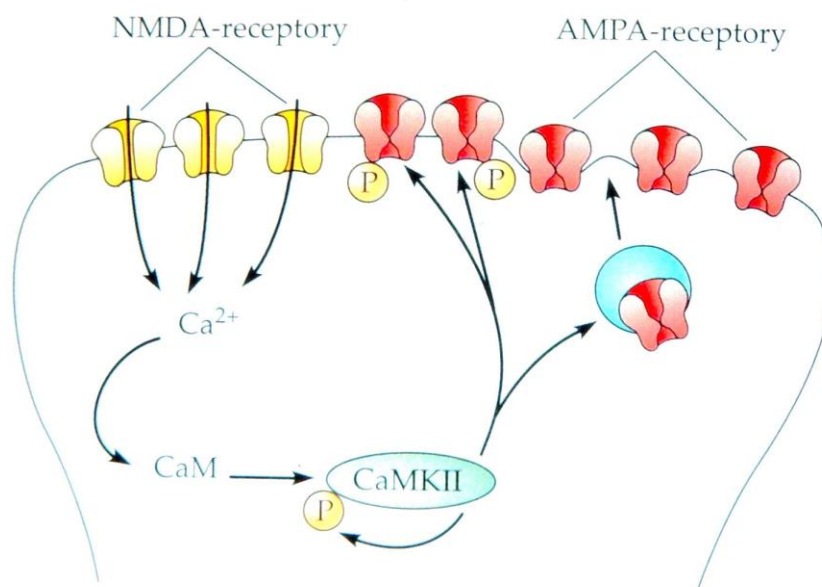
## 4. Konsolidace paměti

Proces konsolidace byl navržen na základě klinických dat, jež přinesl již koncem 19. stol. Ribot (1887), jako hypotézu o retrogradní amnézii coby „progresivní destrukci postupující od nestabilního ke stabilnímu“. Tuto myšlenku později rozvedl William H. Burnham ve své studii o amnézii v experimentální psychologii a neurologii. Ustálení pojmu "konsolidace" je přičítáno dvojici Müller a Pilzecker, kteří ve svých studiích z let 1892 a 1900 znovuobjevili koncept, podle něhož vzpomínce nějakou dobu trvá, než se stane fixní nebo konsolidovaná (Dudai, 2004). Na základě zjištění, že nově naučené informace mohou ovlivnit dříve získané znalosti, pokud neuběhla dostatečně dlouhá doba, aby mohla být starší informace konsolidována, byla navržena perseverační konsolidační hypotéza. To vedlo k závěru, že nové vzpomínky jsou přirozeně proměnlivé, ale v průběhu času se upevňují (McGaugh, 2000). Proces konsolidace lze sledovat na různých úrovních. Synaptická konsolidace vychází ze synaptické plasticity, a dochází k ní během prvních minut až hodin po učení (Bramham & Messaoudi, 2005). Naproti tomu během systémové konsolidace se vzpomínky závislé na HPC stávají v průběhu několika týdnů až let na hipokampu nezávislé. Fenomémem výzkumu poslední doby je proces rekonsolidace, kdy se již konsolidované vzpomínky v důsledku reaktivace paměťové stopy dostávají znovu do labilního stavu přístupného změnám a zároveň zranitelného vůči narušení např. podáním blokátorů genové exprese (Dudai, 2004; Nadel & Moscovitch, 1997).

### 4.1 Synaptická plasticita a konsolidace

Konsolidace paměti je proces zahrnující celou řadu molekulárních dějů, které stabilizují paměťové stopy po jejich počáteční akvizici (Dudai, 2004). Nejpravděpodobnějším mechanismem konsolidace paměti je synaptická plasticita (SP) neboli změna účinnosti interneuronálního synaptického přenosu. Fenomén synaptické plasticity popsal Eric Kandel v experimentech na obřích neuronech mořského měkkýše rodu *Aplysia*. Prostřednictvím mikroelektrod dráždil jednotlivé nervové dráhy a pozorováním zesílení synaptického přenosu mezi jednotlivými neurony ukázal, že učení indukuje neuroplastické změny (Kandel a kol., 2000). V mozku obratlovců se vyskytuje několik odlišných typů SP, které lze klasifikovat podle délky jejich trvání, podle jejich pre- či postsynaptických mechanismů nebo podle jejich citlivosti k indukovanému antagonismu (Malenka & Bear, 2004). Charakteristickým projevem synaptické plasticity je dlouhodobá potenciace („long-term potentiation“, LTP) zprostředkovaná aktivitou NMDA receptorů, které umožňují influx  $\text{Ca}^{2+}$  iontů do buňky (Obr. 3). Zvýšení intracelulární  $[\text{Ca}^{2+}]$  spouští celou signální kaskádu a přímo ovlivňuje citlivost a

množství synaptických receptorů v časovém rozsahu několika s až hodin Na základě časového průběhu lze rozlišit časnou (early) a pozdní (late) fázi LTP analogicky ke konsolidaci paměti. Zatím co časná fáze LTP nevyžaduje pro svůj průběh proteosyntézu, pozdní fáze LTP je na proteosyntéze závislá (Sweatt, 2008). Časový průběh časně a pozdní fáze LTP koreluje s procesy učení, krátkodobé paměti a konsolidace do paměti dlouhodobé na behaviorální úrovni (Bliss & Collinridge, 1993). Vedle NMDA-dependentní LTP existuje řada dalších typů dlouhodobé a krátkodobé synaptické plasticity jako např. dlouhodobá deprese (LTD), která pravděpodobně vzniká na pozadí snížené  $[Ca^{2+}]$  na postsynaptické membráně a projevuje se redukováním počtem receptorů a nižší účinností synaptického přenosu (Malenka & Bear, 2004). Jak LTP, tak LTD mohou přetrvávat po dobu mnoha hodin až dní. Tato zjištění potvrzují, že synaptická plasticita hraje důležitou roli v procesech učení i paměti včetně prostorové navigace. Bylo ukázáno, že během navození LTP hraje klíčovou roli fosforylace prostřednictvím kalcium-kalmodulin-dependentní proteinkinázy II (CaMKII), jejíž koncentrace je nejvyšší v postsynaptických dendritech. Malenka a kol., (1989) a Malinow & Tsien, (1990) ukázali, že aplikace CaMKII inhibitorů přímo do buňky brání vyvolání LTP. Kritickou pro udržení pozdní fáze LTP se ukázala konstitutivně aktivní proteinkináza Mzeta (PKM $\zeta$ ). Aplikací inhibitoru PKM $\zeta$  dochází k trvalé ztrátě konsolidované dlouhodobé paměťové stopy (Pašťálková a kol., 2006).



Obr 3: Model mechanismu LTP. Prostřednictvím NMDA receptorů dochází ke zvýšení intracelulární koncentrace  $Ca^{2+}$  iontů způsobující aktivaci CaMKII. Díky fosforylaci CaMKII zůstává aktivní i poté, co dojde k poklesu  $[Ca^{2+}]$ . CaMKII-zprostředkovaná fosforylace umožňuje inserci nových AMPA receptorů do membrány (upraveno podle Malenka & Nicoll, 1999).

Jedním z neurobiologických fenoménů pozorovaných u všech živočišných druhů, je synaptická konsolidace. Předpokládá se, že molekulárním mechanismem synaptické konsolidace je LTP (Bramham & Messaoudi, 2005). Dlouhodobou potenciaci LTP si lze představit jako posílení synaptického přenosu (Tronson & Taylor, 2007), a je známo, že zvyšuje produkci neurotransmiterů a citlivost receptoru, trvající řádově minuty až dny. LTP je považována za jednu ze základních forem synaptické plasticity klíčové pro formování paměti (Spencer, 2008). Podávání antagonistů NMDA receptorů narušilo LTP a učení ve strachovém podmiňování u potkanů (Maren, 1999). LTP tak zřejmě hraje klíčovou roli při posílení synaptického přenosu během emocionálního učení u savců. Efektivitu učení je možno ovlivnit jeho distribucí v čase. Učení rozložené do více bloků v průběhu 24 hodin snižuje rychlost zapomínání a vytváří trvalejší paměť než stejný objem učení sdružený do jediného bloku. Mechanismem tohoto posílení je nejspíš účinnější využití mechanismů synaptické konsolidace při opakované aktivaci genové exprese (Litman & Davachi, 2008). Standardní teorie synaptické konsolidace předpokládá, že při učení dochází k aktivaci intracelulárních transdukčních kaskád, jež vedou ke změnám fosforylace proteinů, distribuce receptorů a nakonec ke změnám genové exprese. Prvním sledem této genové exprese následující po strukturované neuronální aktivitě jsou tzv. časné geny („immediate early genes“, IEG) z nichž většina funguje jako regulátory další genové exprese - transkripční faktory. Následkem genové exprese dochází ke změnám koncentrace proteinů, začleňování nových receptorů do postsynaptické membrány, případně i k remodelaci synapsí. Inhibitory proteosyntézy, podávané po učení, narušují pozdní fázi LTP a konsolidaci dlouhodobé paměti, což ukazuje na vztah mezi genovou expresí, pozdní fází synaptické plasticity a dlouhodobou konsolidací. Proces synaptické konsolidace je velmi náchylný k narušení, např. farmaky, či traumatem (Dudai, 2004; Gold, 2008).

#### **4.2 Systémová konsolidace deklarativní paměti**

Historicky existuje více teorií objasňujících roli HPC ve vybavování vzdálených vzpomínek. Dle standardní teorie je systémová konsolidace reorganizačním procesem, během kterého dochází k přenosu deklarativních paměťových stop z HPC do neokortexu, kde jsou uloženy ve stabilní formě. Podle této teorie jsou různé typy deklarativní paměti ekvivalentní v tom, že role hipokampu v uchování paměťových stop se s jejich stářím snižuje. Naproti tomu teorie zmnožených paměťových stop ("Multiple Trace Theory" - MTT) předpokládá zásadní rozdíl mezi pamětí epizodickou a sémantickou v tom, že hipokampus je trvale nezbytný při vybavení kontextem bohatých epizodických paměťových stop, ale nikoliv při vybavení



obsahů sémantické paměti oproštěných od kontextuálních detailů. V návaznosti na kazuistické studie pacientů trpících nevratnou anterográdní amnézií spojenou s narušením MTL byla odhalena souvislost mezi retrográdní amnézií a poškozením neokortikálních struktur (Graham & Hodges, 1997; Bayley & kol., 2003). Tato zjištění poukázala na možnou roli neokortikálních struktur coby úložiště dlouhodobé paměti a vedla k formulaci standardní teorie systémové konsolidace. Podle ní se účastní oblast MTL formování paměťových stop, avšak v průběhu času postupně dochází k jejich konsolidaci v neokortikálních okruzích (Alvarez & Squire, 1994). Během systémové konsolidace dochází k pozvolnému začleňování nových paměťových stop do již existujícího vědomostního rámce, čímž je sníženo riziko ztráty informací. Naproti tomu je proces kódování nových paměťových stop prostřednictvím HPC velice rychlý a více náchylný vůči spontánním ztrátám informací a narušení vlivem nového učení (Shimizu a kol., 2000). Paměťová stopa v HPC slouží jako určitá "matrice" pro reaktivaci neokortikálních obvodů při které dochází k postupnému posilování nových spojení, až nakonec může být kompletní reprezentace původní události vyvolána aktivací samotných neokortikálních okruhů zcela bez účasti HPC (Obr. 4; Wiltgen a kol., 2004).

### Plasticita v synaptických oblastech



### Plasticita v hipokampu



### Hipokampálně řízená aktivita kortikálních oblastí



### Zralé kortikální spojení



Obr. 4: Kortikální konsolidace. Informace jsou zpracovány a kódovány řadou neokortikálních struktur a poté dochází k jejich rychlému propojení v hipokampu (HPC). Později dochází k reaktivaci těchto struktur působením HPC, které vyústí v postupné utváření neuronálních spojení mezi jednotlivými neokortikálními oblastmi. Poté, co jsou tato spojení dostatečně silná, jsou paměťové stopy konsolidovány v neokortexu a stávají se nezávislé na HPC. (upraveno podle Wiltgen a kol., 2004).

### **4.3. Standardní teorie systémové konsolidace**

Standardní teorie uvádí, že nová informace o daném podnětu je uložena a kódována nejprve v HPC a později dochází k jejímu přesunu do neokortikálních oblastí. Podle této představy je paměť v HPC uložena pouze po dobu několika týdnů po učení (Frankland & Bontempi, 2005). Během této doby dochází k postupnému přesouvání informací z HPC do neokortexu, kdy se posilováním kortiko-kortikálních spojení stává paměťová stopa na HPC nezávislá a je potom trvale uložena v neokortexu (Dudai, 2002) HPC plní funkci dočasného ukládání vzpomínek, protože jeho synapse jsou schopny rychlé změny, zatímco neokortikální synapse se mění v průběhu času jen pomalu (Squire & Alvarez, 1995). Systémová konsolidace je tedy proces, při němž na základě paměťové stopy v HPC dochází k opakované aktivaci neokortikálních neuronálních okruhů, což vede k posilování jejich spojení a tím i k vytvoření nezávislé paměťové stopy. Vzhledem k tomu, že HPC může udržovat vzpomínky pouze krátkodobě v důsledku intenzivních plastických změn hipokampálních synapsí, následně dochází k aktivaci v neokortexu, který je schopen uchovávat vzpomínky dlouhodobě. Tato představa odpovídá výsledkům studií pacientů s retrográdní amnézií a podporuje tezi, že jakmile se vytvoří pevná spojení v rámci neokortexu, HPC již není potřebný. Tento proces může u komplexních paměťových stop trvat i několik let. Do procesu konsolidace paměti v neokortexu jsou kromě kortikálních oblastí aktivovaných během počátečního kódování paměti zapojeny také struktury MTL (Squire & Alvarez, 1995). MTL tak slouží jako retranslační stanice pro různé percepční vstupy utvářející paměťovou stopu pro danou událost. Po proběhnutí tohoto procesu MTL směřuje informace do neokortexu, kde jsou pak v paměti trvale uchovány.

### **5. Multiple Trace Theory („Teorie zmnožených paměťových stop“)**

Multiple Trace Theory (MTT) je založena na rozlišení mezi sémantickou a epizodickou pamětí. Poukazuje na nedostatky standardní teorie systémové konsolidace, zejména co se týče role HPC ve vybavování paměťových stop. MTT argumentuje, že HPC se vždy podílí nejen na vytváření ale i na uchovávání epizodických vzpomínek. Sémantická paměť, včetně informací kódovaných v průběhu ukládání epizodických vzpomínek, může být konsolidována do struktur mimo hipokampální systém. Správné fungování HPC je tedy nezbytné pro uchování a vybavení epizodické paměti, avšak nikoli pro vybavení sémantické paměti. Během procesu stárnutí paměťových stop probíhají dlouhodobé interakce mezi HPC a neokortexem umožňující kódování sémantických vlastností hipokampových paměťových stop mimo HPC.

Vytváření epizodické i sémantické paměti tak závisí na HPC, ale sémantické paměťové stopy se během konsolidace stávají na HPC nezávislá. Gradienty retrográdní amnézie vysvětluje MTT zmnožováním vyvolávaných paměťových stop a tedy větší odolností starších stop k poškození hipokampu. Nadel a Moscovitch ve své studii ukazují, že HPC se vždy účastní vybavení obsahů autobiografické paměti bez ohledu na jejich stáří a aktivace HPC u nedávno upevněných paměťových stop je stejně silná u jako vzpomínek starých desítky let. Výzkum v této oblasti komplikuje zejména fakt, že HPC se vždy účastní procesu kódování nových informací. Aktivace HPC při vybavování vzdálených vzpomínek tak může být vedlejším produktem procesu vytváření vzpomínky na toto vybavení (Nadel & Moscovitch, 1997). Zvýšení rozlišovacích schopností funkční magnetické rezonance ale ukázalo, že procesu aktivace během vybavení vzdálených vzpomínek se může účastnit především EK, spíše než HPC. Také byl kritizován způsob testování lidských subjektů, během něhož vybavení vzpomínek nemohlo být přesně potvrzeno. Úvodní pohovor do skeneru předcházející vlastnímu testu, mohl být totiž kódován jako nová událost a tím znemožnit rozlišení mezi nedávnou a vzdálenou pamětí (Haist a kol., 2001). Nadel a Moscovitch argumentovali, že při ukládání epizodické informace jsou kódovány také aspekty sémantické paměti, což vysvětluje proměnlivé gradienty deficitů paměti pozorovaných u amnestických pacientů. U amnestických pacientů s poškozením hipokampu byla sice prokázána existence paměťových stop, což bylo argumentem pro podporu standardní teorie systémové konsolidace. Tyto paměťové stopy však byly v průběhu času sémantizovány, tzn. neobsahovaly množství kontextuálních detailů osobní zkušenosti. Tato skutečnost podporuje tezi, že epizodická paměť je závislá na hipokampálním systému, zatímco sémantická paměť může být uchována na jiném místě v mozku a poškození HPC ji nenaruší (Nadel & Moscovitch, 1997).

### **5.1 Standardní teorie vs. MTT**

Gusev a kol. (2005) porovnávali aktivitu HPC během vybavení učení v Morrisově vodním bludišti (MWM) po kratší či delší prodlevě pomocí exprese mRNA časného genu *Arc*. Tato studie ukazuje pokles exprese *Arc* v HPC během stárnutí paměti a podporuje tak standardní teorii systémové konsolidace (Gusev a kol., 2005). *Arc* mRNA poklesla nejvíce v oblasti CA1 hipokampu. V oblastech CA3, dorzálním HPC a EK došlo v čase také k mírnému snížení exprese, avšak v porovnání s oblastí CA1 zde byla genová exprese více zachována. Výsledky naznačují, že tento rozdíl v expresi jednotlivých oblastí ukazuje na delší dobu zapojení neuronů v oblasti CA3 při znovu vybavení paměťových stop z MWM. Analýza probíhající podél rostrokaudální osy HPC odhalila shluky aktivace v dorzálním i ventrálním HPC. Tyto

výsledky poukazují na důležitost diferenciálního zapojení rozdílných podoblastí HPC v průběhu utváření prostorové paměti. U studií využívajících exprese časných genů k mapování neuronální aktivity je však třeba mít na paměti, že genová exprese je spojena především s procesy pozdní fáze synaptické plasticity spíše než s neuronální aktivitou jako takovou, a tedy pokles genové exprese nemusí nutně ukazovat na pokles aktivity hipokampu, jako spíše na sníženou intenzitu vytváření či obměny paměťových stop (Kubík a kol., 2007). Toto zjištění také není nutně v rozporu s MTT, protože snížený počet neuronů exprimujících *Arc* nemusí nutně vypovídat o celkovém poklesu genové exprese, která naopak mohla na některých synapsích vzrůst, avšak nebyla denzitometrií zjistitelná (Bolding & Biedenkapp, 2006). Některé studie s užitím hipokampálních lézí naopak ukázaly, že u paměti pro navigaci v MWM k systémové konsolidaci nedochází vůbec (Clark a kol., 2005; Martin a kol., 2005; Sutherland a kol., 2001). Tyto studie naznačují, že hipokampální léze vždy vedou k poškození prostorové paměti. Paměť pro polohu ostrůvku byla velmi špatná v pokusech zaměřených jak na pracovní, tak na dlouhodobou paměť. Čas strávený v cílovém kvadrantu byl těsně nad úrovní náhodného hledání. Nedostatečný trénink experimentálních zvířat k setrvání na ostrůvku není vysvětlením tohoto deficitu, protože zdravá zvířata ostrůvek byla schopna nalézt, aniž předtím absolvovala tento druh tréninku (Micheau a kol., 2004).

## **6. Rekonsolidace**

Rekonsolidace je proces reaktivace dříve konsolidovaných paměťových stop (Dudai, 2004). Dlouho se předpokládalo, že proces konsolidace je nevratný – tj. jakmile se paměťová stopa jednou stane součástí dlouhodobé paměti, je již neměnná a může být pouze nahrazena novou paměťovou stopou. Tuto tezi vyvrací pozdější studie kontextuálního strachového podmiňování. V jednom z experimentů se potkani učili propojit elektrický šok se zvukem. O 24 h později byli potkani vystaveni zvukovému stimulu (test 1), který se opakoval ještě další den (test 2). V různých intervalech po absolvování testu 1 byl zvířatům infuzně aplikován anisomycin (inhibitor proteosyntézy) do laterálních a bazálních jader amygdaly (LBA). V případě, že k tomu došlo krátce po tréninku, anisomycin zabránil konsolidaci strachových vzpomínek. V případě, že během druhého testu došlo k reaktivaci konsolidovaných paměťových stop, vrátily se do labilního stavu, ve kterém infuze anisomycinu způsobila amnézii, přičemž nezáleželo na délce časového intervalu mezi infuzí a učením. Nader a kol., (2000a) tak ukázali, že "trvalé" paměťové stopy jsou mnohem flexibilnější, než se předpokládalo, a často vykazují značnou labilitu na systémové, buněčné i molekulární úrovni. Rekonsolidace byla nejprve koncipována s ohledem na možnost léčby pacientů

prostřednictvím elektrokonvulzivní šokové terapie (ECT; Tronson & Taylor, 2007). ECT je známá svým amnestickým působením a při její aplikaci bezprostředně po vybavení dřívě uložené paměťové stopy dochází k narušení procesu rekonsolidace (Dudai, 2004). U strachového podmiňování potkanů bylo ukázáno, že konsolidované paměťové stopy mohou být narušeny prostřednictvím infuzí inhibitoru proteosyntézy anizomycinu do amygdaly po jejich vybavení. Tento efekt se však neprojeví, pokud k infuzi dojde až šest hodin po podmiňování. Konsolidované strachové vzpomínky tedy při reaktivaci prochází labilním stavem, přičemž proces konsolidace i rekonsolidace vyžaduje *de novo* syntézu proteinů (Nader a kol., 2000b). Ihned po vybavení se přímo reaktivované konsolidované paměťové stopy stávají labilní, ale nepřímo reaktivované (tj. asociované) paměťové stopy ne. To ukazuje, že proces rekonsolidace je specifický pro aktivovanou paměťovou stopu. Při vybavení a aktualizaci paměťové stopy tedy nedochází ke změnám celkové struktury asociativní paměti (Debiec a kol., 2006). Předpokládá se, že proces stabilizace po vybavení, se od konsolidace liší, ačkoliv se překrývají ve funkci (např. ukládání) a mechanismech (např. proteosyntéza; Tronson & Taylor, 2007). Studie provedené na transgenních myších s indukovatelnou a reverzibilní supresí transkripčního faktoru CREB ukázaly, že CREB je nezbytný pro dlouhodobou konsolidaci kontextuálního strachového podmiňování stejně jako pro jeho rekonsolidaci (Kida a kol., 2002). Časný gen *Zif268* je klíčový v procesu transformace krátkodobé SP do dlouhodobé a také pro expresi dlouhodobých paměťových stop (Jones a kol., 2001).

## **7. Schémata a teorie transformace**

Během učení mohou být nově získané znalosti rychle asimilovány do již existující struktury existujících znalostí (schématu; Tse a kol., 2008). Schémata se utváří v neokortexu během dlouhodobého učení, resp. opakování, na základě hipokampálních reprezentací. Je tedy samo o sobě určitou formou „systémové konsolidace“. V rámci existujícího schématu může systémová konsolidace probíhat velice rychle. Hipokampálně závislé učení bylo spojeno také s výrazným zvýšením exprese časných genů v prelimbické oblasti mediální prefrontální kůry a farmakologické intervence zaměřené na tuto oblast zcela zabránily novému učení i vybavování si jak starších, tak nedávno konsolidovaných informací. Tato zjištění zpochybňují pojetí dvou rozdílně rychlých systémů paměťových systémů, rychlého v HPC, a pomalého v neokortexu (Tse a kol., 2011). Alternativou k tradičnímu pohledu na konsolidaci je teorie transformace. Podle ní jsou původní, kontextem bohaté paměťové stopy v hipokampu v průběhu času transformovány na generalizované a specifického kontextu zbavené paměťové

stopy v neokortexu. Důkazy pro toto tvrzení přinesli ve své studii Winocur a kol. (2007). Pokud je zvíře vystaveno i po delší prodlevě původnímu prostředí, dochází k reaktivaci kontextuálně specifických hipokampálních paměťových stop, které se stávají opět citlivé vůči poškození hipokampální lézí. Pokud je zvíře vystaveno jinému prostředí (připomínající původní jen obecnou charakteristikou), jsou aktivovány zobecněné neokortikální paměťové stopy, na něž účinek hipokampálních lézí nemá vliv. Nejen animální modely poskytují důkazy podporující hypotézu transformace. Byly provedeny studie u pacientů podstupujících elektrokonvulzivní terapii nebo léčbu posttraumatické stresové poruchy pomocí  $\beta$ -adrenergických blokátorů (Brunet a kol., 2008; Sackeim a kol., 2000). Studie výpovědi očitých svědků dokládají, že zavádějící informace při vybavení zkreslila originální a přesnější vzpomínky na konkrétní událost (efekt dezinformace; Loftus, 2003). Obdoba studie efektu dezinformace dokládá, že tento účinek je závislý na vybavení počáteční paměťové stopy v době, kdy je poskytována klamná informace. Za těchto okolností je počáteční paměťová stopa oslabena a nahrazena novou (Chan a kol., 2009). Změny provázející konsolidaci hipokampálních paměťových stop do extrahipokampálních struktur vedou k transformaci paměti. S časem a zkušenostmi jsou epizodické paměťové stopy se specifickým kontextuálním obsahem transformovány v generalizované, zobecněné sémantické paměťové stopy prosté specifického kontextu. Specifický kontext však zůstává zachován v rámci hipokampových paměťových stop. Tudíž jsou přítomny obecné znalosti o události a zároveň zachovány konkrétní detaily související s původní zkušeností, přičemž každá forma je reprezentována v příslušném neurálním systému. Hypotéza transformace paměti poskytuje nový způsob pohledu na časový průběh hipokampo-neokortikálních reprezentací epizodických a sémantických paměťových stop. Časový gradient retrogradní amnézie po hipokampových lézích odráží transformaci hipokampových reprezentací specifických vzpomínek bohatých na kontextuální detaily v neokortikální reprezentace zobecněných zkušeností oproštěných od specifického kontextu jednotlivých událostí, popřípadě v "semantizované" vzpomínky v podobě "faktů o sobě". Paměť pro specifický kontext bude i nadále záviset na hipokampu a to bez ohledu na to, jak dávno byla vzpomínka utvořena (Winocur & Moscovitch, 2011).

## **Závěr**

V minulosti bylo ustanoveno několik alternativních hypotéz ve snaze objasnit procesy ukládání, přechovávání a vybavování deklarativní paměti a role hippocampu ve vybavování vzdálených vzpomínek. Teorie systémové konsolidace nečiní rozdíl mezi sémantickou a epizodickou pamětí a předpokládá, že se míra zapojení hippocampu v obou postupně snižuje a proces konsolidace je nevratný, tedy jakmile se paměťová stopa jednou stane součástí dlouhodobé paměti, nepodléhá dalším změnám. Naproti tomu teorie vícenásobné paměťové stopy předpokládá, že hippocampus zůstává nezbytný pro vybavení epizodických paměťových stop bez ohledu na jejich stáří a ke vzniku gradientů retrogradní amnézie dochází množováním paměťových stop v hippocampu. Významný posun v chápání konsolidace paměti přinesl objev rekonsolidace, kdy se již konsolidované paměťové stopy stávají během reaktivace znovu labilními. Teorie transformace představuje syntézu dosavadních představ o vzniku, přechovávání a vybavování deklarativních paměťových stop a vzájemné interakci hippocampu a neokortikálních oblastí při těchto procesech.

## Literatura

- Alvarez, P., & Squire, L. (1994). Memory consolidation and the medial temporal lobe: a simple network model. ... *of the National Academy of Sciences*.
- Atkinson, R. C., & Shiffrin, R. M. (1968). Human Memory: A Proposed System and its Control Processes. *Psychology of Learning and Motivation - Advances in Research and Theory*, 2(C), 89–195.
- Bannerman, D. M., Good, M. A., Butcher, S. P., Ramsay, M., & Morris, R. G. M. (1995). Distinct components of spatial learning revealed by prior training and NMDA receptor blockade. *Nature*, 378(6553), 182–186.
- Bayley, P., Hopkins, R., & Squire, L. (2003). Successful Recollection of Remote Autobiographical Memories by Amnesic Patients with Medial Temporal Lobe Lesions.
- Biel, M., Wahl-Schott, C., Michalakis, S., & Zong, X. (2009). Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiological Reviews*, 89(3), 847–885.
- Bliss, T. V. P., & Collinridge, G. L. (1993). A synaptic model of memory : long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361(6407), 31–39.
- Bolding, K., & Biedenkapp, J. (2006). What can immediate-early gene expression tell us about spatial memory retrieval? *The Journal of Neuroscience : The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 26(6), 1659–1660.
- Bramham, C. R., & Messaoudi, E. (2005). BDNF function in adult synaptic plasticity: the synaptic consolidation hypothesis. *Progress in Neurobiology*, 76(2), 99–125.
- Brunet, A., Orr, S. P., Tremblay, J., Robertson, K., Nader, K., & Pitman, R. K. (2008). Effect of post-retrieval propranolol on psychophysiologic responding during subsequent script-driven traumatic imagery in post-traumatic stress disorder. *Journal of Psychiatric Research*, 42(6), 503–6.
- Clark, R. E., Broadbent, N. J., & Squire, L. R. (2005). Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus*, 15(2), 260–72.
- Debiec, J., Doyère, V., Nader, K., & Ledoux, J. E. (2006). Directly reactivated, but not indirectly reactivated, memories undergo reconsolidation in the amygdala. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103(9), 3428–33.
- Dudai, Y. (2002). *Memory from A to Z. Keywords, concepts and beyond*. Oxford: Oxford University Press.
- Dudai, Y. (2004). The neurobiology of consolidations, or, how stable is the engram? *Annual Review of Psychology*, 55, 51–86.
- Frankland, P. W., & Bontempi, B. (2005). The organization of recent and remote memories. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(2), 119–130.



- Gilbert, P. E., Kesner, R. P., & Lee, I. (2001). Dissociating hippocampal subregions: A double dissociation between dentate gyrus and CA1. *Hippocampus*, *11*(6), 626–636.
- Gold, P. E. (2008). Protein synthesis inhibition and memory: formation vs amnesia. *Neurobiology of Learning and Memory*, *89*(3), 201–11.
- Graham, K. S., & Hodges, J. R. (1997). Differentiating the roles of the hippocampal complex and the neocortex in long-term memory storage: evidence from the study of semantic dementia and Alzheimer's disease. *Neuropsychology*, *11*(1), 77–89.
- Gusev, P. A., Cui, C., Alkon, D. L., & Gubin, A. N. (2005). Topography of Arc/Arg3.1 mRNA expression in the dorsal and ventral hippocampus induced by recent and remote spatial memory recall : Dissociation of CA3 and CA1 activation. *The Journal of Neuroscience*, *25*(41), 9384–9397.
- Guzowski, J. F., Knierim, J. J., & Moser, E. I. (2004). Ensemble dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron*, *44*(4), 581–584.
- Haist, F., Bowden Gore, J., & Mao, H. (2001). Consolidation of human memory over decades revealed by functional magnetic resonance imaging. *Nature Neuroscience*, *4*(11), 1139–45.
- Hrabětová, S., & Rokyta, R. (1998). Kde se v mozku tvoří paměť. *Vesmír*, *77*, 375–378.
- Chan, J. C. K., Thomas, A. K., & Bulevich, J. B. (2009). Recalling a witnessed event increases eyewitness suggestibility: the reversed testing effect. *Psychological Science*, *20*(1), 66–73.
- Jones, M. W., Errington, M. L., French, P. J., Fine, A., Bliss, T. V, Garel, S., Davis, S. (2001). A requirement for the immediate early gene *Zif268* in the expression of late LTP and long-term memories. *Nature Neuroscience*, *4*(3), 289–296.
- Kandel, E., Schwartz, J., & Jessell, T. (2000). *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill Medical.
- Kida, S., Josselyn, S. A., Peña de Ortiz, S., Kogan, J. H., Chevere, I., Masushige, S., & Silva, A. J. (2002). CREB required for the stability of new and reactivated fear memories. *Nature Neuroscience*, *5*(4), 348–55.
- Kubík, Š., Miyashita, T., & Guzowski, J. F. (2007). Using immediate-early genes to map hippocampal subregional functions. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *14*(11), 758–70. <http://doi.org/10.1101/lm.698107>
- Leutgeb, J. K., Leutgeb, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2007). Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, *315*(5814), 961–966.
- Litman, L., & Davachi, L. (2008). Distributed learning enhances relational memory consolidation. *Learning & Memory (Cold Spring Harbor, N.Y.)*, *15*(9), 711–6. Loftus, E.

- (2003). Our changeable memories: legal and practical implications. *Nature Reviews Neuroscience*, 4(3), 231–234.
- Malenka, R. C., & Bear, M. F. (2004). LTP and LTD: an embarrassment of riches. *Neuron*, 44(1), 5–21. <http://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012>
- Malenka, R. C., Kauer, J. A., Perkel, D. J., Mauk, M. D., Kelly, P. T., Nicoll, R. A., & Waxham, M. N. (1989). An essential role for postsynaptic calmodulin and protein kinase activity in long-term potentiation. *Nature*, 340(6234), 554–7.
- Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation--a decade of progress? *Science (New York, N.Y.)*, 285(5435), 1870–1874.
- Malinow, R., & Tsien, R. (1990). Presynaptic enhancement shown by whole-cell recordings of long-term potentiation in hippocampal slices. *Nature*, 346(6280), 177–180.
- Maren, S. (1999). Long-term potentiation in the amygdala: a mechanism for emotional learning and memory. *Trends in Neurosciences*, 22(12), 561–567.
- Martin, S. J., de Hoz, L., & Morris, R. G. M. (2005). Retrograde amnesia: neither partial nor complete hippocampal lesions in rats result in preferential sparing of remote spatial memory, even after reminding. *Neuropsychologia*, 43(4), 609–24.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological Review*, 102(3), 419–457.
- McGaugh, J. L. (2000). Memory--a century of consolidation. *Science (New York, N.Y.)*, 287(5451), 248–51. McHugh, T. J., Jones, M. W., Quinn, J. J., Balthasar, N., Coppari, R., Elmquist, J. K., ... Tonegawa, S. (2007). Dentate gyrus NMDA receptors mediate rapid pattern separation in the hippocampal network. *Science (New York, N.Y.)*, 317(5834), 94–99.
- Micheau, J., Riedel, G., Roloff, E. v. L., Inglis, J., & Morris, R. G. M. (2004). Reversible Hippocampal Inactivation Partially Dissociates How and Where to Search in the Water Maze. *Behavioral Neuroscience*, 118(5), 1022–1032.
- Milner, B., Corkin, S., & Teuber, H.-L. (1968). Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia*, 6(3), 215–234.
- Milner, B., Squire, L. R., & Kandel, E. R. (1998). Cognitive neuroscience and the study of memory. *Neuron*, 20(3), 445–468.
- Nadel L. and Moscovitch M. (1997). Memory reconsolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex.
- Nader, K., Schafe, G. E., & Le Doux, J. E. (2000). Fear memories require protein synthesis in the amygdala for reconsolidation after retrieval. *Nature*, 406(6797), 722–6.

- Nader, K., Schafe, G. E., & LeDoux, J. E. (2000). The labile nature of consolidation theory. *Nature Reviews. Neuroscience*, 1(3), 216–9.
- Nakazawa, K., Sun, L. D., Quirk, M. C., Rondi-Reig, L., Wilson, M. A., & Tonegawa, S. (2003). Hippocampal CA3 NMDA receptors are crucial for memory acquisition of one-time experience. *Neuron*, 38(2), 305–15.
- O'Reilly, R. C., & McClelland, J. L. (1994). Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: Avoiding a trade-off. *Hippocampus*, 4(6), 661–682.
- Pašťálková, E., Serrano, P., Pinkhasova, D., Wallace, E., Fenton, A. A., & Sacktor, T. C. (2006). Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science (New York, N.Y.)*, 313(5790), 1141–4.
- Penfield, W., & Milner, B. (1958). Memory deficit produced by bilateral lesions in the hippocampal zone. *A. M. A. Archives of Neurology and Psychiatry*, 79(5), 475–497.
- Příkryl, R. (2010). Narušená epizodická paměť u schizofrenie z pohledu funkčních zobrazovacích metod mozku. *Česká a Slovenská Psychiatrie*, 106(5), 296–299.
- Ribot, T. A. (1887). *Diseases of memory, an essay in the positive ps...* New York: D. Appleton and company. Retrieved from
- Rolls, E. T., & Treves, A. (1998). *Neural networks and brain function*. Science. Oxford: Oxford University Press.
- Roxo Marcelo R. , Franceschini Paulo R., Zubaran Carlos, Kleber Fabrício D., and J. W. S. (2011). The Limbic System Conception and Its Historical Evolution. *The Scientific World JOURNAL*, 11, 2428–2441.
- Rusina, R. (2004). Paměť a její poruchy. *Neurologie pro Praxi*, 5(4), 205–207.
- Sackeim, H. A., Prudic, J., Devanand, D. P., Nobler, M. S., Lisanby, S. H., Peyser, S., ... Clark, J. (2000). *A prospective, randomized, double-blind comparison of bilateral and right unilateral electroconvulsive therapy at different stimulus intensities*. *Archives of general psychiatry* (Vol. 57).
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(1), 103–13.
- Shimizu, E., Tang, Y., Rampon, C., & Tsien, J. (2000). NMDA receptor-dependent synaptic reinforcement as a crucial process for memory consolidation. *Science*.
- Spencer, J. P. E. (2008). Food for thought: the role of dietary flavonoids in enhancing human memory, learning and neuro-cognitive performance. *The Proceedings of the Nutrition Society*, 67(2), 238–52.
- Squire, L. R. (1986). Mechanisms of memory. *Science (New York, N.Y.)*, 232(4758), 1612–1619.

- Squire, L. R., & Alvarez, P. (1995). Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. *Current Opinion in Neurobiology*, 5(2), 169–177.
- Sutherland, R. J., Weisend, M. P., Mumby, D., Astur, R. S., Hanlon, F. M., Koerner, A., Hoising, J. M. (2001). Retrograde amnesia after hippocampal damage: Recent vs. remote memories in two tasks. *Hippocampus*, 11(1), 27–42.
- Sweatt, J. D. (2008). The neuronal MAP kinase cascade: a biochemical signal integration system subserving synaptic plasticity and memory. *Journal of Neurochemistry*, 76(1), 1–10.
- Tamminga, C., Stan, A. D., & Wagner, A. D. (2010). The hippocampal formation in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 167(October), 1178–1193.
- Tronson, N. C., & Taylor, J. R. (2007). Molecular mechanisms of memory reconsolidation. *Nature Reviews. Neuroscience*, 8(4), 262–75.
- Tse, D., Langston, R. F., Bethus, I., Wood, E. R., Witter, M. P., & Morris, R. G. M. (2008). Does assimilation into schemas involve systems or cellular consolidation? It's not just time. *Neurobiology of Learning and Memory*, 89(4), 361–365.
- Tse, D., Takeuchi, T., Kakeyama, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., Morris, R. G. M. (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science (New York, N.Y.)*, 333(6044), 891–895.
- Tulving, E. (2002). Episodic memory: from mind to brain. *Annual Review of Psychology*, 53, 1–25.
- Willingham, D. B., Greenberg, A. R., & Thomas, R. C. (1997). Response-to-stimulus interval does not affect implicit motor sequence learning, but does affect performance. *Memory & Cognition*, 25(4), 534–42.
- Wiltgen, B. J., Brown, R. A. M., Talton, L. E., & Silva, A. J. (2004). New circuits for old memories: The role of the neocortex in consolidation. *Neuron*.
- Winocur, G., & Moscovitch, M. (2011). Memory transformation and systems consolidation. *Journal of the International Neuropsychological Society : JINS*, 17(5), 766–80.
- Winocur, G., Moscovitch, M., & Sekeres, M. (2007). Memory consolidation or transformation: context manipulation and hippocampal representations of memory. *Nature Neuroscience*, 10(5), 555–557.
- Zola-Morgan, S., & Squire, L. R. (1993). Neuroanatomy of memory. *Annual Review of Neuroscience*, 16, 547–563.
- Zola-Morgan, S., Squire, L. R., & Amaral, D. G. (1986). Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus., 6 *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2950–2967.