

Univerzita Karlova v Praze

Přírodovědecká fakulta

Studijní program:

Studijní obor: Biologie



Jan Sedláček

Intervalové časování a časoprostorová integrace

Interval timing and spatio-temporal integration

Bakalářská práce

Vedoucí bakalářské práce:

doc. RNDr. Aleš Stuchlík, Ph.D.

Praha, 2015

Prohlášení:

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

V Praze 14. 08. 2015

Podpis _____

Poděkování

Chtěl bych poděkovat doc. Alešovi Stuchlíkovi a dr. Tereze Nekovářové za pomoc při přípravě mé bakalářské práce.

Abstrakt

Vnímání časoprostoru, následné uložení jeho struktury do paměti a případné vybavení je nezbytnou schopností pro přežití většiny dnes žijících živočichů. U vyšších obratlovců je tento proces součástí jejich deklarativní paměti. Tato práce se přednostně zaměří na popis časoprostorové integrace těchto engramů v hipokampu, zprostředkovanou místními buňkami a nově objevenými časovými buňkami. Práce rovněž zmíní s tím spojený význam a funkce časové percepce. Nakonec jsou popsány časové strategie, které si subjekty mohou osvojit v konkrétních behaviorálních úlohách.

Klíčová slova

Intervalové časování, časoprostorová integrace, časové strategie

Abstract

Perception of time-space, its subsequent storage and eventual recall is essential for survivor of the most, currently living organisms. In the higher vertebrates, this process is part of the declarative memory. This work will mainly focus on description of spatio-temporal interaction of these engrams in hippocampus mediated by place cells and newly discovered time cells. This work will also mention with that connected importance and function of time perception. At the end there are described timing strategies that might be acquired by subjects in behavioral tasks.

Keywords

Interval timing, spatio-temporal integration, timing strategies

Osnova

1. Úvod
2. Hipokampus
3. Časoprostorová integrace
 - 3.1. Úvod do historie
 - 3.2. Časoprostorová integrace
 - 3.3. Place cells
 - 3.4. Time cells
 - 3.5. Context cells vs firing chain
4. Intervalové časování
 - 4.1. Časování dlouhodobých a krátkodobých intervalů
 - 4.2. Sekvenční intervalové časování
5. Časové strategie v behaviorálních úlohách
 - 5.1. Úvod do problematiky
 - 5.2. Limitace úloh
 - 5.3. Ukázky časových strategií v behaviorálních úlohách
6. Závěr
7. Seznam citací
8. Seznam zkratk

1. Úvod

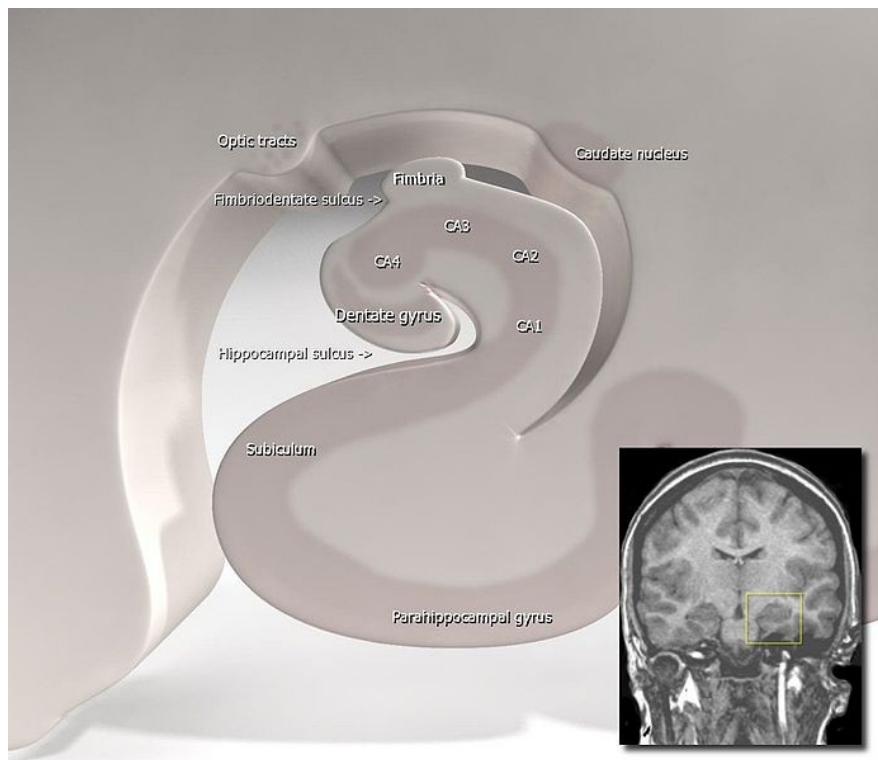
Tvorba paměťových stop (engramů) u obratlovců je zprostředkována funkcí mozku, nicméně jednotlivé typy paměti a fáze zpracování těchto stop už jsou pod kontrolou konkrétních funkčních struktur.

Deklarativní paměť se považuje za součást dlouhodobé paměti a můžeme ji rozdělit na sémantickou (fakta) a episodickou (co, kde, kdy). Tyto funkce jsou zprostředkovány mediálním spánkovým lalokem (MTL), thalamem a neokortexem. Z neokortexu hraje významnou roli především laterální prefrontální mozková kůra (PFC). Těchto poznatků bylo dosaženo za pomoci studia pacientů a zvířat s amnézií způsobenou poškozením konkrétních částí mozku (Squire & Zola 1998).

Zpočátku tato práce shrne obecné poznatky z historie studie hipokampu jako funkční struktury zodpovědné za časoprostorovou integraci. Hlavní část této práce bude pokračovat kapitolou o časoprostorové integraci, kde budou vyzdviženy především pokroky v roli sekvenční paměti. Potom se tato práce zaměří také na place cells, time cells a následně i na dva nové modely, které se pokoušejí o vysvětlení fenoménu organizace dějů v čase. Těmito modely jsou context cells a firing chains. Závěr této práce se zaměří na intervalové časování a okrajově zmíní časové strategie, které si zvířecí modely mohou osvojit v behaviorálních úlohách.

2. Hipokampus

Hipokampus je párovou funkční částí mozku obratlovců, která se nachází pod neokortexem, přiléhá na mediální spánkový lalok a je součástí limbického systému. Svůj název získal podle charakteristického tvaru u lidí, který připomíná mořského koníka (latinsky *hippocampus*). Jeho tvar, pozice a proporční velikost v mozku se může částečně měnit v závislosti na druhu živočicha. Například u potkanů hipokampus zabírá proporčně větší část mozku než u primátů. Anatomicky se většinou zařazuje do hipokampální formace (HF), která se skládá z *hippocampus proper*, *gyrus dentatus*, *subiculum* a entorhinálního kortexu, přesto se výčet může lišit podle autora.



Obr. č. 1: Grafické znázornění jednotlivých oblastí hipokampu (Gaillard 2006)

V minulosti byla rozšířena představa, že se hipokampus primárně podílí na čichu, nicméně po nějaké době byla tato myšlenka opuštěna z mnoha důvodů, mezi které patří například nenalezení přímého spojení s *bulbus olfactorius* nebo zjištění, že přes odoperování hipokampální formace byla zvířata schopna vykonávat úlohy závislé na čichu. I přesto se nepochybuje, že hipokampus hraje významnou roli minimálně v paměti pachů a jejich případných sekvencí. (Compston 2010). Dalším významným milníkem ve studiu hipokampu

byla studie pacienta Henry Gustava Molaisona (pacient H.M.), u kterého při pokusu o zmírnění jeho epileptických záchvatů lobektomií byly zničeny dvě třetiny jeho hipokampu. (Scoville & Milner 1957). Díky tomu bylo možné pozorovat změny ve vytváření paměti, mezi které patřila závažná anterográdní amnézie a částečná retrográdní amnézie, která zasáhla především vzpomínky vzniklé určitou dobu před operací. Tuto studii potom následovalo mnoho dalších, které se snažily reprodukovat získané výsledky na opicích a laboratorních potkanech s lézemi (O'Keefe, J. and Nadel 1978). Ze získaných dat se vyvodilo, že se hipokampus podílí na propojení toku informací z pracovní paměti do dlouhodobé paměti.

Dnes se výzkum hlavně soustředí na roli hipokampu v prostorové a epizodické paměti. Mezi výsledky bádání v tomto okruhu patří především začátek chápání hipokampu jako kognitivní mapy a objevení nového buněčného typu, tzv. place cells, což jsou buňky, které jsou aktivní, když se zvíře či člověk nacházejí na specifickém místě v prostorově definovaném prostředí a předpokládá se o nich, že jsou možným substrátem pro kognitivní mapu (O'Keefe & Dostrovsky 1971). Mezi potom dále objevené buněčné typy patří grid cells, head-direction cells, boundary cells a time cells.

Hipokampus hraje významnou roli v dlouhodobé deklarativní paměti, na které se mimo něj spoluúčastní prefrontální kortex a amygdala, která pomáhá emočním zabarvení deklarativních paměťových stop. Mezi těmito zmíněnými strukturami je vytvořeno velké množství drah a korových spojení, které jsou zprostředkované přes parahipokampální regiony.

Z těchto předpokladů nakonec vzešla myšlenka, že fundamentální funkcí hipokampu je vytváření časoprostorových rámců pro organizaci paměťových stop. (Eichenbaum 2013)

3. Časoprostorová integrace

3.1. Úvod do historie

Už z antiky se nám zachovala díla, která se snaží popsat způsob, jakým jsou naše vzpomínky časově organizovány. Autorem, který se vzpomínkami a jejich organizací zabýval je například Aristoteles, který se tomuto problému věnoval ve svém díle *Parva Naturalia* v části *De memoria et reminiscencia* (Aristotle 350 B.C.). V průběhu historie se další významné pokroky objevily až ve 20. století, kde E. Tulving vyzdvihl časovou organizaci, když představil moderní koncept episodické paměti, kterou oddělil od paměti sémantické (Eichenbaum 2013). Mezi další významné pokroky patří právě výše zmíněná nepodařená lobektomie H. M., díky které se podařilo identifikovat rozsah role hipokampu v paměti. Zajímavé je, že v následujících studiích, které se potom zabývaly pamětí pro pořadí předmětů u pacientů s amnézií se zpočátku jevilo, že za zhoršení výkonnosti byl zodpovědný prefrontální kortex (Shimamura et al. 1990). Nicméně další studie zaměřené na selektivní poškození hipokampu přinesly poznatky, které začaly podporovat hypotézu, že zmíněné zhoršení ve výkonu v paměťových úlohách je s nejvyšší pravděpodobností významně spojené s hipokampem. Tímto se studium hipokampu a mechanismů, se kterými je spojen, začalo rozvíjet do mnoha směrů od episodické paměti, přes mapování prostoru, po deklarativní paměť jako celek.

Studium prostorové paměti se nakonec ukázalo jako velice vhodné z mnoha důvodů, mezi které patří její každodenní přirozenost pro studovaná zvířata a člověka, možnost velkého rozsahu kontroly podmínek a kombinace jejich změn s technikami, které zobrazují jak mozek zpracovává informace a vyvozuje z nich behaviorální změny (Blahna et al. 2011). Pokroky v této problematice mohou být dobře ilustrovány popisem konkrétních mechanismů, kterými jsou např. paměť pro sekvence událostí a předmětů.

3.2. Časoprostorová integrace

Studium episodické paměti přineslo nové poznatky o tom, jak kritickou roli hraje hipokampus ve schopnosti zapamatovat si pořadí událostí v odlišných prožitcích. Jedním z nejzajímavějších nových objevů je existence time cells, speciálních buněk podobných place

cells, které místo specifického místa v prostoru kódují specifický moment v časově strukturovaných prožitcích. Tímto objevem je možno spojit dohromady studie, které se zabývají epizodickou pamětí a prostorovou pamětí. Z toho se vyvozuje, že základní funkcí hipokampu je vytvoření časoprostorového rámce pro organizaci vzpomínek (Eichenbaum 2013).

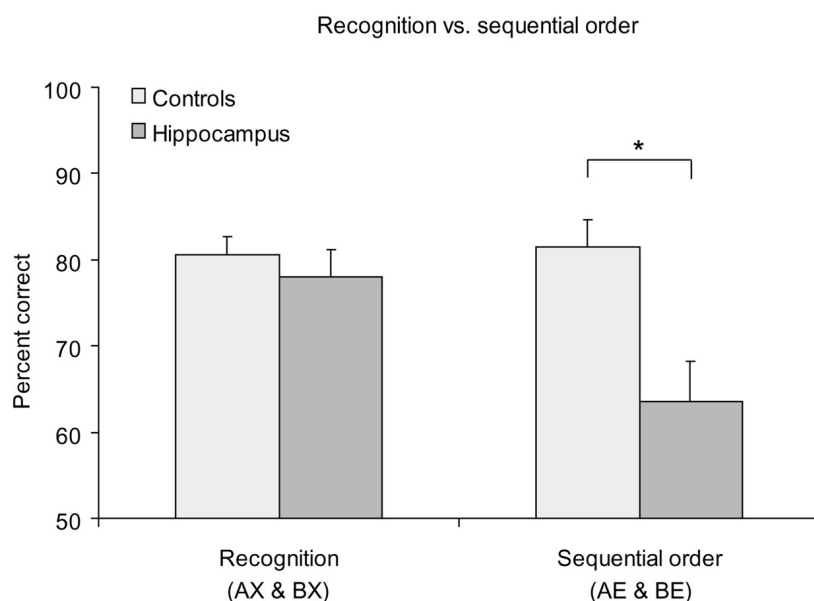
Předpokládá se, že časová organizace paměti je schopnost, ve které hraje hipokampus velice významnou roli. Toto tvrzení je podpořeno studii, které přisuzují hipokampu esenciální roli ve vytvoření kapacit pro vzpomínky a epizodickou paměť. (Eichenbaum et al. 2007).

Další významnou rolí hipokampu je jeho účast na zapamatování si pořadí událostí v epizodě. Tato problematika se zkoumala ve dvou základních pojetích, kterými je paměť pro pořadí v rámci seznamu a rozlišování překrývajících se sekvencí událostí (Eichenbaum 2013). První ze zmíněných pojetí se zpočátku testovalo na pacientech se selektivním bilaterálním poškozením hipokampu lézemi, kde bylo pozorováno zhoršení ve schopnosti rozpoznat páry předmětů a slov, stejně jako u lézí v MTL. Nicméně tato tvrzení se ukázala být v rozporu s novými poznatky, které sice potvrzují narušení paměti pro časové pořadí, ale rozlišování párů předmětů a slov zůstalo relativně nezasážené. (Mayes et al. 2001). Následující série studií se pokusily podpořit tyto výsledky. Za pomoci funkční magnetické rezonance (fMRI) ukázaly, jak je hipokampus spolu s parahipokampálními oblastmi aktivní při úlohách na zapamatování si pořadí orientačních bodů při virtuální projížďce. Z parahipokampálních oblastí byl nejaktivnější perirhinální kortex při vybavování orientačních bodů. Naproti tomu hipokampus byl nejaktivnější při vybavování časového pořadí (Ekstrom & Bookheimer 2007). Na tyto výsledky se navázalo studii, které také pozorovaly výrazné zvýšení aktivity v HF a tím podpořily hypotézu, že správné vybavení sekvencí je zejména závislé na HF. K tomu se ještě v této studii pokusili prokázat význam role asociativních procesů MTL ale nepodařilo se prokázat výraznou aktivitu, to znamená, že za tuto část bude s největší pravděpodobností zodpovědný prefrontální kortex, jak bylo uvedeno ve studii (Knutson et al. 2004). Velmi zajímavé zjištění bylo, že aktivita v pravé HF byla tím vyšší, čím správnější bylo konečné seřazení. Absence podobné korelace v levé HF je zřejmě způsobena charakterem stimulu, který je vizuálně-prostorový a non-verbální (Lehn et al. 2009).

Pro rozlišení překrývajících se sekvencí událostí musí existovat rovněž konkrétní mechanismy, které umožní odlišení jednotlivých sekvencí. Mezi studie, které se zabývají touto problematikou patří (Kumaran & Maguire 2006). Zde se zaměřili na analýzu dynamického trendu hipokampální aktivity při zapamatování sekvence obličejů. Ke zkoumání

tohoto fenoménu použili fMRI. Zjistili, že při snaze subjektu si zapamatovat sekvence pořadí obličejů a také při vybavení překrývajících se sekvencí byl hipokampus silně aktivní ve své pravé posteriovní části. Tato konkrétní aktivita se ale nevyskytovala, když si subjekty měly vybavit nepřekrývající se sekvence. Dále data ukazují, že hipokampální aktivita způsobená reakcí na prvky, které jsou společné pro obě překrývající se sekvence, může hrát významnou roli pro správné zapamatování a vybavování jednotlivých sekvencí. Tyto poznatky byly doplněny o významné informace, mezi které patří zjištění, že je hipokampus aktivován stejně i při zapamatování/vybavování nepřekrývajících se sekvencí stejně jako u překrývajících se sekvencí. (Ross et al. 2009). K tomu se ještě podařilo prokázat specifickou hipokampální aktivitu při vybavování alternativních cest ve virtuálním bludišti (Brown et al. 2010). Dohromady tyto studie poskytly přesvědčivé důkazy o tom, že hipokampus hraje ústřední roli v časové organizaci, která umožňuje odlišit překrývající se sekvence prostorové a mimoprostorové paměti (Eichenbaum 2013)

Paměť pro pořadí událostí a věcí v epizodách a angažovanost hipokampu se souběžně studovala na zvířecích modelech i přes určité nevýhody, jako jsou nemožnost zvířete podat explicitní informace o jeho zážitcích nebo výběr pro zvíře přirozených testů, což vyžaduje komplexní experimentální přístup. Mezi tyto studie patří pokus, ve kterém se snažili Fortin et al. otestovat rozdíl ve výkonnosti paměti pro rozlišování pořadí v sekvenci náhodně vybraných pachů mezi zdravými laboratorními potkany (controls) a potkany s hipokampálními lézemi. Potkani byli postupně vystaveni 5 pachům a potom měli určit, který ze dvou následně vybraných pachů z předchozí sekvence se objevil nejdříve nebo který ze dvou vybraných pachů se objevil v sekvenci. Za správnou volbu byli odměněni. Zjistilo se, že potkani s hipokampálními lézemi byli horší v úloze na paměť pořadí v sekvenci než zdraví potkani, ale schopnost rozlišit jednotlivé pachy zůstala neporušena (viz. Obr. 2). To naznačuje, že i u zvířat je hipokampus nezbytný pro správné zapamatování pořadí pachů, ale už není zapotřebí pro rozpoznání předmětů, které se objevily v dané a předchozí sérii pokusů. Také vyvozují, že pořadí není reprezentováno relativní podobností nebo silou paměťové stopy (Fortin et al. 2002).



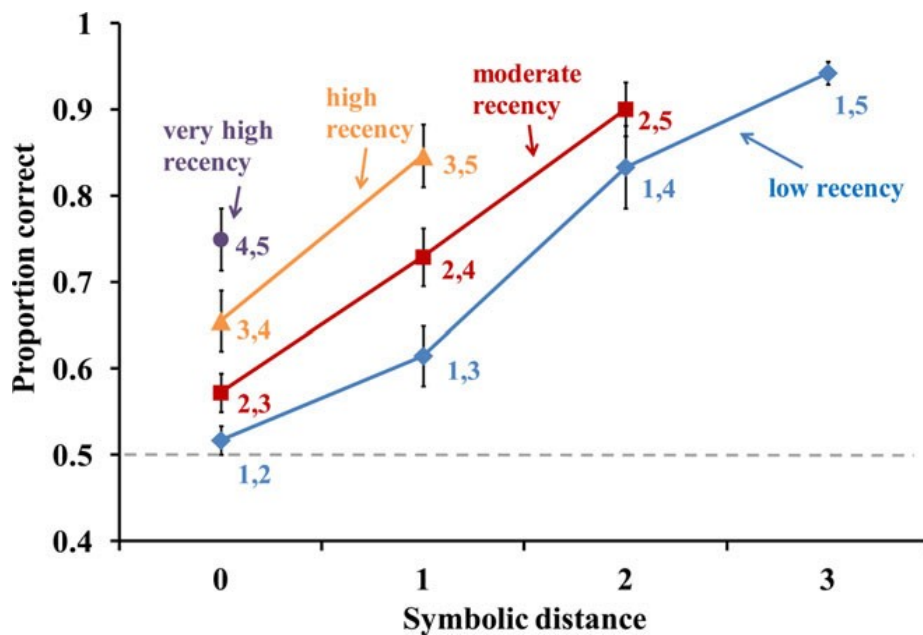
Obr. 2: Porovnání výkonu normálních potkanů a potkanů s poškozeným hipokampem v rozpoznávacích úlohách (Recognition) a úlohách na zapamatování pořadí sekvenci pachů (Sequential order) (Fortin et al. 2002)

Jelikož se stále nedařilo určit konkrétní kognitivní mechanismus, kterým je zprostředkovaná paměť pro jednotlivá pořadí, tak bylo provedeno mnoho dalších studií mezi které patří pokus na zdravých opicích (*Macaca mulatta*), u kterých se snažili autoři otestovat funkci paměti pro pořadí. Tato studie se ukázala jako velice přínosná, protože dokázala poskytnout dostatečné množství důkazů k fungování sekvenční paměti. Proto považují za vhodné se nad ní pozastavit. V této studii byly opice postupně vystaveny sekvenci pěti náhodných fotografií a měly určit, která ze dvou vybraných fotografií ze zobrazené pětice se objevila dříve (starší fotografie). Testovaly se tři typy porovnávání párů fotografií: 1) normální nesousední fotografie 2) normální sousední fotografie 3) jedna fotografie ze sekvence a druhá zcela nová (dříve nepoužitá). Za správné zvolení byly opice odměněny.

Při experimentu 1 (porovnávání párů nesousedních a sousedních fotografií) bylo z výkonu opic patrné (viz. Obr. č. 3), že se u nich, tak jako u lidí objevuje recency effect (efekt novoty), to znamená, že čím byl stimulus novější, tím přesněji byl správně určen. Popsaný efekt je dobře vidět na vzestupném trendu jednotlivých barevných čar v obrázku (dvojice čísel u každého bodu grafu určuje testovanou dvojici fotografií zobrazenou opicím na závěr každé sekvence). To naznačuje, že paměť pro konkrétní pořadí upadá s uplynulým časem.

Také bylo patrné, že úspěšnost správného určení závisela na symbolické vzdálenosti, tj. na počtu fotografií, které se nacházely mezi testovanými fotografiemi. Role symbolické

vzdálenosti indukuje, že rozlišování pořadí je spíše výsledkem kontinuální reprezentace relativního pořadí, než vzájemné interakce mezi dvěma fotografiemi (Templer & Hampton 2013). V opačném případě by se totiž jednalo o asociativní mechanismus, který by způsobil, že čím by byla vzdálenost mezi obrázky nižší, tím více by bylo správných určení.

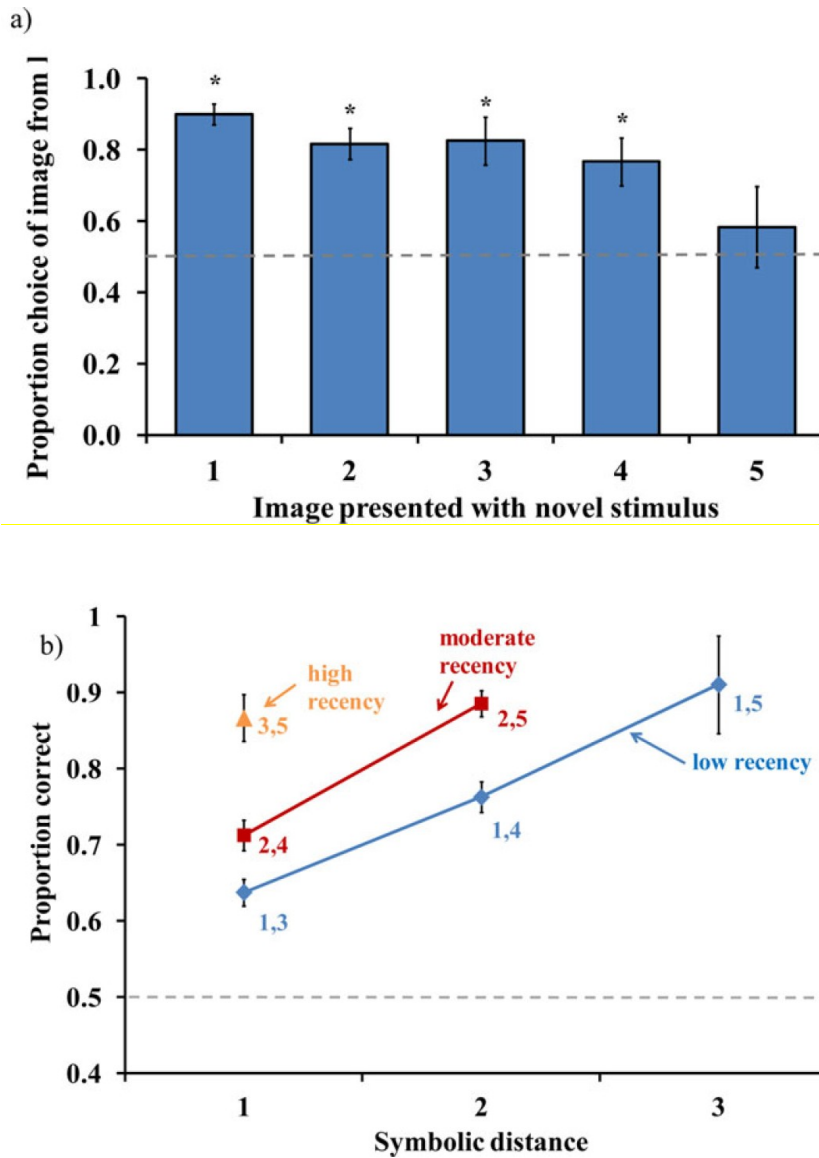


Obr. č. 3: Poměr správných voleb (výběr starší fotografie) v závislosti na symbolické vzdálenosti fotografií (počet oddělujících fotografií mezi testovanými fotografiemi) (Templer & Hampton 2013)

V další části pokusu (experiment 2 - jedna testovaná fotografie byla známá ze sekvence 5 fotografií a druhá byla nově náhodně vybraná) se autoři zaměřili na význam síly paměťové stopy. Jestliže se opice v experimentu 1 naučily vybírat starší fotografie (fotografie se slabší paměťovou stopou), pak by měly v experimentu 2 vybírat častěji nové fotografie s nulovou hloubkou časové stopy.

Za pomoci dat získaných z porovnávání v experimentu 2 se vyvodilo, že si opice daleko častěji, než by se čekalo pouze od náhodné závislosti, vybíraly fotky, které byly ze známé sekvence (viz. Obr. č. 4). Na Obrázku č. 4 a) je vidět např. pro hodnotu 1 poměr zvolení 1. fotografie ze sekvence oproti volbě nové fotografie, pro hodnotu 2 poměr zvolení 2. fotografie ze sekvence oproti volbě nové fotografie apod.

Z uvedeného je možné vyvodit, že opice nebyly schopné se naučit vybírat fotky podle síly jejich paměťové stopy. Proto byl navržený koncept, že paměť pro pořadí není založená na rozdílech síly paměťové stopy mezi dřívějším a pozdějším vystavením podnětu. (Templer & Hampton 2013)



Obr. č. 4: (a) Výsledky experimentu 2, které ukazují poměr zvolení určité fotografie ze sekvence oproti volbě nové fotografie. Je vidět daleko častější výběr fotografie ze známé sekvence než fotografie nové.

(b) Výsledky kontrolních testů v průběhu experimentu 2, ze kterých je vidět nezměněné chování opic jako při výběru starší fotografie v průběhu experimentu 1. (Templer & Hampton 2013)

Mezi zvířecí studie přinášející nové poznatky na téma paměti, která je zodpovědná za rozlišení překrývajících se prvků v sekvencích, patří pokus na potkanech od Agster et al, ze kterého se podařilo získat zajímavé poznatky funkci hipokampu a dalších mozkových částí. Když si potkani zapamatovali a vybavovali sekvence pachů, které se v určitých místech překrývaly, zjistilo se, že potkani s hipokamálními lézemi měli problém oproti zdravým potkanům si správně vybavit překrývající se pach, pokud na to byla časová prodleva dostatečně dlouhá. Ale když se zkrátila doba, za kterou potkani mohli určit překrývající se pach, tak se rozdíl výrazně snížil. To naznačuje, že i ostatní části mozku se z části podílejí na vybavování sekvencí. Funkce hipokampu je ovšem nezbytná, pokud je testovaná sekvence pachů přerušena časovou prodlevou a je jí také zapotřebí pro to, aby si potkani zapamatovali strukturu předchozí sekvence pachů (Agster et al. 2002), (Eichenbaum 2013).

Jako další významnou roli hipokampu v časoprostorová integraci je jeho schopnost vytvářet prostorová a časová pole, která vznikají při učení. Tento fenomén je zprostředkován time cells a place cells. Dlouho se diskutovalo o tom, jaké jsou všechny vlastnosti těchto buněk a po letech studia se nakonec předpokládá, že se zřejmě nejedná o odlišné buněčné typy. Buňky jsou spíše určeny svojí aktivitou, která je asociovaná s prostorovou nebo časovou dimenzí a tím reflektuje kontext, ve kterém se odehrává učení (Eichenbaum 2013). Toto tvrzení je podporované dvěma základními rysy těchto buněk. Prvním rysem je funkční podobnost těchto dvou buněk. Druhým rysem je fakt, že place cells jsou schopny začlenit do své aktivity informace o minulosti a budoucnosti (Frank et al. 2000), (Wood et al. 2000) a naopak time cells jsou schopny začlenit do své aktivity prostorové informace (Macdonald et al. 2012).

3.3. Place cells

Place cells (místní buňky) jsou jedním z typů pyramidových neuronů nacházející se v C1 a C3 oblastech hipokampu (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). Mezi jejich vlastnosti patří schopnost vykazovat stabilní pole při opakované návštěvě konkrétního prostředí a také flexibilitu při rotaci kolem orientačních bodů. V průběhu studia Londýnských taxikářů Maguire et al. se podařilo získat za pomoci pozitronové emisní tomografie (PET) dostatečné množství důkazů o tom, že prostorová reprezentace zprostředkovaná hipokampálními neurony se nachází nejenom u zvířat, ale také i u člověka (Maguire et al. 1997). Jako velice zajímavým

zjištěním se ukázalo být, že se nenalezl konkrétní trend, který by popisoval rozšíření place cells, protože ty jsou rozšířené nezávisle. To znamená, že dvě u sebe ležící buňky mohou být se stejnou pravděpodobností zodpovědné jak za přilehlá, tak za vzdálená prostorová pole v oblastech C1 a C3 (O'Keefe et al. 1998).

Place cells jsou také s nejvyšší pravděpodobností schopny interpretovat informaci o minulých a budoucích událostech. Tento děj se podařilo částečně objasnit ve studiích od Wood et al. a Frank et al. Obě studie se zaměřením na hipokampální neurony s kapacitou kódovat informace, které jsou zapotřebí pro řešení paměťových úloh, když lokace, motivace a pozorovatelné chování zůstaly konstantní. V těchto studiích bylo od potkanů vyžadováno, aby se pohybovali po známé cestě k odlišným bodům zájmu a přitom se za pomoci zavedených elektrod sledovala jejich aktivita v hipokampální formaci. Ze získaných dat vyšlo najevo, že aktivita neuronů v CA1 a hlubokém entorhinálního kortexu může reprezentovat spojení mezi aktuální polohou zvířete a jeho chováním v přítomnosti, minulosti a budoucnosti (Frank et al. 2000). K podobným závěrům také dospěla i druhá studie (Wood et al. 2000). U obou se tedy prokázalo, že aktivita byla modifikována časovým kontextem (Shapiro et al. 2006).

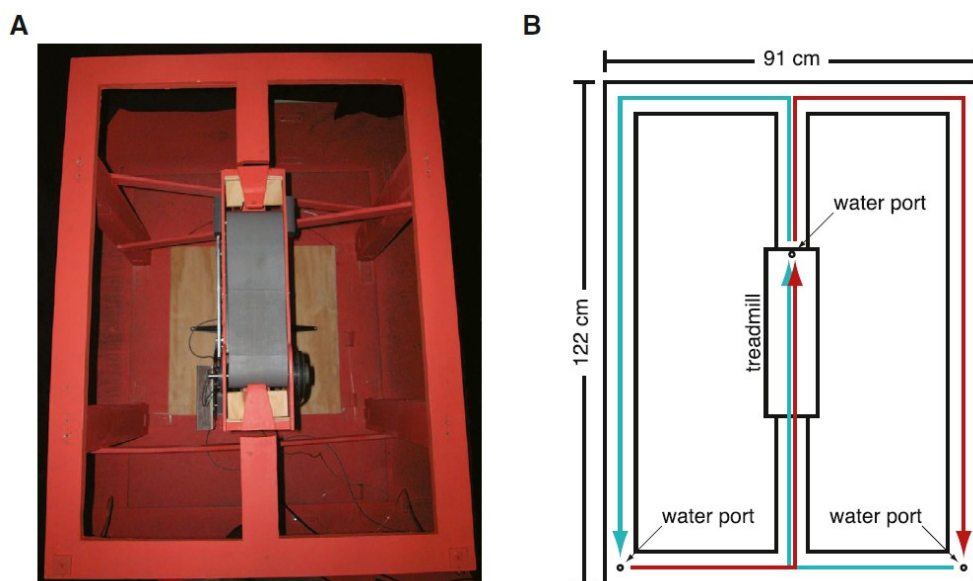
3.4. Time cells

Time cells (časové buňky) jsou specifický typ neuronů hipokampu, které jsou aktivní ve specifických momentech časově strukturovaných prožitků. Time cells přímo spolupracují s place cells a o jejich aktivitě s největší pravděpodobností rozhoduje kontext, ze kterého je prováděno učení. Time cells zpracovávají časově definované úseky, které převedou do konkrétní reprezentace daného momentu. Tím vznikají takzvané time fields. Také se u nich vyskytuje fenomén "re-timing" což je funkčně podobný proces "re-mapping" u place cells. V tomto případě, místo změny aktivity při změně prostorových podnětů, dochází jen k částečné změně aktivity při změně hlavního časového rozměru (Macdonald et al. 2012).

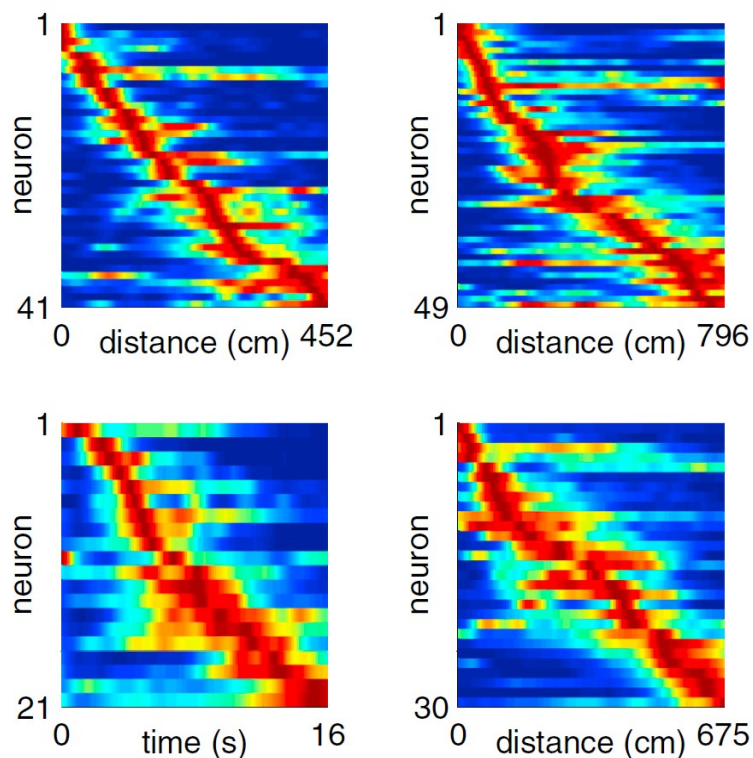
Velké množství studií poukázalo na to, že hlavní roli v ovlivňování aktivity hipokampálních neuronů při běhu laboratorního potkana na běžecím pásu hraje čas a uběhnutá vzdálenost. Tyto neurony jsou tedy nejčastěji ovlivněné časem a prostorem zároveň, ale některé jsou ovlivněné jen časem a jiné zase jen prostorem. Naproti tomu se nepodařilo prokázat roli změn složení prostředí. Výsledky ze studií ukazují, že bylo aktivních více

neuronů, než by se očekávalo od hipokampálních place cells s place field obsahující běžecký pás (Kraus et al. 2013) (Pastalkova 2008). Jednotlivá zjištění budou popsána níže.

Ve studii od Krause *et. al.* byli laboratorní potkani testováni v eight maze s běžeckým pásem na prostředním ramenu (Viz. obr. č. 5). Zjištěný charakter aktivity hipokampálních neuronů byl následující. Většina neuronů, která byla aktivní, když potkani běhali na běžeckém pásu, prokazovala místo kontinuální dlouhodobé aktivity převážně jen aktivitu ve specifických momentech. To znamená, že se šířila vlna aktivity, při které v každém momentu byla aktivovaná jen určitá skupina neuronů a zbytek byl pasivní (Viz obr. č. 6).



Obr. č. 5: A) Fotografie Eight maze s běžeckým pásem uprostřed. B) Schema eight maze s vyznačenou pozicí běžeckého pásu (treadmill), jednotlivými trasami a místy (water port), kde potkani byli odměňováni vodou. (Kraus et al. 2013)



Obr. č. 6: Panely pokusů sjednocující aktivitu neuronů v rámci jednotlivých běhů potkana celým bludištěm. Modrá barva reprezentuje neurony s nulovou aktivitou. Odstín červené barvy znázorňuje aktivitu neuronů. Oba horní a pravý spodní panel zobrazují vzdálenostně fixovány běhy. Levý spodní zobrazuje časově fixovaný běh. (Kraus et al. 2013)

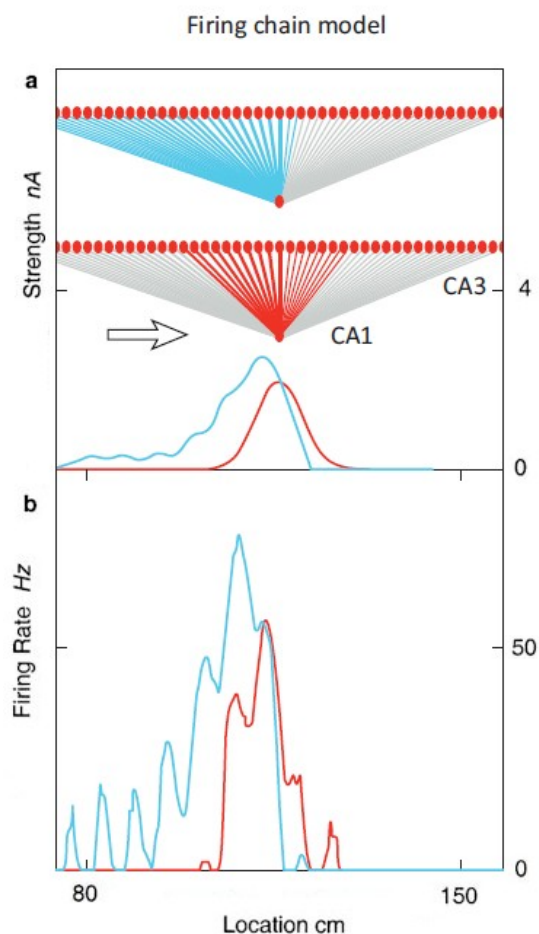
K rozpoznání rozsahu role lokace v pozorované aktivitě, byly použity modely aktivity jednotlivých neuronů, které jsou závislé na pozici potkana v čase a porovnávaly predikovanou aktivitu s pozorovanými daty. Modely predikující aktivitu byly vytvořeny z prostorových map s vyznačenou aktivitou jednotlivých neuronů. Tato aktivita byla závislá na pozici potkana v konkrétním momentu. Z těchto modelů byly vytvořeny dvě křivky, které ukazují aktivitu jednotlivých neuronů v čase. První křivka znázorňuje empirickou aktivitu neuronů jako funkci času stráveného na běžeckém pásu a samotné aktivity. Druhá křivka znázorňuje predikci, vytvořenou z mapy prostorové aktivity neuronu (Kraus et al. 2013). Kdyby lokace hrála významnou roli, tak by se křivky navzájem překrývaly a pokud naopak lokace nehrála žádnou roli, tak by byly křivky byly perfektně rovné. Jelikož křivky se nepřekrývaly a byly výrazně členité, tak se vyvodilo že hipokampální aktivita při běhu potkana na běžeckém pásu nemůže být vysvětlena prostorovou lokalizací.

3.5. Context cells vs firing chain

Už dlouhou dobu se diskutovalo o tom, jaký fyziologický mechanismus využívají neuronové sítě v hipokampu k organizaci dějů v čase. Z těchto diskuzí nakonec vzešly dva koncepty, kterým je buď existence context cells nebo existence neuronových uskupení se schopností reprezentovat časové pořadí událostí konstruováním aktivních řetězců tzv "firing chain". Oba zmíněné koncepty mají svá pro a proti, proč by právě ony měly být tím konkrétním mechanismem.

Zpočátku se jako vhodný ukazoval model "firing chain" jelikož dokázal elegantně vysvětlit a byl podpořen mnoha studiemi. Mezi ně patří studie od Jansena a Lismana, která navrhla, že série událostí jsou propojené dlouhodobými potenciacemi (LTP). K tomuto zjištění dospěli, když se snažili navrhnout, jakým způsobem si je mozek schopný zapamatovat sekvence u niž jsou mezery mezi jednotlivými prvky delší než 100 ms, což je limit, pro indukci LTP. Podle nich je LTP schopno zprostředkovat naučení sekvence poskytnutím vstupu z kortikální pracovní vyrovnávací (pufrační) paměti do hipokampu. Vlastností této paměti je schopnost pojmout větší množství podnětů. Vytvořením tohoto pufru můžou být jednotlivé podněty, které jsou odděleny delším časovým intervalem, převedeny do reprezentací s 20-30 ms intervaly a tím je možno je zpracovat LTP (Jensen & Lisman 2005).

Další studie podpořila "firing chains" tím, že pozorovala zvláštní trend tvorby "place fields", když zdraví laboratorní potkani měli za úkol opakovaně běhat skrz sekvenci lokací. Ze získaných dat vytvořili hypotézu o dvou nových vlastnostech receptivních polí tzv. "receptive fields". Tím prvním je negativní zakřivenost většiny hipokampálních "receptive fields" při lineární cestě. To znamená, že když potkani jednou projdou známou cestu, tak v okamžiku vstupu do receptive field, je aktivita neuronů nejdříve nízká a teprve potom se průchodem zvyšuje. Druhou vlastností je vznik asymetrie place field narůstající zkušeností s danou lokalitou. Obě tato zjištění podporují teorii, že synaptická plasticita hraje roli v těchto situacích. Obzvláště druhé zjištění pomáhá podpořit teorii "firing chains" tím, že se objevilo šíření place fields nazpátek od centra (viz. Obr. č. 7), což naznačuje že jednotlivé place cells jsou řízené dřívější aktivitou předchozí place cells. Při přenosu aktivity tady hraje významnou roli předchozí LTP a LTD. To se dá vyložit jako konektivita zprostředkovaná zesílením neboli "firing chains" (Mehta et al. 2000).



Obr. č. 7: Výsledky ze stimulace výpočetního modelu CA3 > CA1 s LTP dependentní plasticitou:

a) Šipka ukazuje směr cesty potkanů, CA3 place cells (modrá barva) jsou seřazené podle pořadí jejich aktivace. Šedé linie ukazují synapse s nulovou synaptickou vahou. Síla každé synapse je proporčně vyjádřena tloušťkou červené linie. Po opakovaném průchodu potkana se modifikuje aktivita LTP CA3 > CA1 a tím se stává synaptický matrix asymetrický. (Mehta et al. 2000).

b) Při prvním průchodu trasy je CA1 place field pozitivně zakřivené (červená linie). Opakovaným průchodem trasy se vytvoří asymetrie modifikací LTP, CA1 place field se stává negativně zakřivené (modrá linie).

Dragoi a Buzsáki ve své studii objevili aktivní korelace u hipokampálních neuronů v překrývajících se place fields. Časová korelace mezi páry place cells byla větší, než se předpovídalo u modelu s jednotlivými nezávislými place cells, jejichž aktivace by byla řízena buď vnějším stimulatorem nebo specifickými hipokampálními buněčnými uskupeními. Toto

zjištění přiřazuje kritickou roli synaptickým interakcím a jejich přesnému načasování v jednotlivých uskupeních v místě reprezentace sekvence (Dragoi & Buzsáki 2006).

Context cells jsou hypotetické neurony navržené ve studiích od Levyho a Wallesteinera *et al.*, které svojí aktivitou mají být schopny propojit události. Tím se vytvoří spojení mezi jejich reprezentacemi a pořadím. Context cells by měly být buď přítomné předem nebo by mohly vznikat nezávisle na konkrétních událostech. Také je možné, že by mohly vzniknout spojením informací o událostech z časové periody (Eichenbaum 2013). Wallesteiner *et al.* ve svém modelu navrhuje, že konkrétní události jsou kódovány střídavou aktivitou neuronů, když se odehrávají, a tím se vytvářejí jednotlivé reprezentace těchto událostí. Tyto jednotlivé reprezentace jsou pak spojeny překrývající se prodlouženou aktivitou context cells, které vytvoří organizované pořadí těchto reprezentací (Wallenstein *et al.* 1998). Další studie, která se zabývala problematikou context cell poukázala na problém s kapacitou u takového modelu, a ze získaných dat navrhla způsob jak může být tento problém řešen. U hipokampálních neuronů (jako jsou place cells, head-direction cells v dorzálním presubiculu) a s nimi spojených částí (jako jsou neocortex spolu s thalamickými oblastmi) (McClelland *et al.* 1995) byl pozorován proces, který naznačoval, že jsou tyto neurony součástí už přednastavené sítě, která dokáže vygenerovat vnitřní reprezentaci dvoudimenzionálního prostoru (McNaughton 1994). V tomto prostoru hraje významnou roli ideotheze testovaného živočicha. Z toho vyplývá, že body zájmu jsou začleňovány do předem vzniklé struktury za pomoci asociativního učení. Tím vším by se podařilo maximalizovat paměťovou kapacitu autoasociativního paměťového systému (Knierim *et al.* 1996).

Z těchto studií nakonec vyplývá, že role context cells v organizaci událostí v čase by měla být schopna postupně vytvářet časový kontext, do kterého jsou jednotlivé vzpomínky ukládány v odpovídajícím časovém rámci. Koncept existence context cells se ukázal být vhodný, protože na rozdíl od "firing chain" je schopný vysvětlit fenomén rozlišování překrývajících se sekvencí dějů a předmětů. Firing chain tedy není schopen složit z řetězu identických událostí odlišné závěry. (Eichenbaum 2013)

4. Intervalové časování

4.1. Časování dlouhodobých a krátkodobých intervalů

Intervalové časování zahrnuje kognici a časovou percepci intervalů s délkou pohybující se v řádech sekund až minut. Poznatky z mnoha studií ukazují, že časová percepce není zprostředkována jedním konkrétním mechanismem, ale že se jedná o více mechanismů, které se dají rozlišit podle délky intervalů, za které jsou zodpovědné.

V časování intervalů s rozsahem reprezentace pohybující se v řádech mikrosekund hraje s největší pravděpodobností nejdůležitější roli existence interního dynamického propojení neuronových sítí. Rozlišování takto krátkých intervalů hraje roli například ve sluchu. (Buonomano & Laje 2011).

Další úroveň intervalového časování je interval v rozsahu od milisekund a sekund, kde je nejzajímavější přelom u 100 ms, protože se jedná o hranici, do které může LTP fungovat. Nad tuto hranici se musí uplatňovat jiné, komplikovanější mechanismy. Mezi dva základní modely, které byly navrženy, patří model vnitřních hodin a model State-dependent networks.

Zpočátku byl dominantní model vnitřních hodin založený na aktivitě neuronů, která se pohybuje kolem určité fixní hodnoty, a tím poskytuje lineární měřítko pro ostatní funkce (Gibbon 1977). Nicméně se nepodařilo najít mechanismus, který by umožnil počítání těchto lineárních oscilací. Toto zjištění iniciovalo opouštění mechanismu pro vnitřní hodiny a proto byly navrhovány jiné mechanismy, jako je např. detekce koincidence aktivity mezi velkým počtem oscilací s různou frekvencí (Buhusi & Meck 2005). I přesto jsou stále nad tímto modelem četné neshody a není jasné, zda se jedná o správný mechanismus. (Buonomano 2007)

Model State-dependent networks nabízí vysvětlení, že místo vnitřních hodin se určování časových intervalů provádí změnami stavů neuronové sítě. Určování časových intervalů se zřejmě provádí tak, že síť neuronů dokáže určit čas za pomoci velkého množství časově závislých nervových vlastností (Karmarkar, U.R. & Buonomano 2007).

Jako nejvýznamnějším mechanismem v časování dlouhých intervalů jsou cirkadiální biorytmy, které reprezentují intervaly v přibližném rozsahu jednoho dne. Mechanismus, který zprostředkovává biorytmy je založen na bázi autoregulačních cyklů exprese genů. Exprese těchto genů je řízena hormonální a nervovou aktivitou řízenou zejména suprachiasmatickým jádrem (Buonomano 2007).

4.2. Sekvenční intervalové časování

Pro rámec této práce je z kódování krátkodobých intervalů nejzajímavější proces, kterým se vytvářejí časové sekvence. Tento proces byl popsán ve studiích o roli LTP a asociačních procesů při tvorbě sekvencí. U sekvencí jsou časové mezery mezi jednotlivými položkami delší než 100 ms. Uvedený mechanismus může hrát významnou roli v časové percepci na úrovni krátkodobých intervalů (Jensen & Lisman 2005). Podrobněji byla studie popsána výše. Přesto se musí popsání zjištění brát s rezervou, jelikož existují práce jako například od Mehta et al. (Mehta et al. 2002), které ukazují, že tento mechanismus může být zprostředkován odlišnými ději, než je vyrovnávací pracovní paměť (Jensen & Lisman 2005).

5. Časové strategie v behaviorálních úlohách

5.1. Úvod do problematiky

Na začátek je vhodné zdůraznit odlišnost zvířecích a lidských modelů, jelikož se na tyto dvě základní skupiny vztahují jak velmi výrazně jiné výkonnostní schopnosti, tak i jiná legislativa. Zvířata se používají jako subjekty k testování mnoha fenoménů jako jsou např.: efekty různých léčiv či procedur, kde by bylo nepřijatelné nebo eticky nevhodné užití lidských modelů. Také se provádí studie na zvířatech vedoucí jen k poznání daného živočicha či druhu. Lidské modely díky svým asociačním schopnostem a vědomím dovedou řešit laboratorní úlohy velice sofistikovaně, což může být velkým ztížením při vytváření těchto pokusů. Lidské i zvířecí subjekty si při studiu mohou osvojit různé druhy chování a strategií. Tyto časové strategie vznikají buď cíleně z pohledu výzkumníka nebo spontánně jako reakce subjektu na testovací proceduru.

5.2. Limitace úloh

Časové strategie mohou být významně ovlivněny danou úlohou nebo aparaturou. Jedním z hlavních faktorů, které ovlivňují výsledek experimentu je struktura prostředí ve kterém se testovaný subjekt ocitne. Např. pokud prostředí není pro zvíře přirozené, tak může dojít ke stavu, že zvíře nebude v dané úloze na nic reagovat (bude tzv. freeze).

5.3. Ukázky časových strategií v behaviorálních úlohách

Jedna ze základních studií, která se sledovala časové strategie byla provedena na lidech s cílem určit jejich schopnost určit čas bez časových indikátorů (slunce, hodinky atd.). Od lidí se vyžadovalo aby určili, kdy uplynula 1 hodina nebo kratší časový interval s velikostí 10-120 sekund. Výsledkem této studie bylo zjištění, že existuje korelace mezi schopností určit správně 1 hod interval a délkou jejich denního režimu, nicméně nepodařilo se prokázat výraznou korelaci mezi cirkadiálními cyklem a schopností časovat intervaly kratší než 1 hodina. To naznačuje, že intervaly od určité hodnoty už zřejmě nejsou relevantní pro cirkadiální systém (Aschoff 1985). Z toho se dá vyvodit, že hlavní časovou strategií pro

krátké intervaly je s největší pravděpodobností intervalové časování a zas naopak, pro dlouhé intervaly začínají hrát roli cirkadiální biorytmy.

Studie, která dobře ilustruje schopnost časových strategií potkanů je od Pizzo a Crystal. Zde zkoumali vliv časových mezer na schopnosti si obstarat jídlo za specifických časových podmínkách. Potkani měli za úkol získat potravu zmáčknutím jedné ze dvou páček. Po zmáčknutí potom dostali první porci potravy. Zmáčknutí páčky odměnilo potkany až po uplynutí 3,5 hodiny od začátku testu. Pro další porci museli vyčkat definovaný interval a potom znovu zmáčknout páčku. Při velké časové mezeře (3,5 h nebo 7 h) mezi podáváním porcí jídla si polovina potkanů osvojila mechanismus intervalového časování a druhá používala k určení času mačkání páčky cirkadiální biorytmy. Zkrácením přerušujících intervalů (na 0,75 h nebo 1,75 h) se u potkanů pokusili identifikovat hranice cirkadiálních biorytmů a intervalového časování v časoprostorové diskriminaci. Z jejich dat vychází, že studovaná zvířata byla schopna použít k určení správné doby pro zmáčknutí správné páčky v časovém rozmezí několika hodin i cirkadiální biorytmy. Zjištění je zajímavé zejména z důvodu, že cirkadiální biorytmy většinou hrají roli až v intervalech s rozsahem jednoho dne. Z výsledku je také patrné, že čím více se interval bude blížit 24 hodinám, tím bude časování cirkadiálními biorytmy přesnější. (Pizzo & Crystal 2006)

Závěr

Studium epizodické paměti přineslo významné informace o fungování mozku živočichů a člověka i přesto, že dodnes je mnoho otázek nezodpovězených. Za největší úspěchy v poslední době můžeme jmenovat objev place cells od John O'Keefa a objev grid cells od Edvard a May-Britt Moserových, kteří byli za svoje přínosy do neurovědy odměněni Nobelovou cenou za fyziologii a lékařství. Uvedené úspěchy ukazují, že studium epizodické paměti má velký význam a potenciál pro pochopení procesů, které se odehrávají v mozku.

Za nejvýznamnější zjištění poslední doby považují odhalení vzájemné propojenosti place cells a time cell, které ukázalo, že se s největší pravděpodobností jedná o jednu populaci hipokampálních neuronů. Tato populace je tedy zodpovědná za kódování jak prostorových, tak časových zážitků a tím vytváří časoprostorový kontext. Časoprostorový kontext slouží jako základní konstrukce, do které jsou zařazovány jednotlivé události, aby byly ve správném kontextu. I přes tento pokrok není stále tato otázka plně zodpovězená a k hlubokému porozumění dané problematiky bude potřeba velkého úsilí. Jako další cesta výzkumu v této otázce může být studium zdroje časové informace pro hipokampus nebo studium mechanismu vývoje časového kontextu, který pomáhá při rozlišování překrývajících se sekvencí.

Seznam citaci

- Agster, K.L., Fortin, N.J. & Eichenbaum, H., 2002. The hippocampus and disambiguation of overlapping sequences. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 22(13), s.5760–5768.
- Aristotle, On Memory and Reminiscence. *Classics in the History of Psychology*, s.1–6.
- Aschoff, J., 1985. Circadian temporal adaptation and the perception of time. *Human Neurobiology*, 4(1), s.41–52. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0167876089900718>.
- Blahna, K. et al., 2011. Inertial stimuli generated by arena rotation are important for acquisition of the active place avoidance task. *Behavioural Brain Research*, 216(1), s.207–213. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbr.2010.07.038>.
- Brown, T.I. et al., 2010. NIH Public Access. , 30(21), s.7414–7422.
- Buhusi, C. V & Meck, W.H., 2005. What makes us tick? Functional and neural mechanisms of interval timing. *Nature reviews. Neuroscience*, 6(10), s.755–765.
- Buonomano, D., 2007. The biology of time across different scales. *Nature chemical biology*, 3(10), s.594–7.
- Buonomano, D. V. & Laje, R., 2011. Population Clocks: Motor Timing with Neural Dynamics. *Space, Time and Number in the Brain*, 14(12), s.71–85.
- Compston, A., 2010. The hippocampus and the sense of smell. A review, by Alf Brodal. *Brain* 1947: 70; 179-222. *Brain : a journal of neurology*, 133(9), s.2509–2513.
- Dragoi, G. & Buzsáki, G., 2006. Temporal Encoding of Place Sequences by Hippocampal Cell Assemblies. *Neuron*, 50(1), s.145–157.
- Eichenbaum, H., 2013. Memory on time. *Trends in Cognitive Sciences*, 17(2), s.88. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2012.12.007>.
- Eichenbaum, H., Yonelinas, A.R. & Ranganath, C., 2007. The Medial Temporal Lobe and Recognition Memory. *Annual review of neuroscience*, 30, s.123–152.
- Ekstrom, A. & Bookheimer, S., 2007. Spatial and temporal episodic memory retrieval recruit dissociable functional networks in the human brain. *Learning & Memory*, 14, s.645–654. Available at: <http://learnmem.cshlp.org/content/14/10/645.short>.
- Fortin, N.J., Agster, K.L. & Eichenbaum, H.B., 2014. Events. , 5(5), s.458–462.
- Frank, L.M., Brown, E.N. & Wilson, M., 2000. Trajectory encoding in the hippocampus and entorhinal cortex. *Neuron*, 27(1), s.169–178.

- Gaillard, F., 2006. Hippocampus (brain). Available at: <http://www.piuchepuoi.it/sviluppo-personale/memoria-neurofisiologia-recupero-e-oblio/>.
- Gibbon, J., 1977. Scalar expectancy theory and Weber's law in animal timing. *Psychological Review*, 84(3), s.279–325. Available at: <http://content.apa.org/journals/rev/84/3/279>.
- Jensen, O. & Lisman, J.E., 2005. Hippocampal sequence-encoding driven by a cortical multi-item working memory buffer. *Trends in Neurosciences*, 28(2), s.67–72.
- Karmarkar, U.R. & Buonomano, D.V., 2007. Telling time in the absence of clocks. *Neuron*, 53(3), s.427–438.
- Knierim, J.J. et al., 1996. Deciphering the hippocampal polyglot: the hippocampus as a path integration system. *The Journal of experimental biology*, 199(Pt 1), s.173–185.
- Knutson, K.M., Wood, J.N. & Grafman, J., 2004. Brain activation in processing temporal sequence: An fMRI study. *NeuroImage*, 23(4), s.1299–1307.
- Kraus, B. et al., 2013. Hippocampal „Time Cells“: Time versus Path Integration. *Neuron*, 78(6), s.1090–1101. Available at: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2013.04.015>.
- Kumaran, D. & Maguire, E. a., 2006. The dynamics of hippocampal activation during encoding of overlapping sequences. *Neuron*, 49(4), s.617–629.
- Lehn, H. et al., 2009. A specific role of the human hippocampus in recall of temporal sequences. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 29(11), s.3475–3484.
- Macdonald, C.J. et al., 2012. NIH Public Access. , 71(4), s.737–749.
- Maguire, E. a, Frackowiak, R.S. & Frith, C.D., 1997. Recalling routes around london: activation of the right hippocampus in taxi drivers. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 17(18), s.7103–7110.
- Mayes, A.R. et al., 2001. MEMORY FOR SINGLE ITEMS , WORD PAIRS , AND TEMPORAL ORDER OF DIFFERENT KINDS IN A PATIENT WITH SELECTIVE HIPPOCAMPAL LESIONS. , 18(2), s.97–123.
- 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), s.419–457.
- McNaughton, M.A.W. and B.L., 1994. Reactivation of Hippocampal Ensemble Memories During Sleep. *Science*, 265(July), s.5–8.
- Mehta, M.R., Lee, a K. & Wilson, M. a, 2002. Role of experience and oscillations in transforming a rate code into a temporal code. *Nature*, 417(6890), s.741–746.

- Mehta, M.R., Quirk, M.C. & Wilson, M. a, 2000. Experience-dependent asymmetric shape of hippocampal receptive fields. *Neuron*, 25(3), s.707–715.
- O’Keefe, J. et al., 1998. Place cells, navigational accuracy, and the human hippocampus. *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences*, 353(1373), s.1333–1340.
- O’Keefe, J. & Dostrovsky, J., 1971. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*, 34(1), s.171–175.
- O’Keefe, J. and Nadel, L., 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map* Oxford Uni.,
- Pastalkova, E., 2008. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science*, 321(5894), s.1322–1327.
- Pizzo, M.J. & Crystal, J.D., 2006. The influence of temporal spacing on time-place discrimination. *Learning & behavior : a Psychonomic Society publication*, 34(2), s.131–143.
- Ross, R.S., Brown, T.I. & Stern, C.E., 2009. The retrieval of learned sequences engages the hippocampus: Evidence from fMRI. *Hippocampus*, 19(9), s.790–799.
- Scoville, W.B. & Milner, B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*, 20(1), s.11–21.
- Shapiro, M.L., Kennedy, P.J. & Ferbinteanu, J., 2006. Representing episodes in the mammalian brain. *Current Opinion in Neurobiology*, 16(6), s.701–709.
- Shimamura, a P., Janowsky, J.S. & Squire, L.R., 1990. Memory for the temporal order of events in patients with frontal lobe lesions and amnesic patients. *Neuropsychologia*, 28(8), s.803–813.
- Squire, L.R. & Zola, S.M., 1998. Episodic memory, semantic memory, and amnesia. *Hippocampus*, 8(3), s.205–11. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9662135>.
- Templer, V.L. & Hampton, R.R., 2013. Cognitive mechanisms of memory for order in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). *Hippocampus*, 23(3), s.193–201.
- Wallenstein, G. V., Eichenbaum, H. & Hasselmo, M.E., 1998. The hippocampus as an associator of discontiguous events. *Trends in Neurosciences*, 21(8), s.317–323.
- Wood, E.R. et al., 2000. Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*, 27(3), s.623–633.

6. Seznam zkratek

MTL	- medial temporal lobe	- mediální spánkový lalok
PFC	- prefrontal cortex	- prefrontální mozková kůra
H.M.	- Henry Gustav Molaison	- Henry Gustav Molaison
HF	- hippocampal formation	- hipokampální formace
fMRI	- functional magnetic resonance imaging	- funkční magnetická rezonance
PET	- positron emission tomography	- pozitronová emisní tomografie
LTD	- long term depression	- dlouhodobá deprese
LTP	- long term potentiation	- dlouhodobá potenciace