

ASOCIACE PAMĚŤOVÝCH STOP V NORMĚ I PATOLOGII U POTKANA

Š. Kápl^{1,2}, K. Ježek^{1,2}

¹ Biomedicínské centrum LF UK v Plzni, ² Ústav patologické fyziologie LF UK v Plzni

Schopnost generalizovat a vnímat existující souvislosti mezi přicházejícími podněty je zcela klíčová pro efektivní fungování jedince ve svém prostředí. Neméně klíčová je ale i schopnost mezi rozdílnými podněty, představami a zkušenostmi rozlišovat. Narušení uvedených procesů může stát v pozadí projevů mnohých psychických poruch, mezi něž patří například pozitivní symptomy schizofrenie v podobě bludných přesvědčení, paranoie a halucinací. Chceme proto navázat na předchozí výzkum segregace paměťových stop v mozku, konkrétně v hipokampu, a dáváme si za cíl porozumět adaptivním i patologickým formám procesu asociace dříve oddělených mentálních reprezentací. V této práci se zaměříme na shrnutí relevantní literatury a uvedení nových perspektiv výzkumu formování a reaktivace mentálních reprezentací.

Smysly poskytují jen torzo reality, mozaiku počitků, kterou teprve mozek interpretuje, dává jí smysl a hledá adekvátní reakce na ni. Vytvoření koherentní zkušenosti vyžaduje vnímání vzájemných vztahů rozličných znaků, které ji definují. Znaky mohou pocházet z různých modalit a jejich kombinace je v principu jedinečná a pro náš sensorický systém postrádá inherentního smyslu. Až kognitivní procesy zajišťované mozkiem odhalují souvislosti vnímaných znaků a asociují ty, jež k sobě logicky náleží.

Vzniklé interpretace reality, její mentální reprezentace, mohou být dále ukládány do paměti (zejména do její deklarativní složky). Mentální reprezentace jsou tím, co dává paměťovým stopám obsah, význam. Jsou soborem znaků a jejich souvislostí definujících nějaký koncept; mohou reprezentovat například objekt, událost, prostor, emoci i abstraktní ideu (3).

Mentální reprezentace mohou být dále aktualizovány o nové prvky na základě mnoha různých principů, například dle podobnosti percepční, kauzálních souvislostí nebo dokonce mohou být prvky asociovány zcela arbitrárně, jak se tomu děje v jazyce při přiřazení slova k významu (16, 45, 59). Dle některých modelů se reprezentace – koncepty – skládají z elementů vázaných na původní modalitu a z elementů tzv. supramodálních (4, 5). To jsou předpokládané prvky sémantické (potažmo neuronové) sítě, které již nejsou přímo spojeny s konkrétními smysly, ale jsou spojeny až se znaky zkušenosti, které již byly ze smyslů extrahovány a dále zpracovány. Jsou vysoce abstraktní a pomáhají do jediného funkčního celku (komplexní mentální reprezentace) integrovat klíčové znaky zkušenosti nebo různé dílčí koncepty.

Bez ohledu na to, zda realitu spíše odrážejí teorie akcentující modální, nebo naopak supramodální aspekty reprezentace, klíčovou vlastností deklarativní paměti je, že k vybavení takřka celé uložené stopy je dostačující aktivace pouze zlomku informací, z nichž se stopa skládá (18, 26, 43). Jako příklad lze uvést vnímání zjednodušených kreseb reálných objektů, jako jsou tváře či části těla. Jsou-li zachovány nejdůležitější koncepty definující prvky a jejich konfigurace, je objekt i přes značnou redukci informací správně rozpoznán, a dokonce můžeme sledovat příslušné fyziologické koreláty aktivace paměťové stopy (12, 14, 20).

Stimul spolehlivě vyvolávající aktivaci stopy pak může být zjednodušen i na jediný znak a nemusí zachovávat žádnou smyslovou podobnost se svou asociovanou mentální reprezentací. Takto arbitrární asociace vytvářejí podmínky pro užívání různých typů symbolů jako zástupců komplexnějších pojmů. Tito zástupci, symbolické tokeny, mohou usnadňovat operace s abstraktními pojmy, neboť se zdají snižovat kognitivní zátěž – mentální operace se provádí se symboly, nikoliv s jejich obsáhlými významy (60). Jak ukázal například výzkum Quian Quirogy a kolegů, vnímání nejen věrných fotografických vyobrazení konceptů a jejich zjednodušených kreseb, ale i symbolů (grafických i verbálních v podobě napsaného i vyřčeného jména), které jsou s příslušnými koncepty spojeny jen zvykem, zřejmě aktivují společné supramodální komponenty neuronových sítí (38, 39).

Pokud se dvěma objekty kognitivně operujeme, jako by oba reprezentovaly jedinou paměťovou stopu, mluvíme o jejich funkční ekvivalenci (60). Funkčně ekvivalentní objekty jsou vzájemně zaměnitelné, jelikož zastupují stejnou mentální reprezentaci a navzdory svým rozdílům jsou nositeli stejného významu. Zjednodušeným příkladem může být *match-to-sample* úloha (57). Představme si subjekt, který se naučí, že prezentace stimulu A vede k volbě stimulu B (a opačně); dále se naučí asociovat již známý stimul B s novým stimulem C. Bude-li subjekt schopen vyvodit, že stimul C má také vést k volbě stimulu A (a opačně), můžeme mluvit o funkční ekvivalenci stimulů A, B a C. Jinými slovy: v kognitivním zpracování je s nimi nakládáno jako se zaměnitelnými.

Tento fenomén, předpoklad symbolického myšlení a užívání jazyka, je široce rozšířeným a pozorovatelným nejen u lidí, ale i u non-humánních tvorů, což usnadňuje realizaci výzkumu asociace paměťových stop z neurofyziologické perspektivy (37, 56, 58). Jak uvidíme, užívání symbolů je ultimativním důkazem nelineární atraktorové dynamiky aktivace paměti.

Na nelinearitu aktivity neuronových sítí poukázal i Wills se svými spolupracovníky (55). Ti na příkladu postupné transformace jednoho prostředí v druhé ukazují, že jsou-li příslušné mentální reprezentace prostoru na sobě nezávislé (prostředí jsou vnímána jako mající různou identitu), vykazuje neuronová síť v hipokampu atraktorovou dynamiku. Atraktory jsou stavy, které má systém tendenci samovolně nabývat (10). Jinými slovy, změna aktivity sítě ze vzorce specifického pro jednu mentální reprezentaci na vzorec specifický pro druhou reprezentaci je náhlá a úplná; mezi vzorci jsou kvalitativní rozdíly v podobě odlišných aktivních subpopulací buněk. Tato kompletní záměna aktivity mezi dvěma vzorci je označována jako globální přemapování (obr. 1). K aktivaci nové mentální reprezentace dochází pouze v případech, že salience (neboli subjektivní významnost)

vnímaných znaků překročí určitou mez. Pokud by ale obě krajní prostředí byla v paměti subjektu reprezentována jako mající stejnou identitu, a to navzdory odlišnému vzhledu, pak by neuronová síť při změně aktivní paměťové stopy nevykazovala atraktorovou dynamiku a mezi vzorci aktivity pro tato prostředí by bylo možné rozeznat kontinuum (9, 10). Rozdíly mezi vzorci neurální aktivity pro tato prostředí by byly jen kvantitativního charakteru (stejná buněčná subpopulace s odlišnou frekvencí aktivity). To se označuje jako frekvenční přemapování (obr. 1).



Obr. 1 Obrázce zobrazují heat mapy aktivity (indikované světlou barvou) jediného neuronu ve dvou čtvercových prostředích definovaných různou konfigurací světél. Změna prostředí vede v závislosti na struktuře mentální reprezentace k různým typům přemapování. Horní obrazec zobrazuje dvě segregované mentální reprezentace dvou prostředí, jejichž střídání vede ke globálnímu přemapování – to se vyznačuje výraznou změnou prostorových koordinát, kde je buňka aktivní. Mezi mapami buněčné aktivity není pozitivní korelace. Dolní obrazec zobrazuje jedinou mentální reprezentaci (mapu), která se po změně vzhledu prostředí (stejná změna konfigurace světél jako v předchozím případě) kvalitativně nemění – pozorujeme proto frekvenční přemapování, během něhož koordináty aktivity zůstávají a mění se pouze míra neurální aktivace. Mapy buněčné aktivity i nadále pozitivně korelují.

Přirozená nelineární dynamika hipokampálního paměťového systému v zásadní míře ovlivňuje například to, zda si dokážeme vybavovat své životní vzpomínky ve fyziologických mezích. Co když je ale tato dynamika narušena? Mohly by četné psychické poruchy mít původ v poškození právě těchto mechanismů? Podle převažující mechanistické hypotézy, konkrétně Rollsova modelu, ano.

Rolls tvrdí, že hyperstabilní atraktory mohou vést například ke vzniku obsedantně kompulzivní poruchy či klinické deprese (41, 42). Naopak nestabilní, nebo také „mělké“, atraktory mohou mít za následek pozitivní i negativní symptomy schizofrenie (28, 41).

Schizofrenie je závažné a vleklé duševní onemocnění, které narušuje jedincovu osobnost i ukotvení v realitě. Objevují se jak poruchy myšlení (paralogické myšlení, bludy), vnímání (iluze, halucinace), chování (bizarní chování, nedostatek spontaneity), tak i poruchy emotivity (anhedonie).

Dle této hypotézy vybavené vzorce buněčné aktivity neuronové sítě (např. mentální reprezentace) přestávají být stabilní, v důsledku čehož síť snadno v rychlém sledu střídá vzorec aktivace různých neuronových populací. Kromě nestrukturované aktivace neurálních reprezentací (korelátů vzpomínek, představ apod.) navíc patrně dochází k jejich patologickému splývání. Mezi mělkými, nestabilními paměťovými stopami se pak stírá vzájemná hranice a klesá stupeň jejich segregace (28). Konzistentní s tímto modelem jsou např. poznatky o roli dopaminu, tradičně spojovaného se vznikem schizofrenie, v kognitivních procesech generalizace a přiřazení salience (6, 22, 24).

Popsaný proces má za následek vznik bizarních asociací, které se manifestují například ve formě paranoidních a dalších bludných přesvědčení. Tento teoretický pohled na patofyziologii schizofrenie na úrovni neuronových sítí však dosud nebyl uspokojivě testován. Jeho experimentální průkaz by měl nedocenitelný dopad na naše chápání neurálního mechanismu symptomatologie schizofrenie s perspektivou nalézt adekvátní účinnou léčbu.

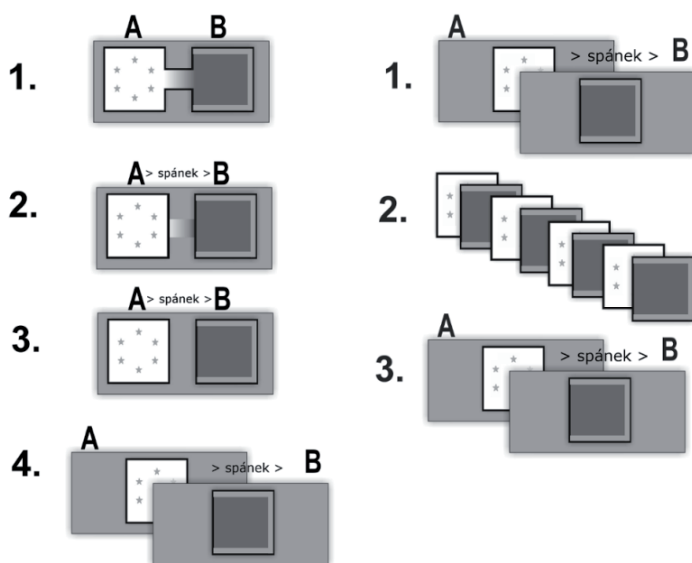
Proto se v právě začínajícím výzkumu zaměříme na neurofyziologické aspekty procesu sociace až splývání dříve nezávislých mentálních reprezentací, a to zejména v kontextu destabilizovaných neuronových sítí u simulovaných psychotických atak.

Jako vhodné místo ke studiu stability mentálních reprezentací se jeví hipokampus. Hipokampální systém je zcela zásadní strukturou pro kódování, uchovávání a vybavování komplexních paměťových stop. Podílí se na rozmanitých kognitivních funkcích, a to například na formování i uchovávání epizodické a sémantické paměti, tedy vzpomínek i znalostí (48, 52). Dále hraje roli v utváření multimodálních arbitrárních asociací nezbytných pro pojmové myšlení i zprostředkovává mentální simulace, čímž hraje vedle frontálních korových struktur významnou roli v prospektivním myšlení (7, 19, 32, 47). Zóny CA3 a CA1 hipokampu proper se v kooperaci s dalšími strukturami (zejména s gyrem dentatem a entorhinální kůrou) zásadně podílejí na procesech segregace mentálních reprezentací (*pattern separation*) a aktivace kompletní paměťové stopy i na základě vnímání jen jejího fragmentu (*pattern completion*), tedy procesech v psychóze značně narušených (15, 43, 51).

Populace hipokampálních neuronů jsou schopny kódovat rozmanité aspekty zkušenosti: prostor, čas, kontext událostí i jejich obsah (36, 52). Metodickým základem našeho přístupu je registrace a analýza aktivity pozičních pyramidových neuronů (*place cells*, neurony místa) hipokampu. Jedinečná aktivita každého pozičního neuronu odvisí od zpracovávání jen určitého aspektu aktivní paměťové stopy. V případě mentální reprezentace prostoru tak může být aktivita poziční buňky lokalizována jen do určitého segmentu aktuálního prostředí. Tato omezená oblast se označuje jako *firing field* buňky a nabývá rozličných velikostí, tvarů i dalších vlastností. V každém poznaném prostředí tvoří populace hipokampálních buněk unikátní vzorec aktivity (21), takzvanou hipokampovou reprezentaci prostoru, která je považována za substrát prostorové paměti a orientace.

Autoasociativní architektura hipokampové CA3 sítě umožňuje rychlé posílení vzájemných synapsí současně aktivních neuronů na podkladě vjemu nového prostředí, a tím formování nové hipokampové mapy (43). Procesy zajišťované hipokampem, včetně role v zápisu a vybavování epizodické paměti, vyžadují vzájemnou asociaci vzorců aktivity reflektujících více dimenzí prožitku současně (jako třeba dimenze faktu, místa a času; 8, 53). Vzhledem k tomu, že kolaterální spojení mezi hipokampovými pyramidovými buňkami jsou zakončena synapsi Hebbova typu, paralelnost buněčné aktivity či velmi těsná časová blízkost jsou klíčové pro vznik posíleného spojení (indukcí LTP – neboli dlouhodobé potenciace – synaptické odpovědi; 11, 29).

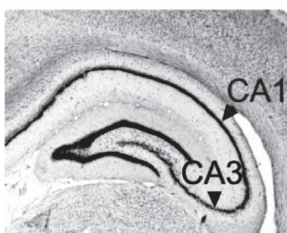
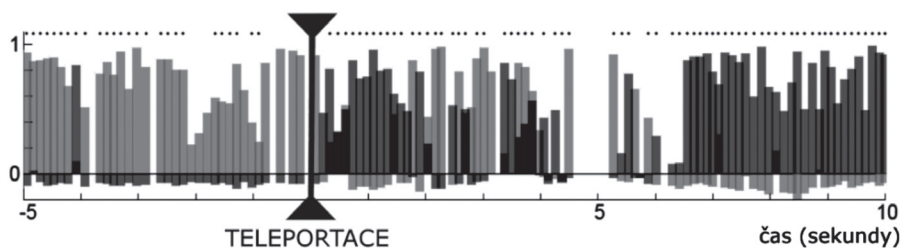
Tento mechanismus zajišťuje jednak možnost asociovat související (a tedy současně přicházející) vstupní informace, jednak naopak udržovat oddělené vzorce aktivity, které časově vázané nejsou. Tomuto mechanismu patrně výraznou měrou přispívá i lokální rytmicita (theta oscilace), která periodickou inhibicí pyramidových neuronů (a tím i rekurentních vláken) znemožňuje, aby v síti byly aktivní skupiny buněk bez podpory související vstupní informace (21). Pro úspěšné formování asociativní LTP je nezbytné, aby na dendritický strom oba vstupy dorazily v intervalu ne delším než přibližně 120 ms



Obř. 2 Levý obrazec ukazuje 4 stádia tréningu: pohyb ve dvou arénách spojených koridorem, pohyb vždy v jedné z arén se zataraseným koridorem, pohyb střídavě v jedné z arén bez spojovacího koriduru, pohyb střídavě v jedné z arén umístěné do středu původní konfigurace. Obrazec pravý reprezentuje fáze experimentálního protokolu. Experiment začíná dvěma desetiminutovými fázemi v jednotlivých prostředích; následuje desetiminutová fáze doprovázená střídáním konfigurací světel charakterizujících jednotlivá prostředí – dochází k „virtuálním teleportacím“; nakonec subjekt prochází dalšími dvěma referenčními fázemi.

(tj. během jediného theta cyklu), ne-li během stejného gama cyklu. Za běžných okolností se tomu neděje, neboť nezávislé informace v tak krátkém časovém sledu do mozku reálně vstoupit nemohou. Procedura „virtuální teleportace“ popsaná v Ježek et al. (21) tuto situaci umožňuje modelovat in vivo.

Námi používaný teleportační protokol (obr. 2) pracuje se dvěma mentálními reprezentacemi prostoru, mezi nimiž by mělo docházet ke střídání (21). Samotné experimentální fázi předchází fáze tréninková. Mezi všemi fázemi subjekt (potkan) v klidu odpočívá mimo experimentální arénu. Během tréninku subjekt zprvu volně prochází mezi dvěma čtvercovými arénami (každá o délce 60 cm) propojenými koridorem 20 × 20 cm. Každá aréna reprezentuje jedno prostředí definované specifickou sestavou světel (např. světelný kruh na podlaze nebo světelné linie podél stěn). V nadcházejících fázích tréninku je koridor nejdříve zatarasěn a následně zcela odstraněn. V té době se pracuje s jedinou arénou umístěnou ve středu oblasti dříve okupované spojenými arénami a je možné volně střídát aktuálně užitě osvětlení definující jednotlivá prostředí. Samotná experimentální fáze je doprovázena registrací neuronální aktivity v CA3 a CA1 dorsálního hipokampu (obr. 3) a sestává z pěti desetiminutových sub-fází: ze dvou referenčních fází (potkan se volně pohybuje postupně v jednom a následně v druhém prostředí), z teleportační fáze a z dalších dvou referenčních fází (potkan se opět volně pohybuje postupně v obou prostředích).



Obr. 3 Obrázek horní ukazuje vývoj vzorce aktivity hipokampální neuronové sítě bezprostředně před a po teleportaci. Světlejší a tmavší sloupce reprezentují aktuální korelaci populační aktivity s jednotlivými vzorci aktivity charakteristickými pro jedno nebo pro druhé prostředí. Nejtmavší sloupce jsou kombinované theta cykly, během nichž síť vykazovala oba vzorce aktivity. Před teleportací pozorujeme období stability, po teleportaci rychlé střídání právě aktivní reprezentace (včetně smíšených vzorců) a následně se aktivita neuronální sítě stabilizuje na vzorci odpovídajícím právě prezentovanému prostředí. Obrázek dolní ukazuje zóny hipokampu CA1 a CA3, kam jsou umístěvány elektrody pro akvizici dat.

Během teleportační fáze je potkan ve 40- až 60sekundových intervalech „teleportován“ mezi oběma prostředím – jsou přepínány konfigurace osvětlení definující jedno nebo druhé prostředí.

Při „virtuální teleportaci“ subjektu z jednoho prostředí do druhého nastává často období nestability hipokampální neuronové sítě. Nově aktivovaná reprezentace prostoru se po dobu několika sekund střídá s paměťovou stopou předchozí – můžeme pozorovat *flickering* (problíkávání, vizte obr. 3) mezi novou a starou reprezentací (21).

Během této nestability se nesouvisející mentální reprezentace dostávají do výrazné časové proximity, ke které by za normálních podmínek nemohlo dojít, neboť konkurenční vzorce aktivity kódují fyzická místa cca 90 cm vzdálená. Časový rámec exprese obou vzorců se za těchto okolností dostává na úroveň jediného theta cyklu, neboť kromě exprese původních reprezentací v čisté formě napříč sousedními theta cykly byly popsány i stavy současné exprese obou paměťových stavů. Zatímco v původně užitě populační korelační analýze jejich počet není vysoký a potvrzuje atraktorovou populační dynamiku CA3 sítě, metody individuálního indexování buněk pro příslušnost k jednomu či druhému paměťovému vzorci ukazují, že k překryvu mezi oběma nesouvisejícími stavy po teleportaci dochází častěji, než bylo dosud patrné.

Narážíme zde tedy na dosud neprozkoumaný fenomén současné aktivace dvou paměťových stavů během velmi krátkého časového okna, který umožňuje jejich vzájemnou asociaci dle hebbovských zákonů. Tato koaktivace fyziologicky může vést ke splývání dříve nesouvisejících paměťových stop do jedné (2, 17, 40).

Naše předběžné výsledky ukazují, že aktivace dvou reprezentací v časové blízkosti skutečně vede k jejich zdánlivému sblížení (23). Analýza proběhla srovnáním korelací vzorců buněčných aktivit pro jednotlivá prostředí před teleportační fází a po ní. Výsledkem korelace populační aktivity zaznamenávané po celou dobu trvání seance v obou prostředích byl nárůst podobnosti mezi oběma reprezentacemi. Následná analýza populačních vektorů ve vysokém časovém rozlišení ukázala, že počet *flickerů* (rychlých střídání původní a nové reprezentace) v zóně CA3 hipokampu významně narostl v seancích následujících po fázi teleportační. Když jsme detekované *flickery* z nahrávky odfiltrovali za účelem posouzení míry, do jaké se podílejí na zvýšení podobnosti obou paměťových kódů, zmíněný efekt téměř úplně vymizel. Dá se tedy předběžně spekulovat, že interpretací s největším potenciálem vysvětlit tato data je dlouhodobá destabilizace neurální sítě. Otázkou pro další výzkum tedy zůstává, zda se veškerá pozorovaná narůstající podobnost mezi vzorci neurální aktivity dá vysvětlit jako prostý vedlejší efekt destabilizace neuronové sítě. Tedy jen jako zdánlivá podobnost vzniklá aktivací obou krajních vzorců v rámci nejkratších časových úseků, na jaké jsme data při analýze dělili.

Za fyziologických podmínek tedy oba stavy nepodléhají rychlému kolapsu – ukazuje se, že i po několika desítkách „teleportací“ si CA3 hipokampové mapy v zásadě zachovávají vzájemnou separaci. Zároveň jsou ale patrné známky, že dochází k dynamickým změnám v chování neuronové sítě, které mohou vést k postupnému zvyšování vzájemné provázanosti obou paměťových kódů. Ač to současné výsledky přímo neimplikují, nelze s jistotou vyloučit, že by tato dočasná destabilizace nevytvářela podmínky pro propojení až splývání neurálních subpopulací a v delším časovém horizontu nevedla k postupnému

vytvoření jediného společného vzorce aktivity pro obě prostředí. Medicínsky relevantní otázkou je, jak je tento efekt vyjádřen u modelů psychózy, které by dle Rollsova přístupu měly vykazovat primárně zvýšenou destabilizaci atraktorové dynamiky sítě, a tedy usnadnit splývání mentálních reprezentací.

Je totiž možné, že farmakologická simulace psychotické ataky navodí svým primárním efektem destabilizaci atraktorové sítě a v kombinaci s výše zmíněným i usnadní splývání arbitrárně spojených mentálních reprezentací Právě, jak předpokládá Rollsovův model. K zodpovězení této otázky by mohlo pomoci využití halucinogenů, non-kompetitivních antagonistů N-Methyl-D-aspartát (NMDA) receptorů, jako jsou Fencyclidin (PCP) a Dizocilpin (MK-801). Tyto látky jsou běžně používány v animálních modelech schizofrenie a dokážou vyvolat její negativní i pozitivní symptomy (1, 46, 49). U potkanů vyvolávají zejména hyperaktivitu, snižují tendenci k sociálnímu chování, ovlivňují učení a narušují schopnost přesouvání pozornostních setů (13, 30, 31, 44, 46, 54). Výsledkem je pak narušení prostorové orientace a elektrofyziologické aktivity hipokampálního paměťového systému kvůli snížené aktivitě inhibičních interneuronů, oslabování theta rytmu a rozšiřování oblasti aktivity pyramidových buněk s charakterem *place cells* (30, 35). To je konzistentní s ověřovanou domněnkou o poruše atraktorů, o snižování jejich hloubky, o nejasném ohraničení paměťových stop a o vzniku podmínek pro až patologické asociace mezi mentálními reprezentacemi.

Ve shodě s touto hypotézou jsme ve svých pilotních datech skutečně pozorovali tendenci k *flickerování* zvláště v případě modelu schizofrenie. Pokusnými subjekty byli potkani Long-Evans po subchronické aplikaci MK-801 (0,2 mg/kg, rozpuštěn v 0,9% NaCl) a vystavení virtuálním teleportacím. Třebaže období post-teleportační nestability trvalo u kontrolních zvířat dobu v řádu vteřin, u zvířat po aplikaci MK-801 nestabilita aktivity sítě pokračovala i po desítkách vteřin. Tyto výsledky by mohly implikovat správnost předpokladu destabilizace atraktorové dynamiky v psychóze.

Zůstává nezodpovězeno, jakou dynamiku a jakou konkrétní finální podobu by mohlo mít splývání neurálních kódů. Byly by při aktivaci jedné z asociovaných reprezentací rekrutovány buňky z obou původních subpopulací? Je koaktivita obou reprezentací v rámci jediného theta cyklu podmínkou vytvoření asociace? Dojde splnutím mentálních reprezentací k vytvoření vzorce aktivity na pomezí vzorců původních? Vznikne jediná mapa aktivity sítě kombinující obě mapy předchozí, v níž budou buňky aktivní v obou původně reprezentovaných segmentech? Bude se aktivita vázaná na jednotlivá prostředí stávat podobnější aktivitě dříve charakterizující jen jednu z originálních reprezentací? Nebo snad dojde k vytvoření zcela nového vzorce aktivity neuronální sítě? Dokáže destabilizovaná neurální síť vůbec vytvořit vzájemně nezávislé mentální reprezentace, respektive jejich fyziologické koreláty? Projeví se funkční ekvivalence mezi reprezentacemi nejen na fyziologické úrovni, ale i behaviorálně? Tyto otázky zůstávají zcela otevřeny.

Pokud se dále zaměříme na samotný proces asociace, vyvstávají další otázky o podstatě procesů vedoucích k těmto hypotetizovaným projevům. Zvláštní pozornost zaslouží změny v chování jednotlivých buněk kódujících dané reprezentace. Významným předpokladem je, že záměna mezi aktivací asociovaných paměťových stop proběhne formou frekvenčního přemapování (tedy změnou míry aktivity stejných buněk), na rozdíl od záměny v případě

oddělených stop, kterou by mělo provázet přemapování globální (tedy dojde k aktivaci odlišné subpopulace buněk). Lze odhadovat, že poziciční buňky budou s rostoucí propojeností reprezentací vykazovat také rostoucí aktivitu v segmentech prostředí, kde by jinak vysílaly akční potenciály při aktivní mentální reprezentaci alternativní.

Víme, že podoba *firing fields* (oblasti aktivity) pozicičních buněk je značně flexibilní a je závislá nejen na aktuálním prostorovém kontextu, ale také na právě plněné úloze a předchozím učení (25, 34, 50). Ač se od *firing fields* obecně očekává tvarová symetrie, může dlouhodobý trénink skrze hebbovské učení vést k jejich deformaci i dřívější aktivaci buněk, jejichž činnost obvykle přímo navazuje na aktivitu buněk jiných (33). To by mohlo v našem případě vést k topografickému rozšiřování *firing fields* i do segmentů dříve spojovaných jen s alternativní, nyní asociovanou, reprezentací.

Abychom ale mohli popsat chování populace pozicičních neuronů při splývání mentálních reprezentací, musíme vědět, zda se obdobným způsobem mění aktivita všech zúčastněných buněk, anebo se proces její změny výrazně liší mezi jednotlivými buňkami. V takovém případě by potenciální splývání vykazovaly jen některé z buněk, které tyto reprezentace v hipokampu kódují. Nevíme ani, zda se nestabilita projevuje více v segmentech prostředí, v nichž dříve k teleportacím skutečně došlo.

Zcela také chybí informace o tom, jaké relevantní kognitivní procesy výše popsaná nestabilita reflektuje. Třebaže během teleportací a v době těsně po ní následující může nestabilita indikovat soupeření mentálních reprezentací z důvodu inkongruentního smyslového vstupu (teleportace vnáší do potkaního mozku nesoulad mezi očekávaným a reálným prostředím), dlouhodobá nestabilita sítě by mohla odrážet zcela jiné procesy. Stejně tak, jako může aktivita *place cells* poukazovat na mentální simulace, prospektivní myšlení a reflektovat prostorový kontext plánované další činnosti, tak by období zdánlivé nestability mohla odrážet vybavování kontextu právě aktivní reprezentace (27). A tímto kontextem by byla asociovaná alternativní reprezentace prostoru. Rozpomínání na související koncept by dále posilovalo spojení mezi stopami a přispívalo k jejich splývání.

SOUHRN

Experimentální přístup virtuálních teleportací za aplikace MK-801, non-kompetitivního antagonisty NMDA receptorů, popsany v této práci má potenciál přinést nejen kritické důkazy o platnosti či neplatnosti Rollsova modelu atraktorového původu schizofrenie a dalších duševních poruch, o dynamice bludného vnímání spójitostí, ale též přinést jedinečný náhled do formování adaptivních asociací mezi různými mentálními reprezentacemi. Můžeme studovat neurofyziologické koreláty funkční ekvivalence mezi stimuly a vznik arbitrárních spojení, základních kamenů symbolických systémů včetně jazyka. Dosavadní předběžné výsledky jsou konzistentní s Rollsovou hypotézou a ukazují na destabilizaci aktivity neuronové sítě. V této práci podrobněji diskutujeme souvislosti tohoto jevu a možnou dynamiku neuronové sítě při asociaci až splývání paměťových stop.

Association of memory traces in norm and pathology in rats

SUMMARY

Experimental paradigm of virtual teleportations with applied non-competitive NMDA receptor antagonist MK-801, as described in this work, has a potential to bring not only crucial evidence for or against validity of Rolls' model of attractor nature of chizophrenia and other mental disorders, but also to bring information about dynamics of delusional perception of relations and a unique insight into formation of adaptive associations between various mental representations. We are able to study neurophysiological correlates of functional equivalence between stimuli and to study creation of arbitrary associations, the cornerstones of symbolic systems like language. Present preliminary data are consistent with Rolls' hypothesis and demonstrate a destabilisation of neuronal network activity. In this work, we discuss the context of this phenomenon in detail as well as possible neuronal network dynamics during association or even fusion of memory traces.

PODĚKOVÁNÍ

Tato práce byla podpořena granty GAČR 15-20008S, SVV 260 394, NPU I LO1503 České republiky a Karlovy univerzity a Grantovou agenturou Univerzity Karlovy (projekt č. 1372217).

LITERATURA

1. Andine P., Widermark N., Axelsson R. et al.: Characterization of MK-801-induced behavior as a putative rat model of psychosis. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 290, 1999: 1393–1408. – 2. Axmacher N., Mormann F., Fernandez G. E. et al.: Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res. Rev.* 52, 2006: 170–182. – 3. Barsalou L. W.: Grounded cognition. *Annu. Rev. Psychol.* 59, 2008: 617–645. – 4. Barsalou L. W., Kyle Simmons W., Barbey A. K. et al.: Grounding conceptual knowledge in modality-specific systems. *Trends Cogn. Sci.* 7, 2003: 84–91. – 5. Bowers J. S.: On the biological plausibility of grandmother cells: implications for neural network theories in psychology and neuroscience. *Psychol. Rev.* 116, 2009: 220–251. – 6. Brisch R., Saniotis A., Wolf R. et al.: The role of dopamine in schizophrenia from a neurobiological and evolutionary perspective: old fashioned, but still in vogue. *Front. Psychiatry* 5, 2014: 47. – 7. Buckner R. L.: The role of the hippocampus in prediction and imagination. *Annu. Rev. Psychol.* 61, 2010: 27–48, C 1–8. – 8. Clayton N. S., Dickinson A.: Episodic-like memory during cache recovery by scrub jays. *Nature* 395, 1998: 272–274. – 9. Colgin L. L., Leutgeb S., Jezek K. et al.: Attractor-map versus autoassociation based attractor dynamics in the hippocampal network. *J. Neurophysiol.* 104, 2010: 35–50. – 10. Daelli V., Treves A.: Neural attractor dynamics in object recognition. *Exp. Brain Res.* 203, 2010: 241–248. – 11. Debanne D., Gahwiler B. H., Thompson S. M.: Long-term synaptic plasticity between pairs of individual CA3 pyramidal cells in rat hippocampal slice cultures. *J. Physiol* 507 (Pt 1), 1998: 237–247. – 12. Desimone R., Albright T. D., Gross C. G. et al.: Stimulus-selective properties of inferior temporal neurons in the macaque. *J. Neurosci.* 4, 1984: 2051–2062. – 13. Egerton A., Reid L., McKerchar C. E. et al.: Impairment in perceptual attentional set-shifting following PCP administration: a rodent model of set-shifting deficits in schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 179, 2005: 77–84. – 14. Gross C. G.: Single neuron studies of inferior temporal cortex. *Neuropsychologia* 46, 2008: 841–852. – 15. Guzowski J. F., Knierim J. J., Moser E. I.: Ensemble

dynamics of hippocampal regions CA3 and CA1. *Neuron* 44, 2004: 581–584. – 16. Hiraga M. K.: Diagrams and metaphors: Iconic aspects in language. *Journal of pragmatics* 22, 1994: 5–21. – 17. Huerta P. T., Lisman J. E.: Bidirectional synaptic plasticity induced by a single burst during cholinergic theta oscillation in CA1 in vitro. *Neuron* 15, 1995: 1053–1063. – 18. Hunsaker M. R., Kesner R. P.: The operation of pattern separation and pattern completion processes associated with different attributes or domains of memory. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2013: 36–58. – 19. Chua E. F., Schacter D. L., Rand-Giovannetti E. et al.: Evidence for a specific role of the anterior hippocampal region in successful associative encoding. *Hippocampus* 17, 2007: 1071–1080. – 20. Ishai A., Ungerleider L. G., Martin A. et al.: The representation of objects in the human occipital and temporal cortex. *J. Cogn. Neurosci.* 12 Suppl 2, 2000: 35–51. – 21. Jezek K., Henriksen E. J., Treves A. et al.: Theta-paced flickering between place-cell maps in the hippocampus. *Nature* 478, 2011: 246–249. – 22. Kahnt T., Tobler P. N.: Dopamine regulates stimulus generalization in the human hippocampus. *Elife* 5, 2016: e12678. – 23. Kapl S., Zitricky F., Proskauer-Pena S. L. et al.: Fusion of distinct spatial representations in hippocampus. Poster session presented at the International Conference on Memory, Budapest, Hungary. 2016. – 24. Kapur S.: Psychosis as a state of aberrant salience: A framework linking biology, phenomenology, and pharmacology in schizophrenia. *Amer. J. Psychiat.* 160, 2003: 13–23. – 25. Kobayashi T., Nishijo H., Fukuda M. et al.: Task-dependent representations in rat hippocampal place neurons. *J. Neurophysiol.* 78, 1997: 597–613. – 26. Leutgeb J. K., Leutgeb S., Moser M. B. et al.: Pattern separation in the dentate gyrus and CA3 of the hippocampus. *Science* 315, 2007: 961–966. – 27. Lisman J., Redish A. D.: Prediction, sequences and the hippocampus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond B Biol. Sci.* 364, 2009: 1193–1201. – 28. Loh M., Rolls E. T., Deco G.: A dynamical systems hypothesis of schizophrenia. *PLoS Comput. Biol.* 3, 2007: e228. – 29. Magee J. C., Johnston D.: A synaptically controlled, associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 275, 1997: 209–213. – 30. Mandillo S., Rinaldi A., Oliverio A. et al.: Repeated administration of phencyclidine, amphetamine and MK-801 selectively impairs spatial learning in mice: a possible model of psychotomimetic drug-induced cognitive deficits. *Behav. Pharmacol.* 14, 2003: 533–544. – 31. Mattia A., Moreton J. E.: Electroencephalographic (EEG), EEG power spectra, and behavioral correlates in rats given phencyclidine. *Neuropharmacology* 25, 1986: 763–769. – 32. McCormick C., Moscovitch M., Protzner A. B. et al.: Hippocampal-neocortical networks differ during encoding and retrieval of relational memory: functional and effective connectivity analyses. *Neuropsychologia* 48, 2010: 3272–3281. – 33. Mehta M. R., Barnes C. A., McNaughton B. L.: Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc. Natl. Acad. Sci. U S A* 94, 1997: 8918–8921. – 34. Mehta M. R., Quirk M. C., Wilson M. A.: Experience-dependent asymmetric shape of hippocampal receptive fields. *Neuron* 25, 2000: 707–715. – 35. Mesbah-Oskui L., Georgiou J., Roder J. C.: Hippocampal place cell and inhibitory neuron activity in disrupted-in-schizophrenia-1 mutant mice: implications for working memory deficits. *NPJ Schizophr* 1, 2015: 15011. – 36. Miller J. F., Neufang M., Solway A. et al.: Neural activity in human hippocampal formation reveals the spatial context of retrieved memories. *Science* 342, 2013: 1111–1114. – 37. Nakagawa E.: Acquired equivalence of discriminative stimuli following two concurrent discrimination learning tasks as a function of overtraining in rats. *The Psychological Record* 49, 1999: 327–348. – 38. Quian Quiroga R., Kraskov A., Koch C. et al.: Explicit encoding of multimodal percepts by single neurons in the human brain. *Curr. Biol.* 19, 2009: 1308–1313. – 39. Quian Quiroga R., Reddy L., Kreiman G. et al.: Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435, 2005: 1102–1107. – 40. Ritter P., Born J., Brecht M. et al.: State-dependencies of learning across brain scales. *Front. Comput. Neurosci.* 9, 2015: 1. – 41. Rolls E. T.: Glutamate, obsessive-compulsive disorder, schizophrenia, and the stability of cortical attractor neuronal networks. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 100, 2012: 736–751. – 42. Rolls E. T.: A non-reward attractor theory of depression. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 68, 2016: 47–58. – 43. Rolls E. T.: Pattern separation, completion, and categorisation in the hippocampus and neocortex. *Neurobiol. Learn. Mem.* 129, 2016: 4–28. – 44. Rung J. P., Carlsson A., Ryden Markinhuhta K. et al.: (+)-MK-801 induced social withdrawal in rats; a model for negative symptoms of schizophrenia. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 29, 2005: 827–832. – 45. Sakai K., Miyashita Y.: Neural organization for the long-term memory of paired associates. *Nature* 354, 1991: 152–155. – 46. Sams-Dodd F.: Phencyclidine-induced stereotyped behaviour and social isolation in rats: a possible animal model of schizophrenia. *Behav. Pharmacol.* 7, 1996: 3–23. – 47. Spreng R. N., Mar R. A., Kim A. S.: The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 2009: 489–510. – 48. Squire L. R., Stark C. E., Clark R. E.: The medial temporal lobe. *Annu. Rev.*

Neurosci. 27, 2004: 279–306. – 49. Stuchlik A., Vales K.: Systemic administration of MK-801, a non-competitive NMDA-receptor antagonist, elicits a behavioural deficit of rats in the Active Allothetic Place Avoidance (AAPA) task irrespectively of their intact spatial pretraining. *Behav. Brain Res.* 159, 2005: 163–171. – 50. Takahashi S.: Hierarchical organization of context in the hippocampal episodic code. *Elife* 2, 2013: e00321. – 51. Tamminga C. A., Stan A. D., Wagner A. D.: The hippocampal formation in schizophrenia. *Am. J. Psychiatry* 167, 2010: 1178–1193. – 52. Tsien J. Z., Li M., Osan R., et al.: On initial Brain Activity Mapping of episodic and semantic memory code in the hippocampus. *Neurobiol. Learn. Mem.* 105, 2013: 200–210. – 53. Tulving E.: Episodic memory: from mind to brain. *Annu. Rev Psychol* 53, 2002: 1–25. – 54. Whishaw I. Q., Auer R. N.: Immediate and long-lasting effects of MK-801 on motor activity, spatial navigation in a swimming pool and EEG in the rat. *Psychopharmacology (Berl)* 98, 1989: 500–507. – 55. Wills T. J., Lever C., Cacucci F. et al.: Attractor dynamics in the hippocampal representation of the local environment. *Science* 308, 2005: 873–876 – 56. Zentall T. R., Clement T. S., Weaver J. E.: Symmetry training in pigeons can produce functional equivalences. *Psychon. Bull. Rev.* 10, 2003: 387–391. – 57. Zentall T. R., Galizio M., Critchfield T. S.: Categorization, concept learning, and behavior analysis: an introduction. *J. Exp. Anal. Behav.* 78, 2002: 237–248 – 58. Zentall T. R., Wasserman E. A., Urcuioli P. J.: Associative concept learning in animals. *J. Exp. Anal. Behav.* 101, 2014: 130–151. – 59. Zentall T. R., Wasserman E. A., Urcuioli P. J.: Associative concept learning in animals. *J. Exp. Anal. Behav.* 101, 2014: 130–151. – 60. Zentall, T. R., Wasserman, E. A., Lazareva, O. F. et al.: Concept learning in animals. *Comparative Cognition & Behavior Reviews.* 3, 2008: 13–45.

Adresa autora: Š. K., Alej Svobody 1655/76, 304 60 Plzeň