

1. Neurónové siete a nervový systém

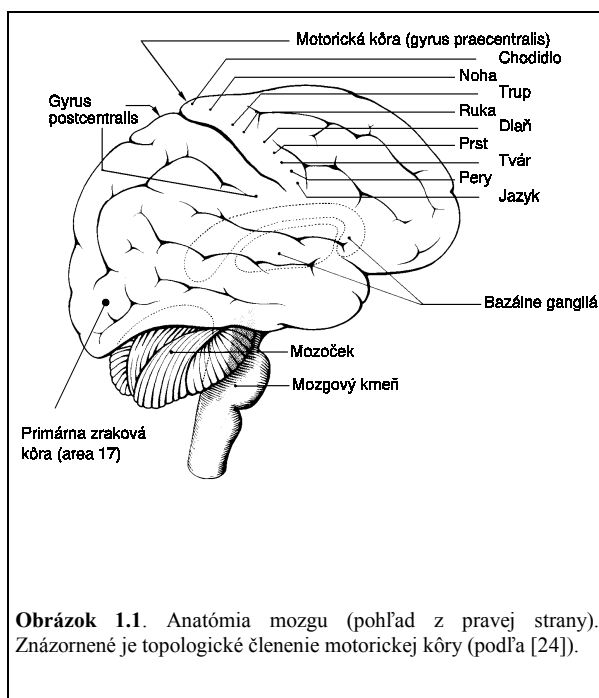
Teória neurónových sietí vychádza z neurofyziologických poznatkov. Snaží sa vysvetliť správanie sa na princípe spracovania informácií v nervových bunkách. Niekedy sa umelé neurónové siete označujú aj ako modely mozgu bez mysle (angl. *brain without mind*, Clark a spol. [5]), keďže sa snažia pochopiť nervový systém, ale nezaoberajú sa psychikou. Znalosti získané v oblasti výskumu umelých neurónových sietí majú veľký význam pre neurofyziológiu. Momentálne totiž nemáme k dispozícii experimentálne metodiky, ktoré by umožňovali sledovať aktivitu v prirodzených neurónových sieťach (existujú len metódy na sledovanie aktivity jednej, popr. niekoľkých nervových buniek súčasne). V oblasti spracovania informácií nervovým systémom sa preto k niektorým poznatkom možno dopracovať len myšlienkovým experimentom (napr. počítačovým modelom).

1.1 Anatómia nervového systému

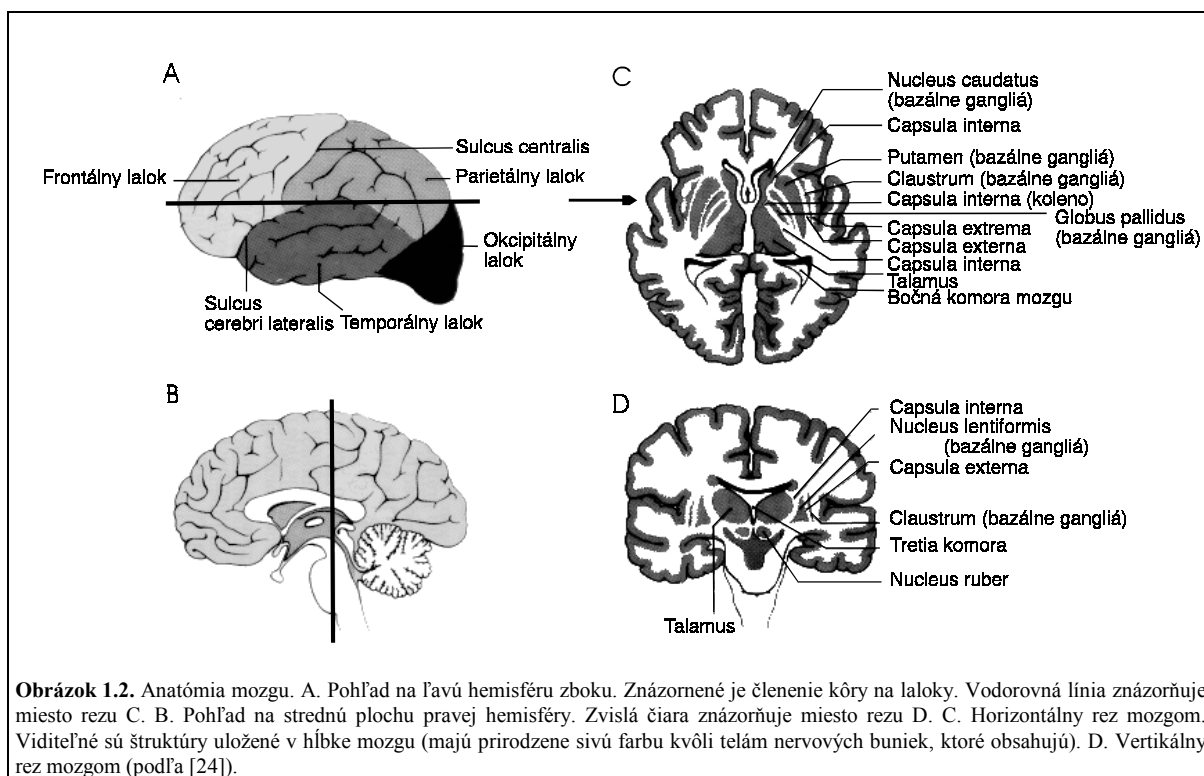
Nervový systém obsahuje obrovské množstvo buniek (len mozog ich obsahuje viac ako 100 miliárd). V princípe sa rozdeľuje na *centrálny nervový systém* (CNS, t.j. mozog a miecha) a *periférny nervový systém* (PNS, t.j. periférne nervy a zhluky nervových buniek, tzv. *gangliá*). Všetky informácie, ktoré CNS dostáva o svete naokolo, sa zakladajú na signáloch vznikajúcich v zmyslových (senzorických) bunkách. Tieto signály sa šíria do príslušných ústredí v CNS cestou oddelených (tzv. *aferečných*, *dostredivých*) nervových dráh. Podobne jediným spôsobom, ako môže organizmus cielene ovplyvňovať okolité prostredie, je cestou *eferentných* (odstredivých) dráh inervujúcich (riadiacich) svalstvo (aj reč je zabezpečovaná svalstvom). Svet, tak ako ho vnímame, je svet virtuálny, existujúci len v našej mysli vo forme nervových vzruchov. Nevidíme elektromagnetické vlnenie v istom rozsahu frekvencií (predstavujúcom adekvátny podnet pre oko), "vidíme" virtuálny svet vytvorený neurálnou aktivitou v zrakových centrách CNS (podrobnosti v [17]).

Miecha vykonáva elementárnu analýzu hmatových podnetov, vnímania teploty a bolesti. Ústredia pre tieto činnosti sa nachádzajú aj na vyšších úrovniach CNS. Okrem toho vykonáva reguláciu niektorých reflexných funkcií pohybového aparátu (*motorika*) a niektorých vegetatívnych reflexov. Obsahuje aferentné a eferentné dráhy. Najvyššou úrovňou miechy je *predĺžená miecha*, ktorá pokračuje štruktúrami nazývanými *Varolov most* a *mesencephalon*. Tieto tri štruktúry sa súborne označujú ako *mozgový kmeň* (obr. 1.1). Zaisťujú *vegetatívne funkcie* (t.j. vedomím priamo neovládané funkcie zabezpečujúce stabilitu vnútorného prostredia organizmu). Ide napr. o reguláciu srdcovej frekvencie, dýchania, kyslost' vnútorného prostredia, koncentrácie iónov v krvi, atď. Okrem toho mozgový kmeň zabezpečuje základnú analýzu sluchových, chuťových ako aj hmatových podnetov z oblasti tváre. Podobne riadi motoriku tváre. Je centrom niektorých reflexov (napr. zabezpečujúcich rovnováhu, pohyby očí, rozširovanie a zužovanie zreníc a pod.).

Mozoček hrá veľmi významnú úlohu pri modifikácii starých a učení nových pohybových stereotypov. Súčasne porovnáva vykonávaný pohyb s jeho plánom a prípadné odchýlky koriguje. *Mozog* sa skladá z dvoch polovic, tzv. *hemisfér*. Väčšina štruktúr patriacich k mozgu je zastúpená dvakrát, v oboch hemisférach (obr. 1.2). *Talamus* predstavuje veľmi zložitú štruktúru, ktorou prechádzajú takmer všetky aferentné dráhy. Ide o nahromadenie nervových buniek v centrálnych častiach mozgu; takéto zhluky sú typické tým, že na reze majú sivú farbu. Miesta, kde sa nenachádzajú telá nervových buniek, majú bielu farbu. Okolo talamu sa nachádza niekoľko zhlukov neurónov, ktoré sa súborne označujú ako *bazálne gangliá*. Hrajú dôležitú úlohu pri selekcii programu pre pohybový vzorec zvoleného pohybu. Pri ich poruchách vznikajú zložité poruchy motoriky (napr. Parkinsonova choroba). Emotívne podfarbené správanie ovplyvňuje systém skupín nervových buniek nazvaný *limbický systém*. Jeho jedna časť, tzv. *hippocampus*, má zrejme centrálnu úlohu vo fyziológii pamäti.



Obrázok 1.1. Anatómia mozgu (pohľad z pravej strany). Znáznomené je topologické členenie motorickej kôry (podľa [24]).



Obrázok 1.2. Anatómia mozgu. A. Pohľad na ľavú hemisféru z boku. Znáznomené je členenie kôry na laloky. Vodorovná línia znázorňuje miesto rezu C. B. Pohľad na strednú plochu pravej hemisféry. Zvislá čiara znázorňuje miesto rezu D. C. Horizontálny rez mozgom. Viditeľné sú štruktúry uložené v hĺbke mozgu (majú prirodzene sivú farbu kvôli telám nervových buniek, ktoré obsahujú). D. Vertikálny rez mozgom (podľa [24]).

Mozgová kôra zohrala v evolúcii človeka rozhodujúcu funkciu. Najväčší rozdiel medzi mozgom človeka a k nemu vývinovo najbližších opíc je práve v štruktúre mozgovej kôry. Je na povrchu rozdelená na vyvýšenia a brázdy medzi nimi (*gyrus* je označenie vyvýšenia a *sulcus* brázdy oddeľujúcej dve susedné vyvýšenia). V smere kolmom na povrch mozgu je kôra vzhľadom na nehomogénnu bunkovú štruktúru rozdelená na 6 vrstiev. Okrem toho ju Korbinian Brodmann podľa funkcie rozdelil v pozdĺžnom smere na tzv. *Brodmannove arey* (napr. primárne zrakové centrum reprezentuje area 17). V princípe sa na kôre nachádzajú oblasti zodpovedajúce analýze vstupu zo zmyslových orgánov, oblasti zodpovedné za riadenie motoriky a tzv. asociačné oblasti, kde sa zbierajú informácie z ostatných oblastí kôry. Vzhľadom na to, že väčšina aferentných aj eferentných dráh sa križi, sú v ľavej hemisfére reprezentované informácie z pravého zorného poľa, hmat z pravej polovice tela, motorika pravej polovice tela a pod. Pochopiteľne obe hemisféry nepracujú autonómne. Sú spojené

veľkým množstvom nervových dráh. Spojené sú korešpondujúce oblasti jednej hemisféry s korešpondujúcimi oblasťami druhej hemisféry a naopak. Štruktúra, kde tieto spojenia prebiehajú, sa nazýva *corpus callosum* (existujú aj iné spojenia medzi hemisférami, *corpus callosum* je najväčšie z nich).

Funkcia jednotlivých hemisfér je mierne odlišná. Dokázali to Roger Sperry a Michael Gazzaniga v sérii experimentov na pacientoch, ktorým boli z terapeutických dôvodov prerušené spojenia medzi hemisférami (pacienti po komisurotómii, "*split-brain*" pacienti; prvé poznatky boli získané v experimentoch na zvieratách [21], prehľad pozri v [9]). Zistilo sa, že v jednej hemisfére sú lokalizované funkcie súvisiace s rečou (tzv. *dominantná hemisféra*, zvyčajne ide o ľavú hemisféru). Okrem toho je dominantná hemisféra špecializovaná na racionálne spracovanie reality a je spojená s vedomím. Druhá hemisféra (*subdominantná*) je špecializovaná na vnímanie melódie, funkcie spojené s vnímaním estetiky, pomyselné manipulácie s objektmi v priestore a skôr celostné, holistické spracovanie reality. Vstup do subdominantnej hemisféry je u pacientov po komisurotómii neprístupný vedomiu. Napríklad čo existuje len v jej odpovedajúcej časti zorného poľa, si pacient neuvedomuje (pacient nevie, čo vidí; predpokladom je, že zrak fixuje jeden bod, v dôsledku čoho sa oči neobracajú smerom k prezentovanému objektu - tak sa zabezpečí, aby bol objekt premietnutý len na tú časť sietnice, ktorá predstavuje vstup subdominantnej hemisféry). Sperry, Gazzaniga a spolupracovníci ukázali, že ak je napr. obraz pilky krátko prezentovaný v ľavom zornom poli (teda premietnutý do pravej hemisféry) a pacient má dominantnú hemisféru ľavú, nevie povedať, čo videl. Ak má však nakresliť obrázok toho, čo videl, ľavou rukou (riadenou subdominantnou hemisférou) nakreslí pilku (hoci si neuvedomuje, čo kreslí).¹

Na tomto mieste je potrebné upozorniť, že u veľkej väčšiny vyšších psychických funkcií sú nervové mechanizmy zodpovedné za tieto funkcie úplne neznáme (podrobnosti pozri v [22]).

Aby sme si mohli priblížiť, aké funkcie musí nervový systém zabezpečiť, predstavme si, čo musí vykonať, keď chceme prejsť cez frekventovanú ulicu. Aby sme mohli stáť na dvoch končatinách s telom vzpriameným (a teda s ťažiskom vysoko od zeme, v pomerne labilnej polohe), musí nervový systém spracovať informáciu z vestibulárneho orgánu, registrujúceho vplyv gravitácie a zrýchlenie nášho tela v niektorom z troch na seba kolmých smeroch (vestibulárny orgán je uložený v blízkosti vnútorného ucha). Ten je komplikovanou neurónovou sieťou spojený s nervovými bunkami, stimulujúcimi kontrakcie istých svalov (tzv. posturálne, postojové svalstvo). Primeraná kontrakcia jednotlivých posturálnych svalov udržuje človeka vo vzpriamenej polohe. Ide však o stále sa meniaci proces, rozsah ich kontrakcie totiž závisí od konkrétnej situácie: na ako naklonenom, ako mäkkom a ako pohyblivom povrchu stojíme, odkiaľ a ako silno fúka vietor, čo nesieme v rukách a podobne. Naše oči sledujú ulicu, zatiaľ čo ich oslepuje letné slnko. Informácia o svetelnej intenzite sa tvorí už v oku, ďalej sa spracuje v aferentnej zrakovej dráhe a pomocou ústredí v mozgovom kmeni sa určí, aký má byť prierez zreničky. Jej ovplyvnenie sa deje cestou príslušných eferentných dráh. Zrenička sa potom ako clona na fotoaparáte pri silnom svetle zužuje. Tým zabezpečí primeranú svetelnú intenzitu na spracovanie obrazu sietnicou² (na tomto mechanizme sa zúčastňuje aj samotná sietnica). Iné centrá v mozgovom kmeni riadia natočenie očných gúľ tak, aby "pozerali" na ten istý bod (konvergencia). Tak sa môžu obrazy premietnuté na sietnice oboch očí zložiť v zrakovej kôre dohromady, čím na základe ich disparity (t.j. malého posunu medzi obrazom v pravom a ľavom oku) môže vzniknúť "hĺbka" obrazu (jeho trojdimenzionálnosť). Našu vzdialenosť od objektov v zornom poli odhaduje nervový systém aj porovnaním veľkosti obrazu so skúsenosťou (vyžaduje to analýzu celej situácie). Aby sme preorientovali svoj pohľad na iný objekt, je potrebné natočiť očné gule príslušným smerom a upraviť aj ich konvergenciu podľa vzdialenosti objektu od nás. Zrak má okrem toho schopnosť autonómne kompenzovať pohyby hlavy komplexom zložitých reflexov. Pasívne pohyby hlavou sú registrované vestibulárnym aparátom, ktorý potom ovplyvňuje centrá otáčajúce očné gule opačným smerom, ako sa pohybuje hlava. Podobne, ak sa pohybuje obraz dopadajúci na sietnicu (čo sa v našom prípade naozaj deje - autá sa pomerne veľkou rýchlosťou približujú a vzdďaľujú), očné gule tento pohyb dokážu kompenzovať. Reflexný oblúk je v tomto prípade ešte zložitejší. Zvyčajne nastávajú všetky tieto procesy súčasne, takže dochádza k ich komplexnej superpozícii. Naš sluch registruje hluk ulice. Je v ňom zvuk motora štartujúceho motocykla z blízkeho parkoviska, krik dieťaťa ťahajúceho mamu na opačnej strane cesty k hračkárstvu, brechot psa kdesi zďaleka, slová priateľky popisujúcej zážitky z práce a hluk motorov prechádzajúcich áut. Sluch vníma len jedno spektrum, vzniknuté zložením všetkých týchto zvukov. Napriek tomu vieme veľmi ľahko tieto zvuky odlíšiť, prisúdiť im miesto, odkiaľ prichádzajú, hlasitosť, výšku a farbu. Rozumieme tomu, čo naša priateľka hovorí, zvuky motorov nám pomáhajú odhadnúť, kedy možno prejsť cez cestu. Na to je potrebné, aby náš sluch vyhodnotil spektrum sluchového podnetu, intenzitné a časové charakteristiky (aj vzájomný vzťah týchto

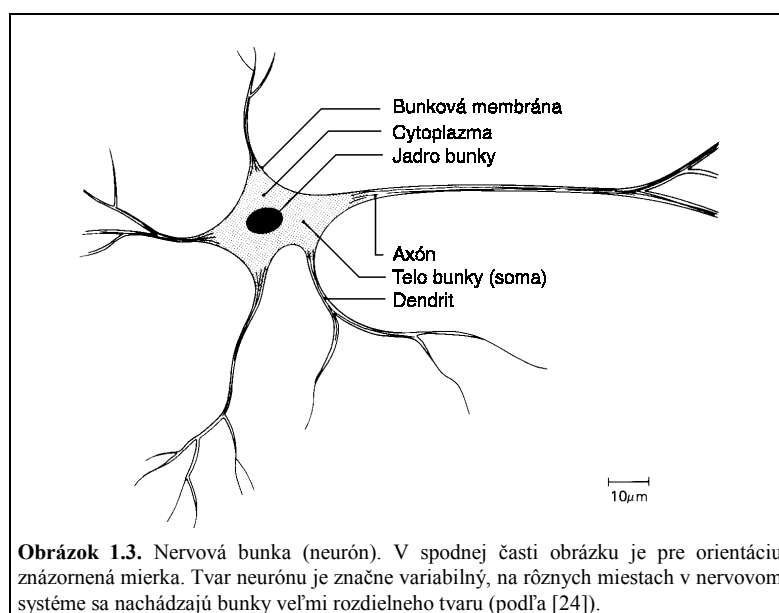
¹ Všetky popísané efekty predpokladajú dôslednú separáciu vstupu pre jednotlivé hemisféry. Za normálnych okolností má však pacient tendenciu zabezpečiť, aby vstupy boli do oboch hemisfér (pre zrak napr. otáča hlavou a očnými guľami). Takisto špecializácia hemisfér je skutočnosť čiastočne zjednodušená, v opísanej podobe prítomná len po komisurotómii. Za normálnych okolností sú hemisféry spojené a vytvárajú spolu jeden funkčný celok.

² Neprítomnosť tohto reflexu svedčí o ťažkom poškodení mozgu zasahujúcom až mozgový kmeň.

parametrov medzi jedným a druhým uchom). Tieto sa musia porovnať so zvukmi uloženými v pamäti. Nervový systém je súčasne nútený riadiť vnútorné prostredie organizmu - t.j. parametre ako teplota tela, krvný tlak, frekvencia srdca, dýchania, koncentrácia rôznych látok v krvi. Syntézou všetkých podnetov, ktoré pôsobia na naše zmysly, si vytvárame akýsi "vnútorný" obraz o premávke na ulici a vnímame aj slová priateľky. Vnímame zmeny veľkosti obrazu áut na našej sietnici, vnímame zmeny ich polohy, zmeny zvuku ich motorov. Situácia v druhom jazdnom smere zatiaľ zostáva v pamäti, dokonca sa podľa odhadu aktualizuje. V momente, keď vypočítame časovú medzeru na prechod ulicou, spustí náš nervový systém natrénovanú sekvenciu procesov v mieche, vedúcich veľmi komplikovaným spôsobom k chôdzi. Dochádza k aktivácii obrovského množstva motorických jednotiek (základných funkčných zložiek svalu) v rôznych svaloch v istej časovej sekvencii. Svaly umožňujúce opačné pohyby však musia relaxovať. Začatý pohyb zmení polohu ťažiska. To zas vedie k reflexnej zmene tonusu posturálneho svalstva. Naš pohyb musí byť pri odhade premávky vzatý do úvahy. Cielene presúvame ťažisko z jednej nohy na druhú, kráčame. Všetko toto v zlomkoch sekundy. Náhle zahliadneme rýchlo sa blížiacie červené auto. Prudko zastavíme. Bleskovo prebehne sekvencia kontrakcií svalov zabezpečujúca rýchle zastavenie aj udržanie rovnováhy. Všetky tieto procesy (a enormné množstvo ďalších) prebiehajú v našom organizme každý zlomok sekundy, a všetky sú ovládané nervovým systémom. Konštrukcia robota, vykonávajúceho tieto činnosti naraz (napriek skutočnosti, že k tomu nie je nevyhnutnou podmienkou existencia vedomia), zostáva v nedohľadne.

1.2 Neurón

Hlavnou funkciou nervového systému je riadiť organizmus. Podkladom tejto funkcie je schopnosť nervového systému spracovávať informácie. Informácie sa v nervovom systéme prenášajú vo forme zmien membránového potenciálu nervových buniek, **neurónov**.

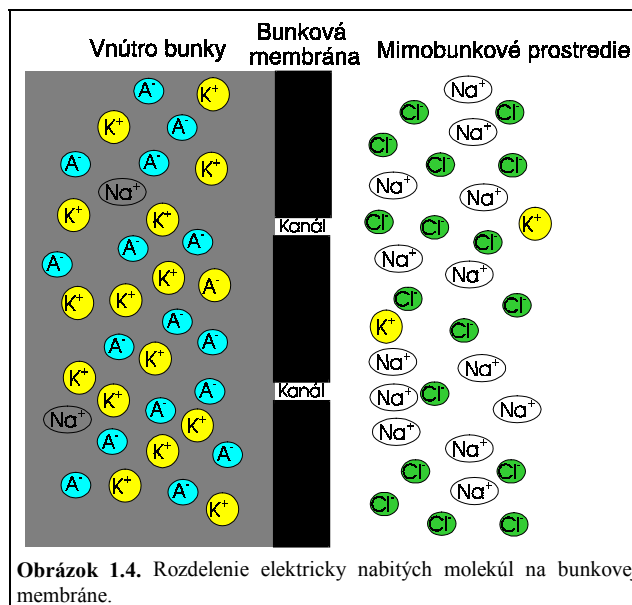


Neuróny (podobne ako iné bunky v organizme) sú ohraničené bunkovou membránou (obr. 1.3). Je tvorená fosfolipidovou dvojvrstvou. Ide o membránu polopriepustnú. Môžu cez ňu prechádzať niektoré molekuly s malou molekulovou hmotnosťou. Molekuly bielkovín za normálnych okolností membránu neprechádzajú. Medzi bunkou a jej okolím existuje elektrický gradient. Nie je spôsobený len molekulami bielkovín, ale aj preskupením iónov, ktoré v istom rozsahu dokážu prechádzať bunkovou membránou a vytvárajú rovnovážny stav medzi tokom do bunky a z bunky von. Vnútrovnútrné prostredie je typické vyššou koncentráciou draslíka, mimobunkové prostredie vyššou koncentráciou sodíka, kalcia a chloridov. V pokojových podmienkach je na vnútornej strane bunkovej membrány negatívny náboj (pokojový potenciál je okolo -90 mV, obr. 1.4).

Ióny prechádzajú cez membránu iónovými kanálmi, ktoré sú tvorené molekulami bielkovín. Medzi niekoľkými takýmito molekulami zapadajúcimi do seba (podobne ako tehličky v skladačke Lego; hovoríme o tzv. podjednotkách kanála) vznikajú otvory, cez ktoré prechádzajú ióny a molekuly vody z medzibunkového prostredia do bunky a opačne. Vzhľadom na to, že spomínané ióny majú rôznu veľkosť, elektrický náboj a pod.,

je zvyčajne iónový kanál špecifický pre niektorý ión (hovoríme o kanáloch sodíkových, draslíkových, kalciových a chloridových). V princípe možno iónové kanály rozdeliť na 4 podtypy:

- "leakage" kanály (za normálnych okolností otvorené kanály, cez ktoré aj v pokojových podmienkach prechádzajú ióny v závislosti od koncentračného a elektrického gradientu);
- *napätím ovládané* kanály (angl. *voltage-operated* alebo nazývané aj *voltage-gated*, otvárajúce sa pri istej hodnote membránového potenciálu). Majú rozhodujúcu funkciu pri šírení zmien elektrického potenciálu pozdĺž bunkovej membrány;
- *receptorom ovládané* kanály (angl. *receptor-operated*, otvárajúce sa pri naviazaní istej látky - tzv. *ligandu* - na *receptor*; nazývajú sa aj *ligand-gated*). Ligand zapadá do príslušnej časti receptorovej molekuly ako ruka do rukavice. Podobne ako rukavica sa aj molekula receptora (zvyčajne tvoria podjednotku kanálu) prispôsobí ligandu. To vyvolá zmenu priestorovej štruktúry celého kanálu. Rozšírením najužšieho miesta kanála (tzv. brána) sa kanál stáva priechodným. Receptorom ovládané iónové kanály majú rozhodujúcu funkciu pri prenose elektrického vzruchu z jednej nervovej bunky na druhú;
- *mechanicky ovládané* kanály (otvárajúce sa pri natiahnutí alebo stlačení okolitej membrány). Takéto kanály sú zodpovedné za premenu mechanickej energie na elektrickú aktivitu v zmyslových orgánoch (napr. vnútorné ucho);
- *dvojito-otvárané* kanály (angl. *double-gated*). Takýmto kanálom je napr. NMDA³ receptorom ovládaný kalciový kanál. Na jeho otvorenie je potrebné jednak naviazanie istej molekuly (neuromediátora glutamát) na jeho receptorovú časť, jednak istá depolarizácia okolitej membrány. Ide teda o kombináciu receptorom a napätím ovládaného kanála.



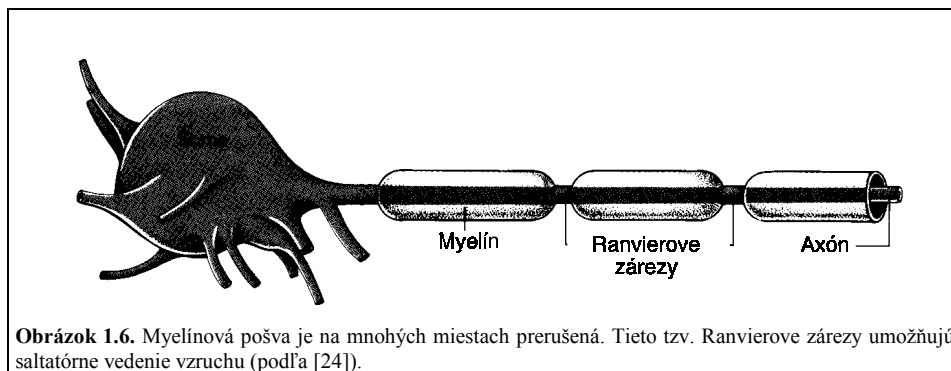
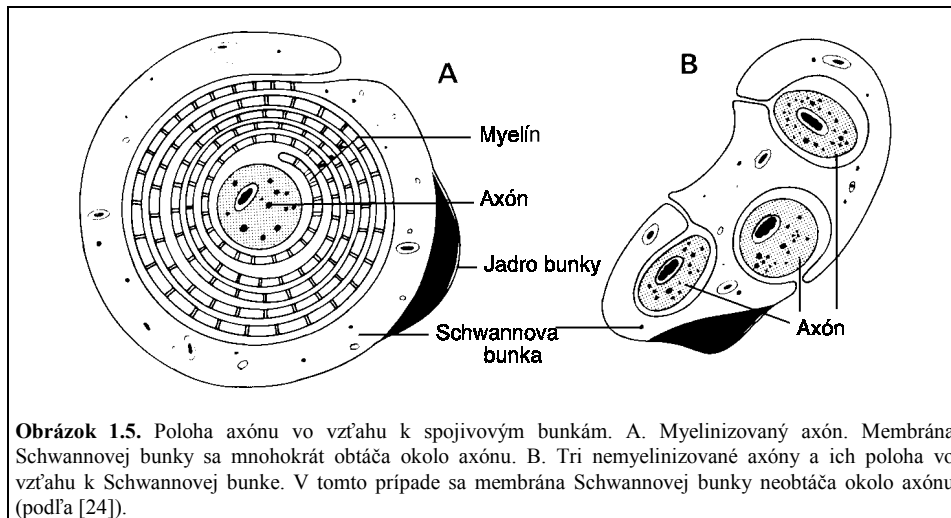
1.3 Stavba neurónu

Nervová bunka sa skladá z tela (lat. *soma*) a niekoľkých výbežkov. Tieto možno rozdeliť na dva typy: *dendrity*, ktoré predstavujú z informatického hľadiska vstupnú časť (predovšetkým na ne prechádza vzruch z iných buniek) a jeden *axón*, po ktorom sa vzruch šíri k iným bunkám (obr. 1.3). V mieste odstupe axónu z tela neurónu sa nachádza tzv. *iniciálny segment*, ktorý má významnú funkciu pri šírení vzruchu. Axón býva často obalený *myelínovou pošvou*. Ide o bunkovú membránu tzv. *gliovej bunky*⁴, ktorá tesne obtača axón. Na hraniciach medzi dvoma susednými gliovými bunkami sa na axóne nachádzajú neobalené úseky, tzv. *Ranvierove zárezy* (obr. 1.5,

³ NMDA je skratka pre N-metyl-D-aspartát, čo je synteticky pripravený (umelý) ligand vedúci k otvoreniu kanála.

⁴ Medzibunkové priestory medzi neurónmi sú vyplnené spojivom a spojivovými bunkami. V centrálnom nervovom systéme sa tieto bunky nazývajú *gliové bunky*, na periférii (v nervoch) *Schwannove bunky*. Majú množstvo funkcií, okrem iného vyživovaciú, podpornú a obrannú.

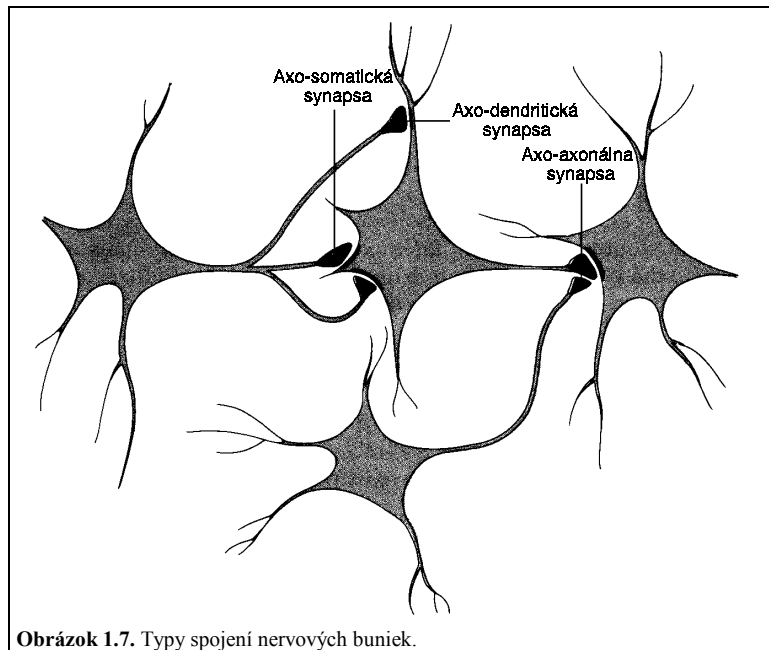
1.6). Zmeny membránového napätia (elektrické vzruchy) potom preskakujú myelínovou pošvou izolované úseky a šíria sa priamo od jedného Ranvierovho zárezu k druhému. Takéto tzv. *saltatorné (skokovité) vedenie* je výhodné vzhľadom na vysokú rýchlosť šírenia. (Podrobnosti o štruktúre nervovej bunky možno nájsť napr. v [15]).



1.4 Synapsa

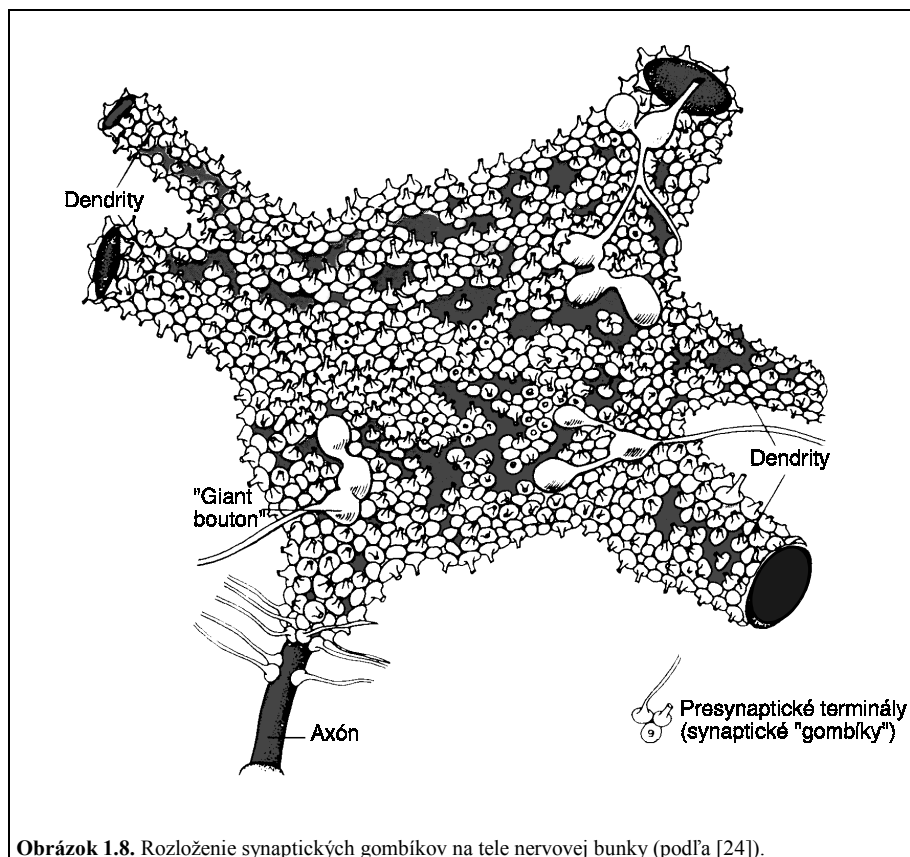
*Santiago Ramón y Cajal*⁵ ako prvý dokázal, že nervový systém sa skladá z dobre ohraničených buniek (neurónová teória). Neuróny vytvárajú funkčné spojenia v mieste tesného kontaktu axónu jednej bunky s membránou inej bunky. Tieto spojenia sa nazývajú *synapsy* (termín synapsa ako prvý zaviedol Charles Sherrington od slova *synapto* - lat. tesne sa objímať). Synapsy, podľa toho ktoré časti nervových buniek ich tvoria, existujú *axo-dendritické*, *axo-somatické* a výnimočne aj *axo-axonálne* (obr. 1.7; axo-axonálne synapsy majú zvláštnu funkciu, o podrobnostiach pozri napr. [24]). Na jednom neuróne sú stovky, tisícky a na niektorých dokonca mnoho desiatok tisíc synáps (obr. 1.8).

⁵ Cajal objavil spôsob, ako na histologickom preparáte zafarbiť (a tým zviditeľniť) nervové bunky. Vykonal doteraz najrozsiahlejšiu štúdiu na nervovom systéme. Položil základy všetkých neurovied.



Obrázok 1.7. Typy spojení nervových buniek.

Synapsa sa skladá z troch častí: z *membrány presynaptického terminálu* (rozšírené zakončenie axónu), *synaptickej štrbiny* a *postsynaptickej membrány*. Po prechode vzruchu cez presynaptický terminál sa otvárajú napätím riadené kalciové kanály. Kalcium prúdi pozdĺž koncentračného gradientu do bunky. Naviaže sa na bielkoviny, ktoré spájajú *synaptické vezikuly* (membránou ohraničené telieska transportujúce látky z tela neurónu, kde sú syntetizované, k presynaptickým terminálom) s membránou presynaptického terminálu. Po naviazaní kalcia sa tieto bielkoviny kontrahujú, čím spôsobia priblíženie a nakoniec spojenie membrány vezikuly s bunkovou membránou. Tak sa vyprázdňuje obsah vezikuly do synaptickej štrbiny. Vezikuly obsahujú látku, nazvanú *neuromediátor* (angl. *neurotransmitter*). Táto má schopnosť naviazať sa na receptor iónových kanálov postsynaptickej membrány. Po ich otvorení (podľa charakteru kanálu) sa uskutočňuje buď *depolarizácia* (posun membránového potenciálu k pozitívnym hodnotám) alebo *hyperpolarizácia* (posun membránového potenciálu k negatívnym hodnotám v porovnaní s pokojovým potenciálom).

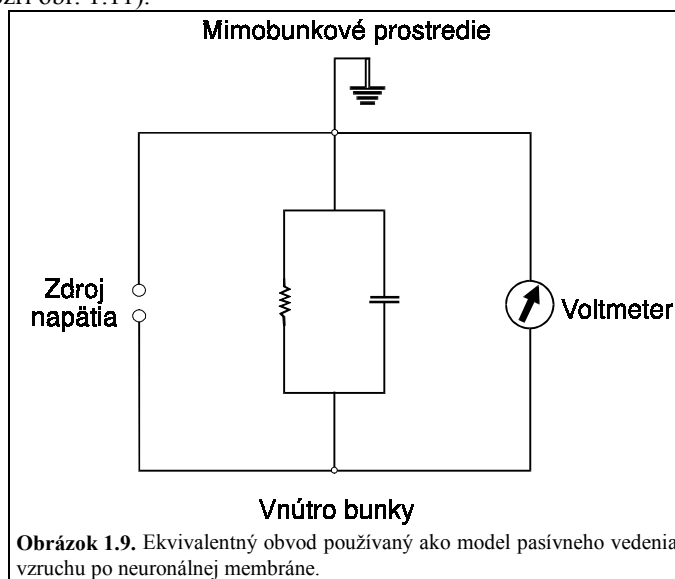


Obrázok 1.8. Rozloženie synaptických gombíkov na tele nervovej bunky (podľa [24]).

1.5 Fyziológia neurónu

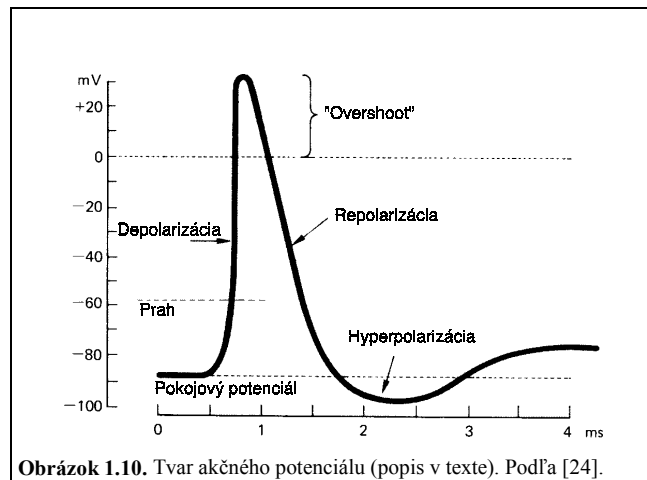
Depolarizácia sa uskutočňuje pri otvorení kanálov priepustných pre sodík a kalcium (prúdia pozdĺž elektrického a koncentračného gradientu do bunky, a keďže ide o kladné ióny, znižujú záporný vnútrobunkový potenciál). Hyperpolarizácia nastáva pri otvorení draslíkových kanálov (ide o kladne nabitý ión prúdiaci pozdĺž svojho koncentračného gradientu z bunky von, čím zvyšuje zápornosť membránového potenciálu). Otvorenie chloridových kanálov vedie k fixovaniu membránového potenciálu na hodnote pokojového potenciálu, preto je dôsledok podobný hyperpolarizácii, hoci hyperpolarizácia fakticky nenastáva (podrobnosti v [14], str. 160). Existujú podobné efekty spôsobené zatvorením "leakage" kanálov.

Zmena membránového potenciálu počas depolarizácie postsynaptickej membrány sa označuje ako *excitálny postsynaptický potenciál* (EPSP). Táto zmena sa ďalej po membráne dendritov a tela neurónu šíri "pasívne" (pasívne elektrické vlastnosti bunkovej membrány možno modelovať pomocou tzv. *ekvivalentného obvodu* znázorneného na obr. 1.9). Pri pasívnom šírení vzruchu je totiž množstvo napätím riadených kanálov otvorených takouto depolarizáciou (pomerne malej amplitúdy) malé. Amplitúda EPSP sa preto počas postupu po dendritoch a some znižuje (vedenie vzruchu s *útlmom* (*dekrementom*), podobne ako vedenie inými vodičmi s nenulovým odporom, pozri obr. 1.11).



Na iničiálnom segmente (ako aj na samotnom axóne) sa nachádza veľké množstvo napätím ovládaných sodíkových kanálov. Preto je prúd iónov do bunky vznikajúci otvorením týchto kanálov najväčší práve v týchto miestach nervovej bunky. Ak zmena membránového potenciálu na iničiálnom segmente dosiahne tzv. *kritický potenciál* (*prah excitácie*, zvyčajne okolo -60 mV), prevýši prúd sodíka do bunky zvýšené prúdy v draslíkových "leakage" kanáloch z bunky von. Vzniká ďalšia depolarizácia, ďalší vtok sodíka do bunky. Vzniká samo sa šíriaca depolarizácia. Membránový potenciál dosiahne až pozitívne hodnoty. Dva faktory limitujú ďalšie zosilňovanie depolarizácie: Tzv. *inaktivácia* sodíkových kanálov (ich zatvorenie; v tomto stave sa však na rozdiel od pôvodného zatvoreného stavu nemôžu na krátky čas znovu otvoriť) daná veľkosťou depolarizácie a masívne otvorenie napätím ovládaných draslíkových kanálov (ktoré nastáva s istým oneskorením). Draslík, prúdiaci z bunky von, pôsobí na membránový potenciál opačne ako sodík (keďže pozdĺž koncentračného gradientu opúšťa bunku a nesie kladný náboj, má tendenciu vyvolať hyperpolarizáciu). Membránový potenciál sa v dôsledku týchto dvoch faktorov vracia na pôvodnú hodnotu (*repolarizácia*). Súhrou opísaných dejov vzniká svojím časovým priebehom typický *akčný potenciál* (*nervový vzruch*, angl. *spike*) (obr. 1.10)⁶. Pôvodné koncentrácie sodíka a draslíka sa obnovia činnosťou sodíkovo/draslíkových púmp (ktoré presúvajú sodík z bunky von výmenou za molekuly draslíka smerom dnu; ide o aktívny dej, pri ktorom sa spotrebúva veľa energie).

⁶ Za opísanie mechanizmu vzniku akčného potenciálu dostali Alan Hodgkin a Andrew Huxley Nobelovu cenu.



Akčný potenciál postupuje od somy smerom k periférii axónu. Späť sa nešíri, lebo bunková membrána je po prechode akčného potenciálu v tzv. *refraktérnej fáze* (nevedie akčný potenciál). Jej iónové kanály sú vo fáze inaktivácie, ktorá síce trvá iba veľmi krátko, ale dostatočne dlho na to, aby znemožnila opačné (retrográdne) vedenie akčného potenciálu. Keď akčný potenciál dosiahne presynaptický terminál, aktivujú sa vyššie opísané mechanizmy vylúčenia neuromediátora⁷ [16].

Jediný excitačný postsynaptický potenciál (EPSP) zvyčajne nestačí na dosiahnutie prahu na iniciálnom segmente. Akčný potenciál sa "nespustí", axón zostáva v pokoji. Treba, aby sa viacero EPSP *stretlo* na iniciálnom segmente súčasne a aby sa ich efekt sčítal. Takéto EPSP môžu byť pochádzať z rôznych synáps alebo z tej istej synapsy, ak je aktivovaná rýchlo za sebou. V prvom prípade hovoríme o *priestorovej sumácii*, v druhom o *časovej sumácii*. Z toho vyplýva, že ak vznikne hyperpolarizácia postsynaptickej membrány, zmenší sa pravdepodobnosť dosiahnutia prahu na iniciálnom segmente, pretože sa táto hyperpolarizácia odčíta od depolarizácie spôsobenej EPSP. Takéto hyperpolarizačné potenciály sa preto nazývajú *inhibičné postsynaptické potenciály* (IPSP).

1.6 Kódovanie v nervovom systéme

Ak by sme zostali pri tomto opise, vznikol by chybný dojem, že neurón je binárny výpočtový element. Tak to však nie je. Na some neurónu sa sumujú mnohé EPSP a IPSP. Podľa veľkosti dosiahnutej sumárnej depolarizácie na tele neurónu iniciálny segment spúšťa *balík (sériu)* akčných potenciálov. Procesy na iniciálnom segmente spojené s generovaním akčného potenciálu neovplyvnia procesy na tele neurónu. Na some je depolarizácia prevažne daná receptorom ovládanými kanálmi na postsynaptickej membráne, ktoré nie sú citlivé na zmenu membránového napätia. Depolarizácia na some preto pretrváva a spúšťa ďalšie a ďalšie akčné potenciály. Podobne aj zmyslové analyzátory (zrakový, sluchový, hmatový, chuťový a čuchový analyzátor) kódujú intenzity podnetov *frekvenčne* (čím vyššia intenzita senzorickeho stimulu, tým vyššia frekvencia generovania akčných potenciálov - angl. *firing rate* - v príslušnom neuróne).

Okrem frekvenčného kódu existuje aj tzv. *anatomický kód*. Ak sa uskutoční dotyk v *istej* oblasti kože, podrážďia sa *isté* hmatové receptory⁸, a tie spôsobia aktivitu v *istých* neurónoch. Tá sa potom šíri *istou* dráhou až do mozgovej kôry, kde opäť *istým* miestam povrchu tela zodpovedajú *isté* oblasti kôry. Vzniká akési *topologické* členenie (*mapovanie*) aktivity v nervovom systéme. Aktivita *daného neurónu* zodpovedá intenzite podráždenia *jemu korešpondujúcej oblasti* kože. Charakter podnetu je v tomto prípade kódovaný miestom, ktoré je v nervovom systéme podráždené. Anatomický princíp kódovania platí aj pre ostatné senzoricke systémy. V niektorých prípadoch sa aj frekvenčný kód zrejme mení na anatomický (podrobnosti pozri v [17]).

⁷ Okrem tejto klasickej neurotransmisie poznáme aj *neuromoduláciu*. Pri tomto procese je receptorom aktivovaný nie iónový kanál, ale bielkovina vedúca k aktivácii enzýmov, ktoré nakoniec dlhodobo zmenia excitabilitu neurónu cez zmenu štruktúry bielkovín tvoriacich iónové kanály.

⁸ Termín receptor sa ako vidno používa v dvoch významoch. V tu použitom význame je receptor bunka, ktorá kóduje podnet z prostredia a dáva vznik nervovému signálu.

Nervové bunky majú aj v pokojových podmienkach istú aktivitu (tzv. *spontánna aktivita*). Neuróny vtedy generujú akčné potenciály zriedkavo, ale nie sú elektricky "nemé". Na spontánnej aktivite sa v rozhodujúcej miere zúčastňujú zmyslové orgány (receptorové bunky), je však čiastočne aj vlastnosťou samotných nervových buniek. Spontánna aktivita predstavuje vnútorný nervový šum, ktorý môže mať význam aj v neuroinformatike (vyhýbanie sa lokálnym minimám, napr. v Hopfieldovom modeli alebo v Boltzmannovom stroji [23]).

1.7 Formálny neurón

Modely neurónu sú zväčša abstrakciou mechanizmu, ako nervové bunky spracúvajú informácie. Nie je možné vytvoriť presnú analógiu "výpočtových" schopností skutočného neurónu, a to hneď z viacerých dôvodov:

(a) Výpočtové procesy na neurónoch sú enormne komplexné, zahŕňajú asynchrónne procesy a dva principiálne odlišné mechanizmy prenosu vzruchu: neurotransmisiu s krátkodobým ovplyvnením postsynaptického neurónu a neuromoduláciu s dlhodobým ovplyvnením neurónu. Jeden neurón obsahuje aj desiatky tisíc synáps, pričom pre ich efekt je významná ich lokalizácia. Synapsy uložené bližšie k iniciálnemu segmentu majú väčší vplyv na dosiahnutie prahu excitácie ako vzdialenejšie. Pri aktivácii susedných synáps vznikajú na membránach zložité málo prebádané fenomény ("skraty"). Väčšina týchto procesov má nelineárny charakter. Vzhľadom na zložitosť neurónu existuje "trade-off" medzi zložitosťou modelu neurónu a veľkosťou siete. Veľkosť siete je z výpočtového hľadiska veľmi významný parameter. Zložitosť formálneho (modelového) neurónu komplikuje aj matematickú analýzu správania sa siete.

(b) Fyziológia neurónu zostáva v mnohých otázkach predmetom výskumu. Zatiaľ nie je možné jednoznačne opísať funkciu neurónu ako výpočtového elementu.

(c) Otázky učenia neurónových sietí nie sú v nervovom systéme uspokojivo vysvetlené.

Východiskom pre možnú koreláciu výsledkov medzi neuroinformatikou (angl. *computational neuroscience*) a neurofyziológiou je existencia analógie medzi modelom a skutočným neurónom.

Predstavme si neurónovú sieť vo všeobecnosti podobnú tým, ktoré uvádzame v ďalších kapitolách. Nech ide o synchronnú sieť, zloženú z K vrstiev po N formálnych neurónoch. Nech o_j^k reprezentuje výstup z j -teho formálneho neurónu v k -tej vrstve ($o \in \langle 0, u \rangle$, kde u je analógia hornej hranice frekvencie akčných potenciálov - fyziologicky opodstatnenou hranicou je menej ako 1000 Hz). Nech w_{ij}^k označuje váhu spojenia medzi j -tym formálnym neurónom k -tej vrstvy a i -tym formálnym neurónom $k+1$ -vej vrstvy ($w \in \mathbf{R}$). Potom je výstup i -teho formálneho neurónu $k+1$ -vej vrstvy daný vzťahom

$$o_i^{k+1} = f \left(\sum_{j=1}^N w_{ij}^k \cdot o_j^k - \vartheta_i^{k+1} \right) \quad (1.1)$$

príčom ϑ predstavuje *prah excitácie* formálneho neurónu ($\vartheta \in \mathbf{R}$) a $f(x)$ je *vstupno-výstupná aktivačná funkcia* (napr. sigmoidálna funkcia, jej saturačná hodnota odpovedá u , pozri napr. obr. 5.5 alebo 8.6). Pripomíname, že každý formálny neurón k -tej vrstvy nemusí byť nevyhnutne spojený s i -tym prvkom $k+1$ -vej vrstvy (v tom prípade je príslušná váha rovná nule). Pri takomto zjednodušení funkcie neurónu na jednoduchý nelineárny výpočtový element (angl. *processing element*) je analógia k realite založená na nasledujúcej korešpondencii:

<i>Neurón</i>	<i>Formálny neurón</i>
synaptická účinnosť	váha spojenia (w)
frekvencia excitácie neurónu	výstupná hodnota (o)
postsynaptický potenciál	$w \times o$
celkový potenciál na tele neurónu	$\sum w \times o$
prah excitácie	ϑ

Ak ide o zložitejší výpočtový element, možno nájsť viac korešpondencií. Fyziológii najbližším modelom, ktorý bol publikovaný, je *MacGregorov výpočtový element* [20].

Existujú aj zložitejšie modely, ktoré priamo simulujú kinetiku zmien na membráne neurónu podľa rovníc Hodgkina a Huxleyho [12,11]. Pokiaľ chceme simulovať väčšiu skupinu neurónov, je výpočtová náročnosť týchto modelov veľká, preto sú prevažne realizované na superpočítačoch a ich cieľom je vysvetlenie biofyzikálnych skutočností vo fyziológii neurónu a v jej ovplyvnení.

1.8 Synaptická plasticita

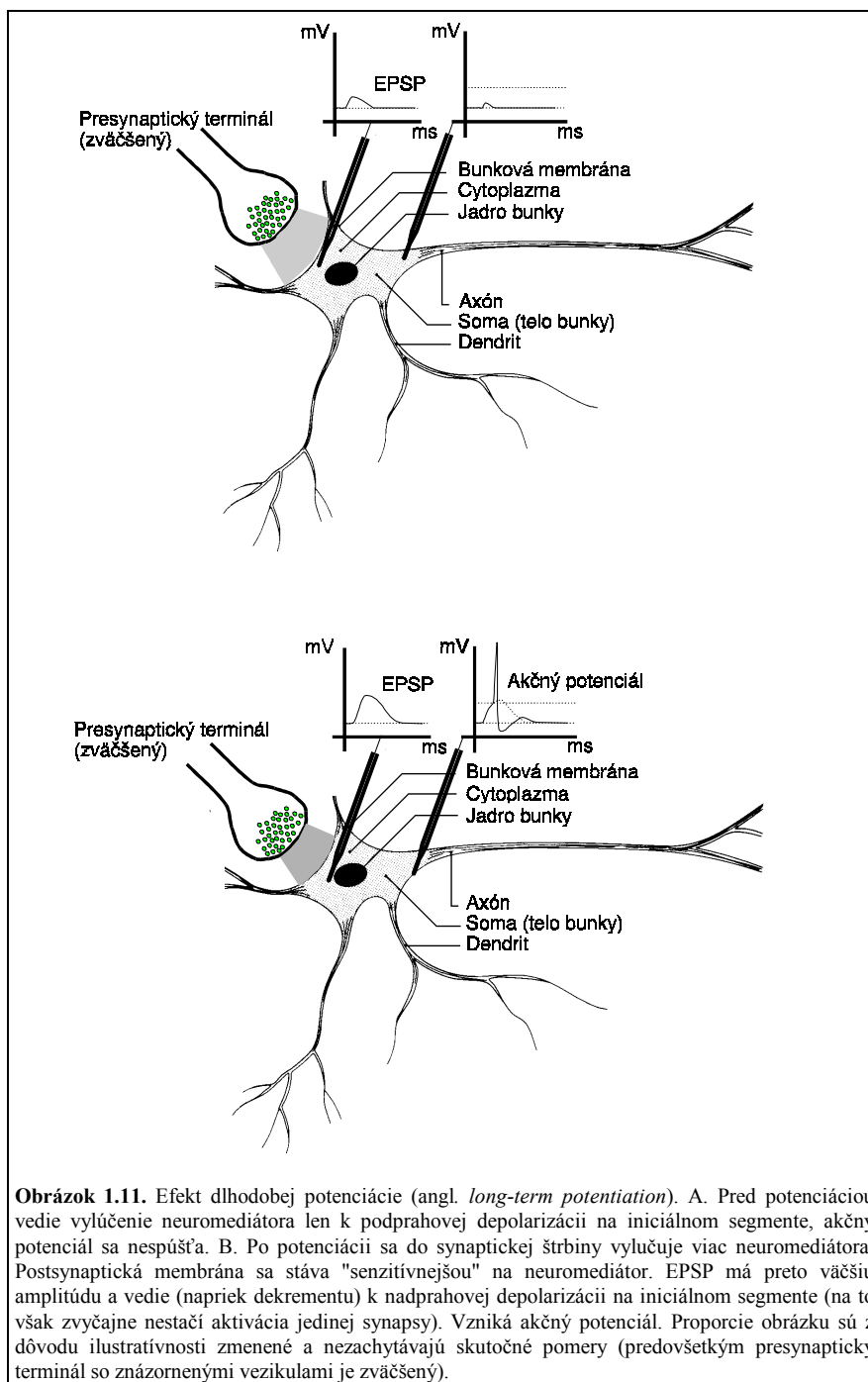
Zmeny v správaní sa živočíchov sú založené na zmenách v nervovom systéme. Donald Olding Hebb v roku 1949 [10] formalizoval hypotézu Cajala z r. 1911 [4], že plasticita v nervovom systéme je založená na zmenách efektívnosti prenosu vzruchu cez synapsu (čiže v zmenách tzv. *synaptických účinností*). Hebb tvrdil, že zmena synaptickej účinnosti je závislá od súčasnej aktivity presynaptického a postsynaptického neurónu (ich súčin, vynásobený tzv. *faktorom rýchlosti učenia*, udáva hodnotu, o ktorú je potrebné pôvodnú účinnosť zmeniť). Formálne možno *Hebbovo pravidlo* vyjadriť v tvare

$$\Delta w_{ij} = \eta o_i^{k+1} o_j^k \quad (1.2)$$

kde η je tzv. *rýchlosť učenia* (angl. *learning rate*) a významy ostatných symbolov sú také isté ako v rovnici (1.1). Toto Hebbovo pravidlo, mnohokrát modifikované (či vo forme s učiteľom - Widrowov-Hoffov variant, alebo bez neho - napr. Grossbergov variant [23]), sa stále pokladá za všeobecné pravidlo učenia v nervovom systéme [7].

Dostávame sa k otázke, ktoré neurofyziológické procesy zodpovedajú za zmeny synaptickej účinnosti, a teda za *synaptickú plasticitu*. Ako prví takéto zmeny dokázali Tim Bliss a Terje Lømo v roku 1973 [3]. Dokázali dlhodobé zvýšenie synaptickej účinnosti po opakovanej aktivácii synapsy (*dlhodobá potenciácia*). Až takmer o 10 rokov neskôr sa podarilo jednoznačne dokázať opačný proces, dlhodobé zníženie synaptickej účinnosti (*dlhodobý útlm*, angl. *long-term depression*), a to Masao Ito a spolupracovníkmi [13] (prehľad v [18]). Je dosť málo objasnené, aké mechanizmy sú zodpovedné za dlhodobý útlm. Viac sa vie o procesoch potenciácie, ktoré sa pokúsime objasniť v ďalšom texte.

Zvýšenie synaptickej účinnosti sa dosahuje dvoma principiálne odlišnými mechanizmami: presynaptickými a postsynaptickými (obr. 1.10). Pravdepodobne je potrebná istá časová následnosť týchto procesov, aby sa vzájomne potenciovali (umocňovali) a dosiahli dlhodobú zmenu synaptickej účinnosti. V opačnom prípade je zvýšenie synaptickej účinnosti len krátkodobé, vzniká tzv. *krátkodobá potenciácia* (angl. *short-term potentiation*).



1.8.1 Presynaptické mechanizmy

V ostatných rokoch bolo objavených viacero spôsobov, ako môže byť zvýšená synaptická účinnosť. Jeden z nich je zvýšenie množstva neuromediátora, uvoľneného do synaptickej štrbiny po príchode akčného potenciálu na presynaptickú membránu. Tento proces je zrejme spôsobený zvýšením koncentrácie tzv. cyklického guanozínmonofosfátu (cGMP) v presynaptickom termináli. Jeho syntéza sa môže zvýšiť po aktivácii synapsy nasledujúcim spôsobom:

Pri opakovanej aktivácii synapsy sa v postsynaptickej membráne otvárajú tzv. NMDA receptorom ovládané kalciové kanály. Kalcium má funkciu tzv. druhého posla (angl. *second messenger*), ktorý odovzdá signál z mimobunkového prostredia dovnútra bunky. Aktivuje množstvo enzýmov, jedným z nich je enzým tvoriaci oxid dusnatý (NO). NO ľahko prechádza membránami, a dostáva sa do presynaptického terminálu, kde

zvyšuje produkciu cGMP. Tým sa zvýši množstvo uvoľneného neurotransmitera po príchode jedného akčného potenciálu. Takýchto tzv. *retrográdnych poslov* je viacej, princíp ich funkcie je podobný ako pre NO [6,8].

1.8.2 Postsynaptické mechanizmy

Pri vtoku kalcia do postsynaptického neurónu sa aktivujú aj *kinázy*, čo sú enzýmy, ktoré menia molekuly neuromediátorom otváraných iónových kanálov, predovšetkým sodíkových kanálov (napr. tzv. non-NMDA kanály). Dôsledkom toho je väčší prúd sodíka vznikajúci po otvorení takéhoto kanálu. Tým sa zvýši amplitúda EPSP, a teda aj odpoveď postsynaptického neurónu na vylúčenie neuromediátora do synaptickej štrbiny. Kinázy sú pravdepodobne zodpovedné za dlhodobosť dlhodobej potenciácie synaptickej účinnosti. Sú to totiž molekuly, ktoré okrem zmeny iónových kanálov dokážu aktivovať aj samy seba zo svojich neaktívnych predchodcov (prekursorov; hovoríme o *autokatalýze*). Všetky molekuly buniek sú súčasťou metabolickej premeny (angl. *metabolic turnover*). Molekuly sa enzymaticky degradujú a nové sa syntetizujú. Každá molekula má teda istú dĺžku života (meranú biologickým polčasom). Táto doba života by predstavovala limit pre dĺžku efektu aktívnych kináz a teda aj trvanie "pamäti". Avšak po ich prepnutí do aktívneho stavu, tieto kinázy autokatalyzujú novosyntetizované kinázy, a tak aktívny stav pretrváva dlhšie ako by dovoľovala ich individuálna životnosť. Autokatalýza predchádza zániku účinku dlhodobej potenciácie synaptickej účinnosti v dlhodobom meradle (prehľad v [19]).

Túto stať môžeme uzavrieť konštatovaním, že aktivita presynaptického terminálu (vedúca k vylúčeniu neuromediátora) spojená s depolarizáciou postsynaptickej membrány vedie k otvoreniu NMDA receptorom ovládaných kanálov. V konečnom dôsledku sú práve NMDA receptory zodpovedné za zvýšenie synaptickej účinnosti. V tom vidíme súlad s hebbovským učením (musí dochádzať k synchronizácii presynaptickej a postsynaptickej aktivity). Veľmi dobrú korešpondenciu medzi známymi experimentálnymi údajmi (dokonca aj mechanizmami dlhodobého útlmu) a správaním modelu vykazuje tzv. BCM model (nazvaný podľa autorov *Bienenstocka, Coopera a Munro*⁹ [1,2]).

Na záver je potrebné zdôrazniť, že uvedené mechanizmy dlhodobej potenciácie synaptickej účinnosti sú stále len hypotetické. Boli navrhnuté rôzne iné alternatívy. Neuróny nie sú uniformné výpočtové elementy: na rôznych miestach v nervovom systéme majú iné vlastnosti. Okrem rozdielnosti v morfológii (tvare), sú rôzne aj čo sa týka distribúcie iónových kanálov (ako napätím ovládaných tak aj receptormi ovládaných), vylučujú rôzne neuromediátory, a pravdepodobne existujú aj rozdielne mechanizmy synaptickej plasticity. Ide teda o veľmi rôznorodú populáciu buniek. Pochopenie ako mozog pracuje ešte stále nie je na dosah ruky.

Literatúra

- [1] A. Artola, W. Singer. Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends Neurosci.*, 16(11): 480-487, 1993.
- [2] E.L. Bienenstock, L.N Cooper, P.W. Munro. Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity and binocular interaction in visual cortex. *J. Neurosci.*, 2: 32-48, 1982.
- [3] T.V.P. Bliss, T. Lømo. Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J. Physiol. (London)*, 232: 331-356, 1973.
- [4] S.R. Cajal. *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertébrés*. Paris: Malone, Vol. 2, 1911.
- [5] J.W. Clark, J. Rafelski, J.V. Winston. *Brain without mind: computer simulations of neural networks with modifiable neuronal interactions*. Physics Report 1985, University of Cape Town.
- [6] A.A. Farooqui, L.A. Horrocks. Involvement of glutamate receptors, lipases and phospholipases in long-term potentiation and neurodegeneration. *J. Neurosci. Res.*, 38: 6-11, 1994.
- [7] Y. Fregnac. Les mille et une vies de la synapse de Hebb. *La Recherche*, 25: 788-790, 1994.
- [8] J. Garthwaite. Glutamate, nitric oxide and cell-cell signaling in the nervous system. *Trends Neurosci.*, 14(2): 60-67, 1991.

⁹ Leon N Cooper je nositeľom Nobelovej ceny za fyziku za práce týkajúce sa supravodivosti.

- [9] M.S. Gazzaniga. Principles of the human brain organization derived from split-brain patients. *Neuron*, 14: 217-228, 1995.
- [10] D.O. Hebb. *The Organization of Behavior*. J. Wiley and Sons, 1949.
- [11] B. Hille. *Ionic Channels of Excitable Membranes*. Sinauer Associates, Inc., 1984.
- [12] A.L. Hodgkin, A.F. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117: 500-544, 1952.
- [13] M. Ito, M. Sakurai, P. Tongroach. Climbing fibre induced depression of both mossy fibre responsiveness and glutamate sensitivity of cerebellar Purkinje cells. *J. Physiol. (Lond.)*, 324: 113-127, 1982
- [14] E.R. Kandel, J.H. Schwartz, T.M. Jessell. *Principles of Neural Science*. Appleton & Lange, 1991.
- [15] E. Klika. Histologie, nervová tkáň. V knihe E. Klika, editor: *Histologie*. Avicenum Praha, 183-220, 1985.
- [16] J. Koester. Voltage-gated ion channels and the generation of the action potential. V knihe E.R. Kandel, J.H. Schwartz a T.M. Jessell, editori: *Principles of Neural Science*. Appleton and Lange, 104-118, 1991.
- [17] A. Král'. Úvod do fyziologie zmyslových orgánov. V knihe I. Hulín, editor: *Patofyziológia II*. Slovak Academic Press, 457-459, 1994.
- [18] D.J. Linden, J.A. Connor. Long-term synaptic depression. *Annu. Rev. Neurosci.*, 18: 319-357, 1995.
- [19] J. Lisman. The CaM kinase II hypothesis for the storage of synaptic memory. *Trends Neurosci.*, 17(10): 406-412, 1994.
- [20] R.J. MacGregor. *Neural and Brain Modeling*. New York Academic Press, 1987.
- [21] R. E. Meyers. Function of corpus callosum in interocular transfer. *Brain*, 79: 358-363, 1956.
- [22] K.R. Popper, J.C. Eccles. *Das Ich und sein Gehirn*. R. Piper & Co. Verlag, Muenchen, 1982.
- [23] E.D. Rumelhart, J.L. McClelland. *Parallel Distributed Processing*. MIT Press, 1989.
- [24] R.F. Schmidt, editor. *Fundamentals of Neurophysiology*. Springer Verlag, 1985.