

**Kráľ A., Hulín I.:** Neurofyziologické predpoklady vedomia. *Psychiatria*, 8, 2001, s. 86-98.

**Libet B.:** Neuronal vs. subjective timing for a conscious sensory experience. In: Buser P.A., Rougeul-Buser A. (Eds): *Cerebral correlates of conscious experience*. Elsevier/North-Holland, Amsterdam 1978, s. 69-82.

**Libet B., Gleason C.A., Wright E.W., Pearl D.K.:** Time of conscious intention to act in relation to onset of cerebral activity (readiness potential). *Brain*, 106, 1983, s. 623-642.

**Nagel T.:** What is it like to be a bat? *Seminars in Neuroscience*, 2, 1974, s. 263-275.

**Ornstein R.E.:** On the experience of time. Harmondsworth, England 1963.

**Poeppel E.:** Grenzen des Bewusstseins. Deutscher Taschenbuch Verlag GmbH, Munchen 1985.

**Sečenov I.M.:** Reflexy golovného mozga. Sv. Petrohrad 1863.

## 17.9 Molekulové mechanizmy učenia a pamäti

P. Jedlička, Ľ. Beňušková, J. Mačáková,  
D. Ostatníková

Schopnosť učenia a pamäti (UaP) je jednou z najdôležitejších kognitívnych funkcií. Našu identitu do značnej miery vytvára to, čo sme sa naučili a čo si pamätáme. Naše **správanie** je do značnej miery ovplyvňované **génmi a prostredím**. Najdôležitejším spôsobom, ktorým prostredie vplýva na správanie človeka, je učenie. Akým spôsobom sa však informácie z prostredia a z nášho duševného sveta ukládajú do mikroštruktúry mozgu? Odhalenie molekulárnych mechanizmov zapojených do procesov UaP patrí k najambicióznejšiemu cieľom neurovedy. Posledné desaťročia výskumu sú charakterizované plnou **spolupracou medzi neurobiológiou, psychológiou a výpočtovou neurovedou** (computational neuroscience) **pri hľadaní mechanizmov pamäti**. Na rozdiel od iných mentálnych funkcií človeka, ako je myslenie, predstavivosť alebo jazyk, pamäť je výnimočná tým, že sa dá účinne študovať už u veľmi jednoduchých živočíchov.

Skúmanie UaP je užitočné rozdeliť do dvoch úrovní:

- Systémový prístup** („kde?“), ktorý sa snaží zodpovedať otázku, v ktorých častiach a dráhach mozgu sa ukladá pamäťová informácia (prístup zhora nadol – „top down“).
- Molekulárne hľadisko** („ako?“), ktoré sa zaoberá problémom spôsobu kódovania a ukládania informácií

do rôznych oblastí (prístup zdola nahor – „bottom up“).

Pri detailnejšom neurofyziologickom pohľade by sme mohli urobiť podrobnejšie členenie problému UaP podľa hierarchickej štruktúry nervového systému: subcelulárna úroveň (receptory, neurotransmitery, intracelulárne signálne cesty), procesy na 1 synapse a na 1 dendritickom trníku, mikrookruhy v častiach dendritického stromu, dendritický strom ako celok, neurón, skupiny neurónov a lokálne neuronálne okruhy, asociačné dráhy medzi rôznymi oblasťami mozgu. Teraz nám postačí hrubé rozdelenie do dvoch úrovní, systémovej a molekulárnej.

### Štúdium pamäti nezávislé od štúdia iných kognitívnych funkcií

Jednou z principiálnych otázok je, či je pamäť kognitívnu funkciu, ktorá je odlišná od iných vlastností mysle alebo nie. Z tejto otázky vyplývajú ďalšie: je možné pamäť študovať nezávisle od iných vyšších mentálnych procesov, alebo je s nimi neoddeliteľne spojená?

Psychiatria a psychológia klasicky rozlišuje viacero duševných funkcií: vnímanie, myslenie, predstavivosť, pamäť, intelekt (kognitívne funkcie), emócie, pudy, vôľa (motivácia) vyúsťujúce do konania (motivačné – mobilizujúce funkcie), pozornosť, vedomie, osobnosť (integračné funkcie). Fenomenologický pohľad psychológie hovorí, že funkcie navzájom úzko súvisia. Napríklad myslenie môže využiť a kombinovať pri myšlienkových operáciách údaje z pamäti (naučené poznatky, spomienky). Majú teda odlišné, ale navzájom súvisiace duševné funkcie aj odlišný neurálny korelát v špecifických oblastiach mozgu alebo sú produktom spoločných mozgových štruktúr?

Odpoveď na vyššie položenú otázku sa začala vynárať vďaka kazuistikám pacientov s poruchami pamäti. Mimoriadny je prípad pacienta, ktorý sa v roku 1953 kvôli ťažkej epilepsii podrobil bilaterálnemu chirurgickému odstráneniu strednej časti spánkového laloka vrátane hipokampu. Pacient po operácii utrpel dvojaké poškodenie pamäti. Po prvé, **stratil schopnosť vštepovania nových poznatkov**. Neporušenú mal iba krátkodobú pracovnú pamäť, v ktorej sa informácie uchovávajú niekoľko minút. Nedokázal v mysli udržať poznatky o nových ľuďoch, objektoch a miestach dlhšie ako zopár minút. Vedel okamžite zopakovať sedemmiestne telefónne číslo, ak si ho neustále v duchu opakoval, ale zabudol ho, ak ho niekto vyrušil. Nevedel si zapamätať nových ľudí, ktorých pravidelne a opakovane stretával po operácii. Nedokázal si spomenúť na príhody predošlého dňa, neexistoval pre neho včerajšok. Bol uväznený v osídlach prítomnosti. Psychiatri takýto stav nazývajú aj „bodkovitá existencia“. Po druhé, trpel retrográdnou amnéziou – **nedokázal si spomenúť na udalosti, ktoré sa odohrali v rozsahu asi 2 rokov tesne pred operáciou**.

Dokázal sa však rozpomätať na staršie príhody a zážitky (napríklad z detstva).

Stav podobných amnestických pacientov nás privádza k viacerým dôležitým záverom. Obojstranná lézia hipokampu a príslušných štruktúr spánkového laloku síce spôsobila ťažkú amnéziu, ale vôbec nenarušila ostatné duševné funkcie. Myslenie a jazyk zostali úplne v norme, IQ-test nezistil žiadnu abnormalitu. Preto odpoveď na položenú otázku znie, že **pamäť je kognitívnu funkciu, ktorú môžeme oddeliť od ostatných a do značnej miery ju môžeme študovať nezávisle.**

### Existujú rozličné druhy pamäti súvisiace s rozličnými oblasťami mozgu

Pri uvedenej amnestickej poruche bolo možné na krátky okamih udržať v pamäti telefónne číslo. Svedčí to o tom, že **pracovná krátkodobá pamäť je oddelený proces** od dlhodobejšej pamäti **a nie je lokalizovaná v strednej časti temporálneho laloka.** (Pracovná pamäť sa skladá z troch podprocesov a súvisí najmä s činnosťou prefrontálnej kôry.) Pamätanie si starších udalostí bolo zachované, ale informácie a príhody z dvojročného obdobia pred operáciou nie. Môžeme preto tvrdiť, že hipokampus a okolité štruktúry hrajú dôležitú úlohu v prvostupňovom spracovaní a uchovávaní nových informácií. **Miestom trvalejších spomienok však musí byť iná oblasť mozgu.**

Pri uvedenej poruche bola evidentná strata schopnosti zapamätať si nové fakty a udalosti, ale istý druh učenia zostal neporušený. Pacient **sa dokázal zlepšovať v úlohách, ktoré si vyžadovali motorickú zručnosť.** Porucha mu nebránila získať zručnosti v obkresľovaní obrysov obrazca hviezdy pri pozorovaní svojej ruky v zrkadle. Táto schopnosť sa zvyšovala vďaka opakovanému tréningu, nie vďaka úsiliu si niečo zapamätať. Pacient mal zakaždým dojem, že vykonáva novú činnosť. Na otázku, prečo sa jeho šikovnosť pri úlohe zlepšila, odpovedal: „O čom to hovoríte? Nikdy som tú úlohu predtým nevykonával“. Amnestickí pacienti s obojstranne porušeným hipokampom sú teda schopní tzv. implicitného učenia, ktoré si nevyžaduje vedomé úsilie. Opísaná porucha poskytuje náhľad do systémového poňatia UaP. Zosumarizujme si a doplníme tieto poznatky vo forme dnes všeobecne akceptovanej klasifikácie rôznych druhov pamäti, spolu s miestom ich lokalizácie v nervovom systéme.

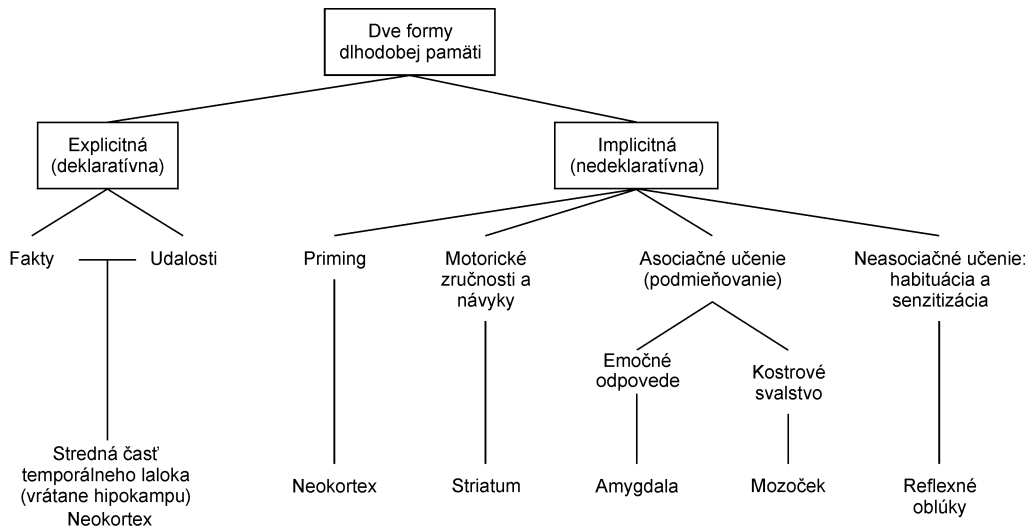
### Explicitná a implicitná forma pamäti

Na základe psychologických štúdií pacientov s mozgovými léziami rozlišujeme dve základné formy UaP (pozri obr. 17.3):

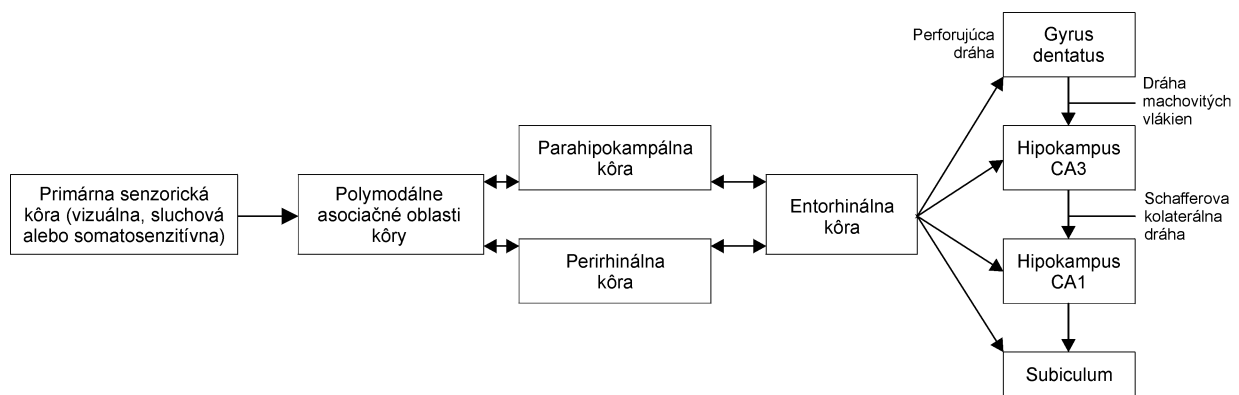
**A. Explicitná (deklaratívna) pamäť** je pamäťou pre fakty (sémantická zložka – „kto, čo?“) a udalosti (epizodická zložka – „kedy, kde?“). Príkladom **epizodickej zložky**

deklaratívnej pamäti môže byť živá spomienka na návštevu starej mamy v jej domčeku v Hornej Lehote minulý víkend. K **sémantickej zložke** patrí faktická informácia bez časovej a priestorovej organizácie o tom, že existuje stará mama a Horná Lehota. Vyvolanie týchto informácií z pamäti si vyžaduje vedomé úsilie a je možné ich verbálne vyjadriť. Fakt, že amnestickí pacienti s léziami hipokampu si pamätajú staršie zážitky a údaje z detstva, svedčí o tom, že **hipokampus je síce dôležitou, ale len dočasnou prechodnou stanicou pri ukladaní informácií do dlhodobej pamäti.** Súčasná predstava o procese ukladania explicitnej pamäti je nasledovná: informácie z prostredia prúdia do mozgu cez senzorické (vizuálne, sluchové, somatosenzitívne) orgány a dráhy do primárnych a sekundárnych (unimodálnych) senzorických kôrových oblastí. Syntéza vizuálnej, sluchovej a somatosenzitívnej vnemovej zložky sa deje v polymodálnych asociačných oblastiach kôry (napr. v parieto-okcipito-temporálnej asociačnej kôre). Informácia potom putuje cez parahipokampálnu kôru a perirhinálnu kôru do entorhinálnej oblasti, ktorá je hlavnou vstupno-výstupnou stanicou hipokampu (obr. 17.4). Z entorhinálnej kôry putujú informácie do gyrus dentatus, do hipokampu (CA3 a CA1 oblasť), do subicula a späť do entorhinálnej kôry. Z nej sa informácie vracajú cez parahipokampálnu a perirhinálnu kôru do polymodálnych asociačných oblastí neokortexu. Zaujímavé je, že patologické zmeny typické pre Alzheimerovu chorobu sa veľmi skoro objavujú práve v entorhinálnom kortexe. Podľa tejto predstavy teda **hipokampálny systém sprostredkuje ukladanie dlhodobej explicitnej pamäti do asociačných oblastí neokortexu.** Konsolidácia dlhodobých spomienok pravdepodobne prebieha vďaka neustálemu dialógu medzi kôrovými a podkôrovými (hipokampálnymi) neurónovými sieťami. Hipokampálna oblasť temporálneho laloka možno slúži na dočasné vzájomné spájanie (binding) kortikálnych reprezentácií viacerých aspektov jedného pojmu alebo jednej udalosti počas ukladania alebo vyvolávania z pamäti. Keď sa informácia v asociačných oblastiach kortikálnej siete ustáli, podkôrové štruktúry sa stávajú čoraz menej dôležitými, takže ustálené pamäťové okruhy sa nakoniec stanú nezávislými od hipokampu, ako sme to videli v prípade pacienta s bilaterálne odstráneným hipokampom. Túto hypotézu podporuje aj fakt, že lézie v rozličných asociačných oblastiach spôsobujú špecifické defekty sémantickej alebo epizodickej pamäti.

**Dlhodobá sémantická pamäť** týkajúca sa mnohých aspektov rôznych faktov, pojmov a objektov nie je uložená na jednom mieste, ale **je distribuovaná vo viacerých neokortikálnych oblastiach.** Vyvolávanie nejakého pojmu z pamäti (napr. pojmu slon) teda pozostáva z integrácie početných informácií (rozličných vlastností slona), uložených v rozličných miestach mozgovej kôry, do jednotnej predstavy (slona).



Obrázok 17.3: Rôzne formy pamäti a učenia je možné rozdeliť na dve skupiny: explicitnú a implicitnú pamäť. Na obrázku nie je znázornená pracovná krátkodobá pamäť, ktorá je odlišným typom pamäti a súvisí s činnosťou prefrontálnej kôry. (voľne podľa Kandela ER, 2000 a Koukolíka F, 2000).



Obrázok 17.4: Vstupné a výstupné dráhy hipokampovej formácie. (voľne podľa Kandela ER, 2000).

Pre **začleňovanie faktov do časovo-priestorových súvislostí (epizodická pamäť)** je dôležitá činnosť asociačných oblastí **prefrontálnej kôry**. Naznačuje to skutočnosť, že prefrontálna kôra má spojenia s hipokampálnou oblasťou a že lézie v prefrontálnej oblasti spôsobujú tzv. amnéziu na zdroje (source amnesia), ktorá sa vyznačuje stratou pamäti na to, kedy a kde k udalosti došlo.

**B. Implicitná (nedeklaratívna) pamäť** slúži na ukladanie percepčných a pohybových zručností („ako?“) a podmienených reakcií. Informácie v nej uložené si vybavujeme bez vedomého úsilia alebo úmyslu (automaticky) a nevyjadrujeme ich verbálne. Implicitná pamäť má viacero podtypov,

ktoré súvisia s rôznymi neurálnymi podsystémami (pozri obr. 17.3). Pri získavaní motorických návykov a zručností (vyžadujúcich správny sled a súvislosť pohybových vzorcov hlavnú úlohu zohrávajú **bazálne gangliá a mozoček**. Mozoček je dôležitý aj pri klasickom podmieňovaní (napríklad podmienené žmurknutie na pôvodne neutrálny podnet – zvonček – keď sa asociuje s prirodzeným podnetom pre žmurknutie – s fúknutím do oka). Podmieňovaním naučený strach (learned fear) súvisí s činnosťou **amygdaly**, priming (vyvolávanie z pamäti cez dopĺňanie slov po ukázaní prvých písmen zapamätaného slova) s činnosťou **neokortexu** a percepčné učenie (vrátane habituácie

a senzitivizácie) s primárnymi **senzorickými dráhami a reflexmi**.

Aj keď sú deklaratívna a nedeklaratívna pamäť určitými protipólmi, môže pamäťový záznam prechádzať z jednej formy do druhej (napríklad postupná automatizácia pri šoférovaní auta). **Explicitné aj implicitné učenie má spoločné črty**: môžeme v ňom rozlíšiť **časové štádiá** (krátkodobejšie a dlhodobejšie formy pamäti). Súvisí to so spoločnými molekulárnymi mechanizmami, ktoré stoja v pozadí.

### Poruchy pamäti

Ak si dlhodobú explicitnú pamäť predstavíme ako pamäťový sklad, v procese učenia môžeme rozlíšiť približne štyri prvky: **vštepovanie (zakódovanie – encoding)** novej informácie (zameranie pozornosti, vstup do pracovnej pamäti a z nej ďalej, vytváranie súvislostí s uloženými staršími informáciami), **konsolidácia** (stabilizácia novej informácie, premena na dlhodobú pamäť), **uloženie/skladovanie** (storage – v dlhodobej pamäti), **vyvolanie** (retrieval – z pamäťového skladu do pracovnej pamäti). Podľa tohoto modelu môže dôjsť k **porušeniu pamäťového procesu vo viacerých bodoch**. Napríklad pri Alzheimerovej chorobe dochádza k rozpadu pamäťového skladu (strata neurónov a ich spojení), pri otrase mozgu alebo pri vysokej emočnej tenzii sa môže dočasne porušiť schopnosť vyvolávania informácií z pamäti a pri léziách hipokampu dochádza k narušeniu vštepovania a konsolidácie. Rušivé zásahy do funkcie rôznych anatomických štruktúr a okruhov mozgu, ktoré súvisia s pamäťou (obr. 17.3), vedú k zodpovedajúcim poruchám, ako sme už naznačili vyššie. **Etiologické spektrum** týchto zásahov je široké: obehové príčiny (ischémia, krvácanie), zápal (infekcie), nádorové zmeny, degeneratívne ochorenia (Alzheimerova choroba), toxické príčiny (alkoholizmus, oxid uhoľnatý, atď.), traumatické príčiny, elektrokonvulzívna terapia. Lézie hipokampu vedú k poruche ukladania nových informácií a k časovo ohraničenej retrográdnej amnézii. Prechodná bilaterálna funkčná porucha hipokampu môže vyvolať anterográdnu a retrográdnú amnéziu (tranzitórnu globálnu amnéziu). Strata starších pamäťových údajov (retrográdna amnézia siahajúca ďalej do minulosti) môže byť spôsobená poruchami v príslušných asociačných kôrových oblastiach. Lézie v prefrontálnej oblasti (napríklad frontálna atrofia u pacientov s Korsakovým syndrómom) vedú k poruchám epizodickej pamäti (napr. source amnesia), ktorá súvisí s časovým a priestorovým kontextom. Toxické, degeneratívne alebo traumatické poškodenie mozogka môže narušiť implicitné pamäťové údaje. Pacienti s Huntigtonovou chorobou, pri ktorej sú poškodené bazálne gangliá, majú ťažkosti naučiť sa nové zručnosti pri relatívne intaktnej explicitnej pamäti. Vyradenie funkcie amygdaly (napr. trauma, opiáty) ruší naučenú podmienenú reakciu úzkosti. Obojstranné odstránenie amygdaly s časťami hipokampu a temporálnych la-

lokov má okrem amnézie za následok správanie s uvoľnením zábran (Klüverov-Bucyho syndróm). Okrem **kvantitatívnych** porúch pamäti vo forme hypomnézie až amnézie existujú aj **kvalitatívne** poruchy, pri ktorých sa mení nielen výkonnosť pamäťovej funkcie, ale dochádza aj ku kvalitatívnemu skresleniu (deformácii) pamäťovej stopy – engramu. Patria sem rôzne paramnézie, pamäťové halucinácie u psychotikov (osoba si spomína na neexistujúci zážitok, pričom nepripúšťa korekciu) alebo konfabulácie (falošná spomienka, ktorú ale môžeme svojou autoritou u pacienta skorigovať) pri Korsakovom syndróme.

### Učenie sprevádzajú zmeny účinnosti synaptického prenosu

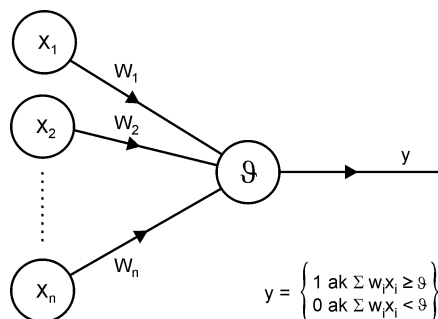
Doteraz sme sa zaoberali otázkou, ktoré mozgové štruktúry a dráhy súvisia s pamäťou. Akým spôsobom je však informácia v labyrinte nervového systému uložená? Aké sú neuronálne (celulárne a subcelulárne) mechanizmy stojace v pozadí ukladania nových údajov? Ako prostredie vtlačá prostredníctvom učenia svoje poslanstvo do mikroštruktúry tvarovateľného mozgu? Čo je tou vnútornou podstatou záhadnej plasticity mozgu, ktorá úzko súvisí s našou identitou?

Ukazuje sa, že kľúčovú úlohu v tejto otázke zohrávajú vlastnosti synaptického prenosu. Dnes sa všeobecne akceptuje, že **východzie a cieľové body synaptických spojení sú určené geneticky**, tak ako väčšina vlastností neurotransmisie. **Účinnosť prenosu signálu na synapsách** v kôrových neurónových sieťach **sa však môže meniť** počas života **ako dôsledok individuálnej skúsenosti (učenia)**. Plasticita mozgu je teda pri hlbšom pohľade odrazom plasticity neurónových spojení. V súčasnosti sa poznajú mechanizmy synaptických zmien veľmi detailne. Za zásadné objavy v tejto oblasti dostali v roku 2000 Nobelovu cenu Eric Kandel a Paul Greengard. Neurobiológia so svojimi fascinujúcimi objavmi však v nezanedbateľnej miere vďačí za inšpiráciu psychológii a prekvapivo aj počítačovej vede.

### Hebbovo pravidlo učenia a prvá umelá neurónová sieť

V roku 1949 psychológ **Donald Hebb** navrhol **univerzálne pravidlo synaptických zmien, ku ktorým dochádza pri učení**: „Keď má axón bunky A excitačný účinok na bunku B, a opakovane alebo vytrvalo sa zúčastňuje na jej aktivácii, v jednej alebo v oboch bunkách prebehne istý rastový proces alebo metabolická zmena, takže účinnosť bunky A ako jednej z buniek, ktoré aktivujú B, vzrastie“. Inými slovami, **opakovaná aktivácia jedného neurónu iným, prostredníctvom určitej synapsy, zvyšuje jej silu**. Ukázalo sa, že Hebb vyslovil prorockú vetu, ktorá neskôr našla biologický korelát v reálne existujúcich neurofyziologických fenoménoch.

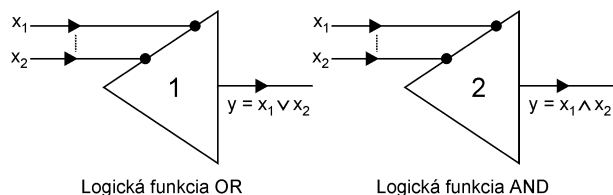
Inšpirácia pre neurobiológiu však prišla aj z iného zdroja. **McCulloch a Pitts** v roku 1943 ukázali, že súbor jednoduchých, navzájom prepojených umelých jednotiek, podobných neurónom, dokáže spracovávať informácie. V ich **prvej umelej neurónovej sieti** všetky synaptické vstupy konvergujú na binárny logický neurón (pozri obr. 17.5), ktorý môže mať len dva stavy (on/off): 1 (vysiela signál) a 0 (nevysiela). Každý synaptický vstup ( $x$ ) je ohodnotený číslom – váhou synapsy ( $w$ ). Aktivity všetkých presynaptických axónov sa násobia príslušnou váhou ( $wx$ ), sčítajú sa navzájom ( $\sum w_i \cdot x_i$ ) a výsledná suma sa porovná s iným číslom – excitačným prahom ( $\vartheta$ ). Ak váhovaná suma vstupných aktivít dosiahne prah  $\vartheta$ , potom stav neurónu je 1, v opačnom prípade, ak vážená suma je menšia ako prah  $\vartheta$ , potom neurón je v stave 0.



Obrázok 17.5: Binárny logický neurón, ktorý vytvára spoje s inými neurónmi. Ak váhovaná suma vstupných aktivít ( $\sum w_i \cdot x_i$ ) je väčšia ako prah  $\vartheta$ , potom stav neurónu je  $y=1$ , v opačnom prípade je neurón v stave  $y=0$ . (voľne podľa Kvasničku V, 2001).

Zaujímavé je, že aj takáto jednoduchá sieť s fixnými synaptickými váhami, ktorá má veľmi ďaleko od zložitosti reálnej neurónovej siete, má **veľkú výpočtovú silu** a môže byť mocným modelovým prostriedkom. McCulloch a Pitts dokázali, že **trojvrstvová sieť binárnych neurónov je schopná simulovať ľubovoľnú logickú (Boolovu) funkciu** (AND – a, OR – alebo, atď., pozri obr. 17.6). Táto sieť teda dokáže urobiť akýkoľvek výpočet, ktorý vie zrealizovať digitálny počítač!

Umelý neurón je založený na zjednodušenej analógii reálneho neuróna:



Obrázok 17.6: McCullochov-Pittsov binárny umelý neurón dokáže simulovať logické (Boolove) funkcie, ak vhodne nastavíme jeho prah a synaptické váhy. Ak má logický neurón napríklad dva vstupy ( $x_1, x_2$ ) ohodnotené váhou 1, simulácia sa dá dosiahnuť nasledovným nastavením prahu excitácie: A. Funkcia OR – prah  $\vartheta=1$ . Ak je aktívny aspoň jeden vstupný neurón (vstup  $x_1/x_2$  je 1/0 alebo 1/1), prah sa dosiahne ( $\sum w_i \cdot x_i \geq 1$ ) a výstupný neurón vyšle signál 1 („pravda“). B. Funkcia AND – prah musí byť nastavený na veľkosť 2. Táto hodnota sa dosiahne a výstupná aktivita bude 1 („pravda“), len ak budú zároveň aktívne obidva vstupy (1/1). (voľne podľa Kvasničku V, 2001).

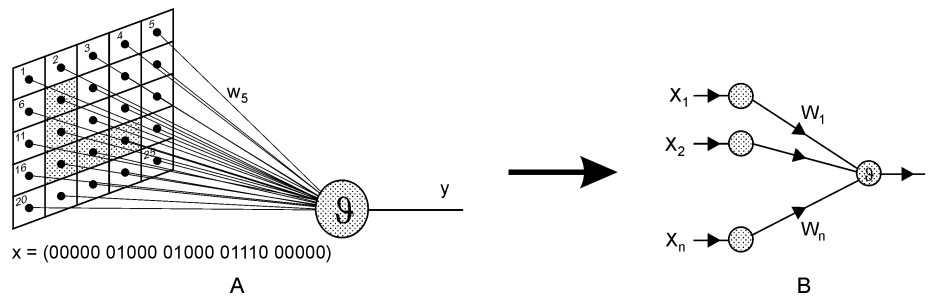
#### Neurón

synaptická účinnosť  
séria akčných potenciálov  
postsynaptický potenciál  
sumárny postsynaptický potenciál na some  
prah excitácie  
synaptická plasticita

#### Umelý neurón

váha spojenia ( $w_i$ )  
výstupná aktivita ( $y$ )  
 $w_i \cdot x_i$   
 $\sum w_i \cdot x_i$   
 $\vartheta$   
 $\Delta w_i$  (zmena synaptickej váhy)

Reálny neurón s rozsiahlym dendritickým stromom a tisíckami synáps však nemožno stotožniť s primitívnym logickým neurónom. Nie je však vylúčené a niektoré neurobiologické dáta (morfológia dendritov, umiestnenie a membránové vlastnosti synáps) to naznačujú, že isté **logické výpočty by hypoteticky mohli prebiehať v častiach dendritického stromu**, pričom základným (nelineárnym) výpočtovým elementom by mohla byť synapsa. Výpočtová sila každého systému spočíva v nelinearite. Výpočtová paradigma nechce tvrdiť, že mozog je skonštruovaný ako digitálny počítač s binárnou logikou. Jej snahou je skôr preskúmať vlastnosti nelineárnych interakcií v najmenších kompartmentoch nervového systému – v dendritických vetvách a na dendritických tŕňoch - a ukázať, že môžu byť schopné mohutného spracovania informácií. Paradigmatický prístup, ktorý sa snaží duševné procesy vysvetliť ako výpočtové operácie (algoritmy) aplikované na určité mentálne reprezentácie, sa označuje aj ako **CRUM** (Computational-Representational Understanding of Mind; počítačno-reprezentatívne pochopenie mysle).



Obrázok 17.7: Perceptrón sa skladá z dvoch vrstiev. V prvej vrstve sú vstupné neuróny, pomocou ktorých sa kóduje obrázok na „sietnici“ perceptrónu. V prípade, že daná štvorcová oblasť sietnice je biela, potom príslušná zložka  $x$  je nulová; v opačnom prípade, keď daná oblasť je tmavá (je súčasťou premietnutého obrázku na sietnici), potom príslušná zložka  $x$  je jednotková. Druhá vrstva obsahuje len jeden (výstupný) neurón, ktorého binárna aktivita kóduje písmeno zo sietnice oka. Ak je toto písmeno „L“, potom požadovaná výstupná aktivita je jednotková, v opačnom prípade, pre všetky ostatné písmená je výstupná aktivita nulová. Každý spoj z  $i$ -tého vstupného neurónu do výstupného neurónu je ohodnotený váhovým koeficientom  $w_i$ . Výstupný neurón je ohodnotený prahom  $\vartheta$ . (voľne podľa Kvasničku V, 2001).

V roku 1958 **Rosenblatt** ukázal, že McCullochova-Pittsova sieť s modifikovateľnými synaptickými váhami je schopná učiť sa identifikovať a klasifikovať objekty (napríklad písmeno L – pozri obr. 17.7). Túto učenia sa schopnú sieť nazval **perceptrón**. Synaptické váhy perceptrónu sa menia podľa algoritmu s pravidlom, ktoré je podobné Hebbovmu pravidlu učenia. Za posledných 40 rokov výskum v oblasti tzv. umelých neuronových sietí od týchto jednoduchých modelov značne pokročil. Podrobnejší prehľad je však mimo rámec tejto kapitoly. Z domácej literatúry odporúčame napr. Beňušková a kol. (2000).

### Synaptická plasticita – základné pojmy

Hebbove teoretické úvahy a neurokomputačné modely priniesli myšlienku, že **pamäť môže byť zakódovaná v neuronových sieťach prostredníctvom zmien synaptických váh**.

Získavanie neurobiologických údajov korešpondujúcich s touto hypotézou začalo v roku 1973, keď Bliss a Lomo objavili jav dlhodobého posilnenia synaptických váh v hippocampe.

**Synaptická plasticita** je proces, v ktorom synaptické spojenia menia svoju účinnosť v dôsledku predchádzajúcej aktivity. **Synaptická účinnosť** (váha, sila) môže byť definovaná ako veľkosť transmembránového napätia na membráne somy postsynaptického neuróna (alebo na postsynaptickej membráne v samotnej synapse) ako dôsledok definovanej jednotkovej stimulácie presynaptického terminálu synapsy. Synaptická účinnosť je teda mierou príspevku danej synapsy k sumárnemu postsynaptickému potenciálu, ktorý určuje čas a frekvenciu akčných potenciálov generovaných po dosiahnutí prahu excitácie ne-

uróna. Je priamo úmerná amplitúde a trvaniu postsynaptického potenciálu (PSP) na danej synapse. **Synaptická váha** (PSP po jednotkovej stimulácii synapsy) **závisí od dvoch skupín faktorov**:

A. **Presynaptické faktory**: uvoľnené množstvo prenášača

B. **Postsynaptické faktory**:

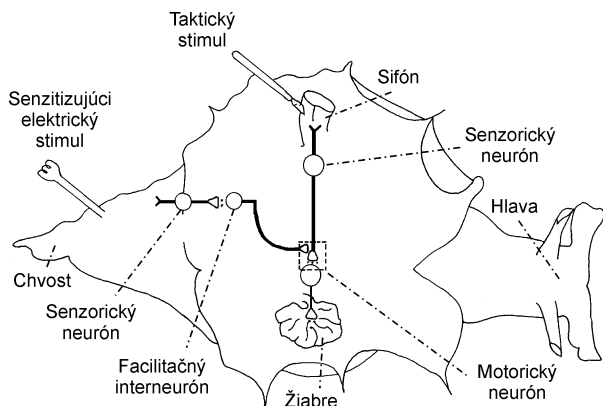
- počet receptorov
- typ a vlastnosti receptorov
- vstupná elektrická impedancia (odpor – závisí od morfológie dendritického trníka a jeho elektrických vlastností)

Zmena týchto synaptických vlastností vedie k zmene synaptickej váhy. Táto zmena môže byť krátko- alebo dlhotrvajúca, pozitívna alebo negatívna.

### Učenie u morského mäkkýša *Aplysia Californica* sprevádzajú zmeny synaptickej účinnosti

Mäkkýš *Aplysia Californica* je schopný jednoduchých foriem implicitného učenia (habituácia, senzitivácia, klasické podmieňovanie), ktoré sa týkajú jeho žiabrového reflexu. Keďže zapojenie neurónov v ňom je veľmi jednoduché (obr. 17.8), predstavuje ideálny model pre štúdium procesov UaP. Eric Kandel a kol. tieto deje podrobne skúmali na molekulárnej úrovni a zistili zaujímavé fakty.

Za normálnych okolností dotyk v oblasti sífónu *Aplysiae* spôsobí odtiahnutie sífónu (nálevky) aj žiabier. Reflex je sprostredkovaný monosynaptickým prenosom signálu medzi senzitivným neurónom inervujúcim sífón a motorickým neurónom inervujúcim žiabre. Habituácia je neasociačné implicitné učenie, pri ktorom sa *Aplysia* postupne



Obrázok 17.8: Zapojenie neurónov žiabrového reflexu zúčastňujúcich sa na učení vo forme habituácie, senzitivácie a podmieňovania u mäkkýša *Aplysia Californica*. Senzitívne neuróny (väčšinou) monosynapticky prenášajú signalizáciu z mechanoreceptorov v koži sifónu na motorické neuróny, ktoré inervujú žiabre. Elektrická stimulácia chvostovej oblasti aktivuje chvostové senzitivné neuróny, ktoré spôsobujú excitáciu facilitačných interneurónov. Interneuróny vytvárajú axoaxonálne synapsy na terminálnych zakončeníach senzitivných neurónov zo sifónu. Aktivita facilitačných interneurónov vedie prostredníctvom molekulárnych kaskád v sifonických senzitivných neurónoch k zvýšeniu uvoľňovania neurotransmitera – ide o presynaptickú facilitáciu účinnosti synaptického spojenia. (voľne podľa Kandela ER, 2000).

naučí nereagovať na nevýznamný jemný dotyk sifónu. **Pri habituácii dochádza k zníženiu účinnosti synaptického spojenia** medzi senzitivnými a motorickými neurónmi. Po dosiahnutí habituácie senzitivný neurón svojou aktivitou vyvoláva menší excitačný postsynaptický potenciál na motorickom neuróne. Dôvod spočíva v zmenšení vylučovaného množstva vezikúl s neurotransmitterom z presynaptického zakončenia. **Senzitivácia** je tiež neasociačné učenie, pri ktorom sa *Aplysia* po nepríjemných elektrických podnetoch do oblasti chvosta naučí výraznejšie odťahovať žiabre nielen na ne, ale aj na neškodné dotykové stimuly v oblasti sifónu. **Klasickým podmieňovaním** sa dá dosiahnuť podobným spôsobom ešte výraznejší efekt. Pri tomto asociačnom učení je však dôležité poradie a časový odstup (čiže asociácia) neškodného taktického podnetu v okolí sifónu a následného elektrického šoku do chvosta. **Pri senzitivácii aj pri klasickom podmieňovaní dochádza k zvýšeniu sily** (k facilitácii) vyššie spomínaného senzitivno-motorického **synaptického spojenia**. (Na rozdiel od habituácie však tento facilitačný účinok vzniká prostredníctvom interneurónov, ktoré spájajú senzitivné

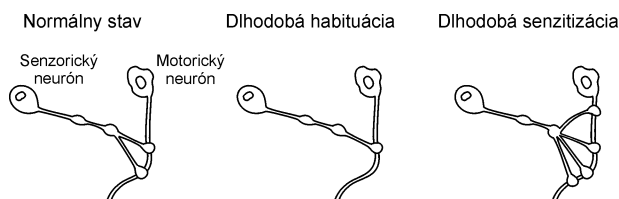
neuróny z chvosta s axónmi senzitivných neurónov zo sifónu.) Facilitácia synapsy môže byť krátkodobá alebo dlhodobá – v závislosti od počtu chvostových elektrošokov. Krátkodobé zvýšenie synaptického sily sa dosahuje zvýšením množstva vylučovaného neurotransmitera z presynaptického zakončenia senzitivného neurónu, ktorý prenáša reflexné podnety zo sifónu na motorický neurón. Facilitáciu vyvoláva aktivita interneurónov po chvostovom šoku, ktoré vylúčením serotonínu a jeho naviazaním na receptory presynaptického zakončenia sifonického senzitivného neurónu spúšťajú signálne cesty vedúce k aktivácii cAMP-dependentnej proteínkinázy A (PKA). PKA potom fosforyláciou cieľových proteínov spôsobí krátkodobé zvýšenie vylučovania neuroprenášača.

### Dlhodobá pamäť vyžaduje syntézu nových proteínov a je vyvážené regulovaná

Jeden elektrický stimul vyvolá pôsobením vylúčeného serotonínu a následnej fosforylačnej aktivity PKA krátkodobú senzitiváciu synapsy. **Krátkodobá pamäť** u *Aplysie* teda **vyžaduje kovalentnú modifikáciu (fosforyláciu) už existujúcich synaptických proteínov**. Opakované stimuly vedú k opakovaným serotonínovým pulzom, ktoré spôsobia premenu krátkodobého zvýšenia synaptického sily (minúty, hodiny) na dlhodobú senzitiváciu. Ukázalo sa, že u *Aplysie* **konverzia krátkodobej pamäti na dlhodobjšiu pamäť (konsolidácia)** trvajúcu niekoľko dní až týždňov **vyžaduje syntézu nových proteínov**. Ten istý princíp však možno zovšeobecniť aj na iné organizmy. Inhibitory proteínsyntézy a syntézy mRNA blokujú u rôznych živočíchov vznik dlhodobej pamäti. Fascinujúcim zistením je, že molekulárne mechanizmy konsolidácie pamäti sú evolučne zakonzervované a spoločné rôznym živočíšnym druhom. U *Aplysie* opakované učiace stimuly spôsobia v senzitivnom neuróne, že PKA sa (spolu s MAPK – mitogen activated kinase) translokuje do jadra, kde fosforyluje transkripčný faktor CREB1 (cAMP-response element binding protein). Aktivovaný CREB1 po väzbe na promótor CRE (cAMP response element) začne prepisovať gény včasnej odpovede (immediate response genes), ktorých proteínové produkty (1) predĺžia pôsobenie PKA a (2) aktivujú ďalšie gény, ktoré vyvolajú rast nových synaptických spojení (obr. 17.10). Okrem aktivácie faktora CREB1 je nutné zároveň deaktivovať inhibítor transkripcie CREB2. Odstránenie inhibičného vplyvu CREB2 nepriamo zabezpečuje PKA pravdepodobne cez fosforylačný účinok MAPK.

**Krátkodobá pamäť** vo forme prechodného zvýšenia sily synaptických spojení je u rôznych druhov **zabezpečovaná rôznymi mechanizmami kovalentnej modifikácie existujúcich proteínov**. **Dlhodobá pamäť** však **využíva** na svoj vznik **univerzálny molekulárny switch vo forme cAMP – PKA – MAPK – CREB signálnej cesty, ktorá vedie k ex-**

**presii génov a syntéze nových proteínov.** Konečnú stabilizáciu pamäti predstavuje rast nových synaptických spojení (obr. 17.9) Výskum klasického podmieňovania u *Drosophily* viedol k objavu, že 4 mutanty s poruchami učenia majú zároveň poruchu v niektorom mieste cAMP-kaskády. Zistilo sa tiež, že dlhodobé učenie *Drosophily* je závislé od expresie génov spustenej aktivátorom CREB. Zvýšená expresia represora CREB2 vedie k narušeniu dlhodobej pamäti bez poruchy krátkodobej pamäti. **CREB je kľúčovým proteínom nielen pre implicitné formy učenia u *Aplysie* a *Drosophily*, ale aj pre explicitné učenie u cicavcov,** ako o tom svedčia výskumy UaP u hlodavcov. V poslednej dobe sa objavili empirické dáta, ktoré naznačujú, že CREB-signálna cesta zohráva dôležitú úlohu pri učení aj u človeka. Nedávne štúdie týkajúce sa syndrómu mentálnej retardácie znamenajú prvé kroky k pochopeniu molekulárnych základov ľudských kognitívnych funkcií. Zistilo sa, že pri ochoreniach, u ktorých je súčasťou symptomatológie aj mentálna retardácia (napr. neurofibromatóza – typ 1), dochádza k patologickým zmenám molekúl, ktoré sú súčasťou MAPK-CREB kaskády. (Prehľad týchto zaujímavých nových zistení sa nachádza vo Weeber EJ a Sweatt JD 2002.)



Obrázok 17.9: Učenie a synaptogenéza u *Aplysie*: dlhodobá habituácia vedie k strate synáps dlhodobá senzitivácia k zvýšeniu počtu synáps. (voľne podľa Kandela, 2000).

Existencia inhibítora gémovej expresie (proteínu CREB2) upozorňuje na dôležitý fakt. **Procesy UaP sú viažene riadené, a to nielen pozitívnymi, ale aj negatívnymi mechanizmami.** Inhibičné pamäťové molekuly majú veľký fyziologický význam, pretože umožňujú regulovať vstup informácií do dlhodobej (ale aj do krátkodobej) pamäti. Týmto spôsobom je umožnené, že z prostredia bohatého na podnety sa extrahujú a organizmus ovplyvnia predovšetkým relevantné stimuly potrebné pre prežitie. Represorové proteínové molekuly sú kódované génmi, ktoré by sme mohli podľa analógie tumor-supresorových génov zohrávajúcich úlohu pri bunkovom delení a onkogénnych procesoch, nazvať pamäť-supresorové gény (memory-suppressor genes).

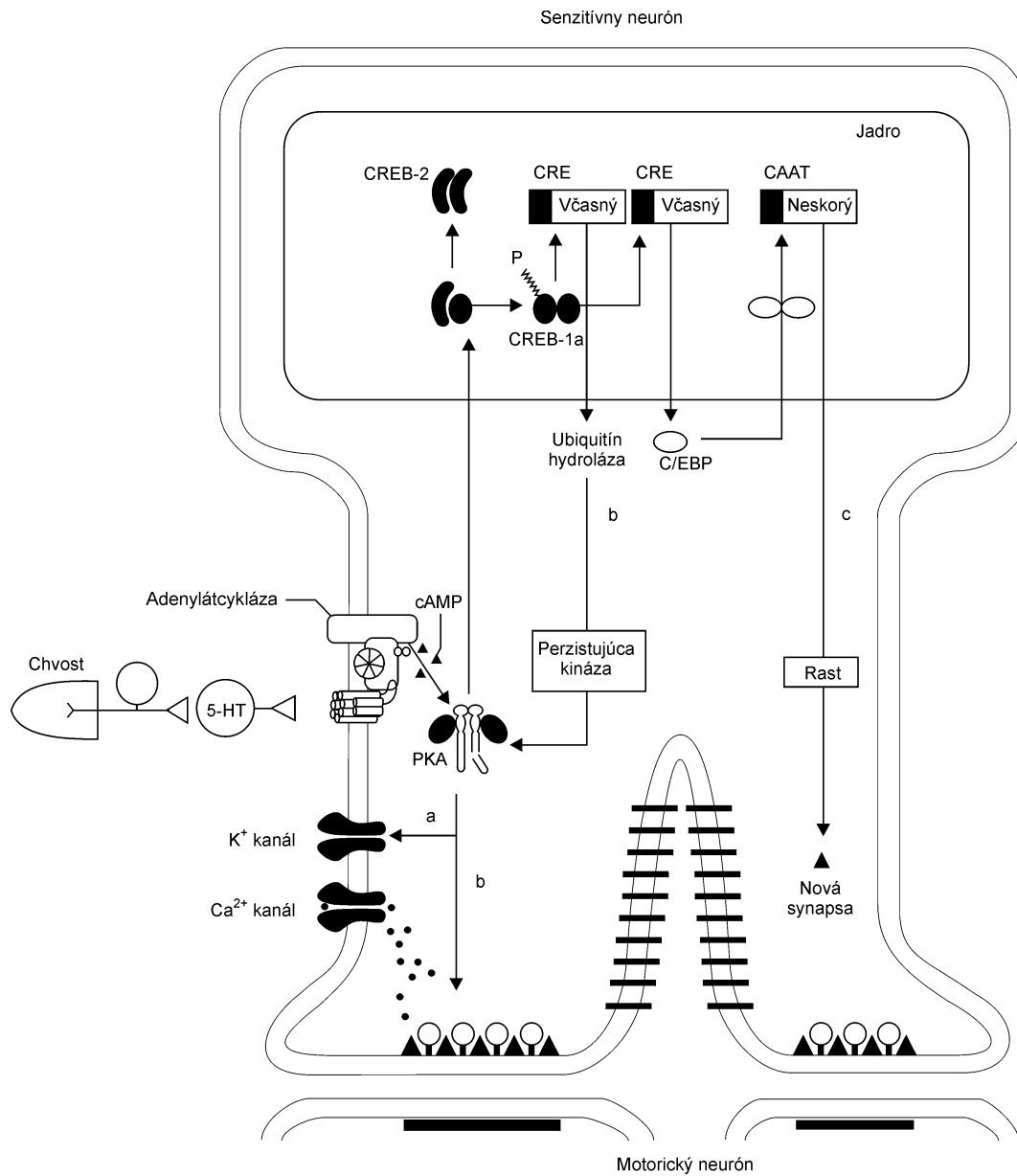
## Explicitná pamäť u cicavcov je spojená s dlhodobou potenciáciou synáps v hipokampe

Popis mechanizmov implicitného učenia u *Aplysie* ilustruje, ako sa u bezstavovcov zapisuje do nervového systému jednoduchá reflexná informácia. Ako sa však u vyšších živočíchov ukladá do pamäti explicitná informácia o faktoch a udalostiach?

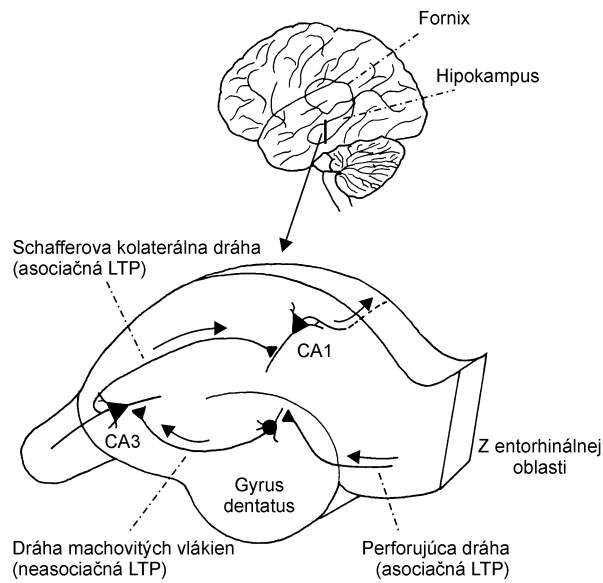
V mnohých oblastiach mozgu a predovšetkým v hipokampe, ktorý súvisí s explicitnou pamäťou, je možné prostredníctvom vysokofrekvenčnej stimulácie prírodných axónov vyvolať dlhodobé zvýšenie synaptickej účinnosti (vo forme zväčšenej amplitúdy excitačného postsynaptického potenciálu – EPSP) – tzv. **dlhodobú synaptickú potenciáciu** (long-term potentiation – **LTP**) v cieľových neurónoch. Nízkofrekvenčnou stimuláciou je možné vyvolať dlhodobé zníženie sily synaptického prenosu – tzv. **dlhodobú synaptickú depresiu** (long-term depression – **LTD**). Väčšina synáps v mnohých oblastiach mozgu a u rôznych druhov živočíchov, na ktorých sa pozoruje (umelo alebo prirodzene navodená) LTP, vykazujú aj LTD. Regulácia sily synaptických spojení je teda obojsmerná (tzv. bidirectional plasticity). Aké molekulárne mechanizmy stoja v pozadí asociačnej LTP/LTD? Asociačnú LTP možno vyvolať stimuláciou axónov, ktoré sú vyslané bunkami entorhinálnej oblasti k dendritom granulórných buniek v gyrus dentatus (perforujúca dráha) alebo stimuláciou axónov buniek z oblasti CA3, ktoré synapticky komunikujú s pyramídovými bunkami v oblasti CA1. Pozri obr. 17.11.

Počas (prirodzenej alebo stimuláciou navodenej) aktívacie axónu presynaptického neurónu dochádza k uvoľneniu glutamátového neurotransmitera, ktorý sa viaže na tri typy receptorov: AMPA, NMDA (ionotropné receptory – kanály) a metabotropný (spriahnutý s G-proteínom a so sekundárnymi poslami) glutamátový receptor (**mGluR**). **AMPA-R** je iónový kanál (receptor gated), ktorý po naviazaní glutamátu zvýši svoju priepustnosť pre ióny  $\text{Na}^+$  a  $\text{K}^+$  a tým výrazne prispieva k vzniku EPSP. Vlastnosti a počet AMPA-R-ov významne ovplyvňujú silu synapsy. **NMDA-R** je výnimočný tým, že ide o iónový kanál priepustný pre  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  a najmä  $\text{Ca}^{2+}$ , pre ktorého maximálne otvorenie sú potrebné súčasne dva podnety: (1) naviazanie glutamátu a (2) čiastočná depolarizácia membrány (vyvolaná väzbou glutamátu na AMPAR alebo spätným dendritickým šírením akčného potenciálu – viď nižšie), ktorá je potrebná pre uvoľnenie horčíkového ( $\text{Mg}^{2+}$ ) bloku. NMDAR vyžaduje pre svoju plnú aktiváciu asociované pôsobenie dvoch signálov, čím vlastne na molekulárnej úrovni realizuje základ pre asociačné učenie. NMDAR je zvláštnym iónovým kanálom, ktorý je súčasne vrátkovaný receptorom aj napätím (receptor- and voltage-gated). NMDAR sčasti prispieva k vzniku EPSP (teda aj k samotnej váhe synapsy), ale z pohľadu plasticity je veľmi





Obrázok 17.10: Molekulárne mechanizmy učenia Aplysie na synaptickom spojení sifonického senzitivného neurónu a žiabrového motorického neurónu. Účinnosť synapsy môže byť facilitovaná v troch rôznych štádiách: (a) Jeden pulz serotonínu (5-HT), vylúčený po elektrickom šoku do chvosta, aktivuje cez postsynaptický receptor adenylátcyklázu, ktorá produkciou cAMP aktivuje proteínkinázu A (PKA). PKA fosforyláciou cieľových proteínov zvýši vylučovanie neurotransmitera (zvýšenie účinnosti trvá rádovo minúty). Napríklad fosforyláciou zatvára  $K^+$ -kanály, a tým predlžuje depolarizačný účinok prichádzajúcich akčných potenciálov, čo zvýši vtok  $Ca^{2+}$ , ktorý je potrebný pre exocytózu vezikúl s transmitterom. (b) Opakované pulzy 5-HT spôsobia translokáciu PKA do jadra a aktiváciu transkripcie prostredníctvom CREB-cesty. Prepisom včasných (rýchlych) génov vzniknú proteínové produkty: ubiquitín-hydroláza, ktorá proteolyticky rozloží regulačnú (inhibičnú) podjednotku PKA a tým spôsobí jej perzistujúcu aktivitu a predĺženie facilitácie na 12–24 h; ďalším produktom je transkripčný faktor C/EBP, ktorý väzbou na CAAT oblasť DNA spustí transkripciu proteínov (c), ktoré sú kódované tzv. neskorými génmi a sú zodpovedné za rast nových synaptických spojení. (voľne podľa Mayforda M. a Kandela ER, 1999).



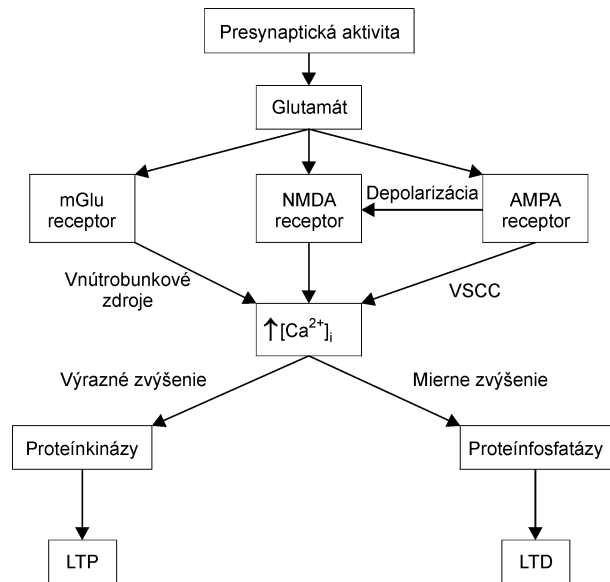
Obrázok 17.11: Tri hlavné aferentné dráhy v hipokampe, ktoré prinášajú vzruchy z entorhinálnej oblasti do oblasti gyrus dentatus, CA3 a CA1. (voľne podľa Kandela, 2000).

dôležitou jeho kalcium sprostredkovaná funkcia pri vyvoľaní zmeny synaptickej váhy.

### Indukcia zmeny synaptických váh je regulovaná postsynaptickou koncentráciou vápnika

Pri popise mechanizmov synaptickej plasticity je užitočné rozdeliť si tento proces na dve fázy: **indukciu** (vyvolanie – odštartovanie procesov vedúcich k LTP/LTD) a **expresiu** (procesy zabezpečujúce samotnú zmenu váhy vo forme LTP/LTD a jej udržanie).

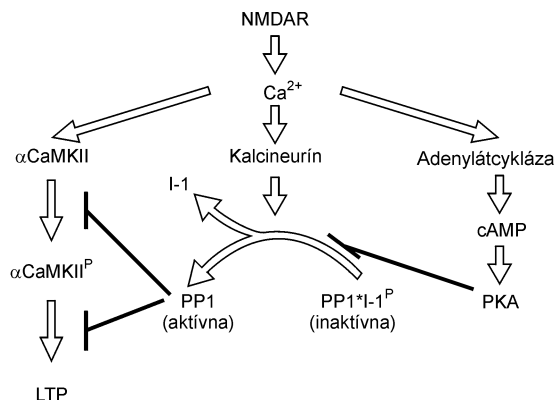
Pri synaptickom prenose okrem depolarizácie postsynaptickej membrány vo forme EPSP dochádza aj k metabolickým procesom, ktoré sú spúšťané zvýšenou koncentráciou vápnika. **Množstvo  $\text{Ca}^{2+}$  v postsynaptickom kompartmente sa môže zvýšiť viacerými cestami** (obr. 17.12): (1) cez otvorenie NMDAR-ov, (2) prostredníctvom aktívacie mGluR, ktorý uvoľní  $\text{Ca}^{2+}$  z vnútorných zdrojov cez fosfatidyl-inozitolovú kaskádu, (3) nepriamo cez depolarizáciu vyvolanú aktiváciou AMPAR alebo spätným šírením akčného potenciálu (AP), ktoré spôsobí otvorenie napätím ovládaných (voltage-gated) kalciových kanálov. Vysokofrekvenčná aferentná presynaptická aktivácia vyúsťuje do vysokej koncentrácie intracelulárneho  $\text{Ca}^{2+}$ , ktorá prednostne aktivuje proteínkinázy (kalcium/kalmodulín dependentnú proteínkinázu II – CaMKII, proteínkinázu C – PKC, tyrozínkinázu fyn). Nízkokfrekvenčná aferentná



Obrázok 17.12: Možné spôsoby zvýšenia vnútrobunkovej koncentrácie vápnika  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ , ktorej hodnota je prostredníctvom aktívacie proteínkináz alebo proteínfosfatáz kľúčovým regulátorom vzniku LTD/LTP. mGlu – metabotropný glutamátový receptor; VSCC – kalciové kanály ovládané napätím (voltage-sensitive calcium channels). (voľne podľa Kima JJ a Yoona KS, 1998).

aktivita spôsobuje nízku koncentráciu  $\text{Ca}^{2+}$ , ktorá vedie k aktivácii proteínfosfatáz (kalcineurín, PP1). Zdá sa teda, že **indukcia LTP a LTD závisí na relatívnej aktivite kináz a fosfatáz**. Prevažujúca kinázová aktivita vedie k LTP (prostredníctvom fosforylácie AMPAR a iných substrátov – pozri ďalej) zatiaľčo prevažujúca fosfatázová aktivita vedie k LTD.

Vznik LTP závisí od rovnováhy aktivity proteínkinázy A (PKA) a kalcineurínu ( $\text{Ca}^{2+}$  – dependentná fosfatáza, pozri obr. 17.13). (1) Vyššia  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  aktivuje PKA cez  $\text{Ca}^{2+}/\text{CaM}$  – dependentnú adenylátcyklázu a zvýšenie cAMP. PKA **fosforyláciou** aktivuje proteín I-1, ktorý je inhibítorom proteínfosfatázy 1 – PP1 (cesta k LTP je kvôli inhibícii PP1, ktorá nemôže defosforyláciou inaktivovať CaMKII, otvorená). (2) Nižšia  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  aktivuje kalcineurín, ktorý **defosforyláciou** inaktivuje inhibítor I-1, čo vedie k aktivácii PP1, ktorá defosforyláciou rôznych substrátov (napr. CaMKII) zatvára cestu k vzniku LTP. **Vnútrobunková koncentrácia kalcia  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  je primárnym spúšťačom LTD/LTP**.



Obrázok 17.13: Úloha proteínkinázy A a kalcineurínu ( $\text{Ca}^{2+}$ -dependentnej proteínfosfatázy) v regulácii indukcie LTP. Pozri text. (voľne podľa Elgersmu Y a Silvu AJ, 1999).

### Expresia váhových zmien zahŕňa presynaptické aj postsynaptické mechanizmy

Viaceré experimentálne údaje naznačujú, že mechanizmus expresie (prejavu a udržania) zmeny synaptickej sily na novej hodnote závisí od **počtu a/alebo od zloženia AMPA-receptorov na postsynaptickej membráne**. Zvýšenie synaptickej účinnosti pravdepodobne súvisí so zvýšením počtu (vkladanie nových receptorov) a citlivosti postsynaptických non-NMDA (AMPA) receptorov na glutamát ako dôsledok fosforylácie prostredníctvom CaMKII. Expresia LTP a LTD môže byť sprostredkovaná cez reverzibilnú fosforylačnú moduláciu GluR1 podjednotky AMPA receptora. Vznik LTP a LTD je spojený s fosforyláciou a defosforyláciou dvoch rozličných fosforylačných miest podjednotky GluR1. Na základe experimentálnych údajov Castellani a spol. navrhli biofyzikálny model obojsmernej plasticity, v ktorom aktivita proteínkináz a proteínfosfatáz, ktorých fosforylačným cieľom sú tieto dve miesta na proteíne GluR1, je regulovaná prostredníctvom  $[\text{Ca}^{2+}]_i$ .

V súčasnosti existujú dôkazy, že kalcium-dependentní druhí poslovia alebo možno  $\text{Ca}^{2+}$  samotné, spôsobuje v postsynaptickom neuróne **uvoľnenie** jedného alebo viacerých **retrográdnych poslov** (napr. NO, BDNF – brain derived neurotrophic factor), **ktorí putujú** cez synaptickú štrbinu **k presynaptickej bunke** (obr. 17.14). Retrográdni poslovia môžu modulovať mechanizmus presynaptického uvoľňovania transmitteru v zmysle jeho zvýšenia a pravdepodobne sa podieľajú aj na raste nových synáps. (Rast novej synapsy vyžaduje rozštiepenie presynaptického zakončenia, z čoho logicky vyplýva, že presynaptický neurón musí kvôli tomu dostať nejaký signál.)

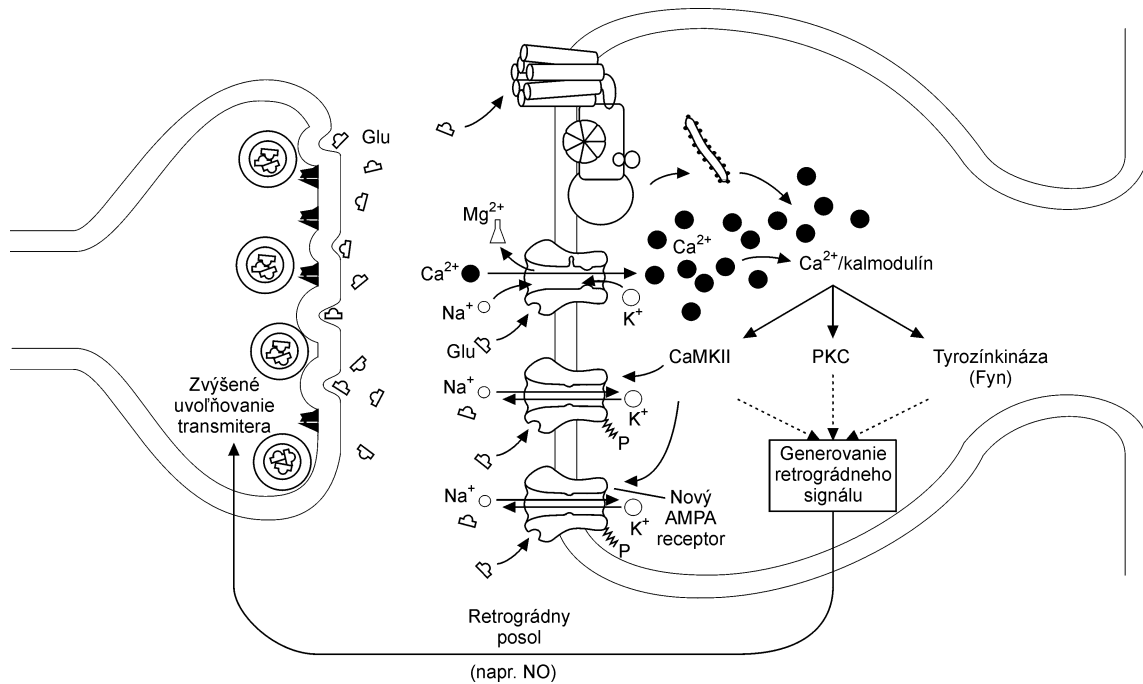
### Dlhodobejšia LTP (L-LTP) vyžaduje CREB-sprostredkovanú syntézu nových proteínov

LTP má dve časové fázy. Jedna stimulácia aferentného zakončenia spôsobuje vznik kratšej 1–3 hodiny trvajúcej LTP (early LTP – E-LTP). 4 a viac stimulačných sérií aplikovaných na aferentný axón indukuje dlhšie trvajúcu fázu LTP (neskorá LTP – late LTP), ktorá trvá aspoň 24 hodín. Konverzia krátkodobej pamäti (E-LTP) na dlhodobú vo forme **L-LTP vyžaduje novú syntézu RNA a proteínov a využíva cAMP-PKA-MAPK-CREB signálnu cestu** (obr. 17.15). Expresia génov zodpovedná za vznik L-LTP môže viesť k syntéze nových receptorov a iných molekúl dôležitých pre synaptickú plasticitu alebo až k rastu nových synaptických spojení. Je známe, že počet neurónov sítě s vekom klesá, ale počet synáps sa zväčšuje a dendritické stromy sa stávajú košatejšími. Molekulárne kaskády vedúce k synaptickému rastu v hipokampe nie sú ešte detailne známe. Čiastočne sú preskúmané u Aplysie, kde v konečných fázach CREB-dependentnej konsolidácie dlhodobej pamäti dochádza napríklad k internalizácii adhezívnych molekúl ApCAM (Aplysia – cell adhesion molecule). Internalizácia a redistribúcia povrchových adhezívnych molekúl sa môže podieľať na synaptogenéze. U rôznych živočíšnych druhov od Aplysie až po cicavce zohrávajú adhezívne molekuly dôležitú úlohu v plasticite synáps. Na synaptogenéze v hipokampálnych neurónoch sa môže podieľať aj ďalší produkt CREB-spustenej expresie génov – rastový faktor BDNF (brain derived neurotrophic factor) a ďalšie molekuly. Súhrnne možno povedať, že k indukcii L-LTP dochádza prostredníctvom transsynaptickej, transmembránovej, transcytoplazmatickej a transnukleárnej signalizácie.

### NMDA-receptor ako koincidenčný detektor

Vtok vápnika cez NMDAR hrá kľúčovú úlohu v indukcii LTD/LTP. Aktivácia NMDAR vyžaduje uvoľnenie a naviazanie glutamátu nasledované postsynaptickou depolarizáciou. **NMDAR teda slúži ako molekulárny koincidenčný detektor**, ktorý je citlivý na dva simultánne prebiehajúce presynaptické a postsynaptické deje: uvoľnenie glutamátu a depolarizáciu. Táto jeho vlastnosť **umožňuje implementáciu Hebbovho pravidla na synapsách**.

**Konvenčný pohľad** na indukciu LTP je, že 'silný' synaptický vstup (vo forme synchronne aktívnych aferentných axónov) spôsobí lokálnu postsynaptickú depolarizáciu, ktorá odblokuje NMDAR-y. Na susedných synapsách krátko predtým vylúčený glutamát môže preto aktivovať NMDAR a umožniť vtok kalcia. **Alternatívny model** spočíva na účinku spätne sa šíriacich (backpropagating) akčných potenciálov (AP) generovaných v iniciálnom segmente axónu postsynaptickej bunky. Spätne idúce AP-y (spustené veľkým sumárnym EPSP-om) tiež môžu byť



Obrázok 17.14: Indukcia LTP. Vázba glutamátu (Glu) na metabotropný postsynaptický receptor (prvý zhora) a NMDA-receptor (druhý zhora) spôsobí zvýšenie koncentrácie  $\text{Ca}^{2+}$ , ktorý aktivuje rôzne proteínkinázy. Tie fosforyláciou AMPA-receptora (tretí zhora) zvýšia jeho vodivosť pre ióny  $\text{Na}^+$ , resp. umožnia začlenenie nového receptora do membrány. Okrem toho aktivita proteínkináz môže viesť k tvorbe retrográdnych poslov (napr. NO), ktorí v presynaptickom termináli zvýšia uvoľňovanie neurotransmitera. Konečným výsledkom je väčšia amplitúda a trvanie EPSP-ov, teda väčšia sila synapsy. (voľne podľa Kandela ER, 2000).

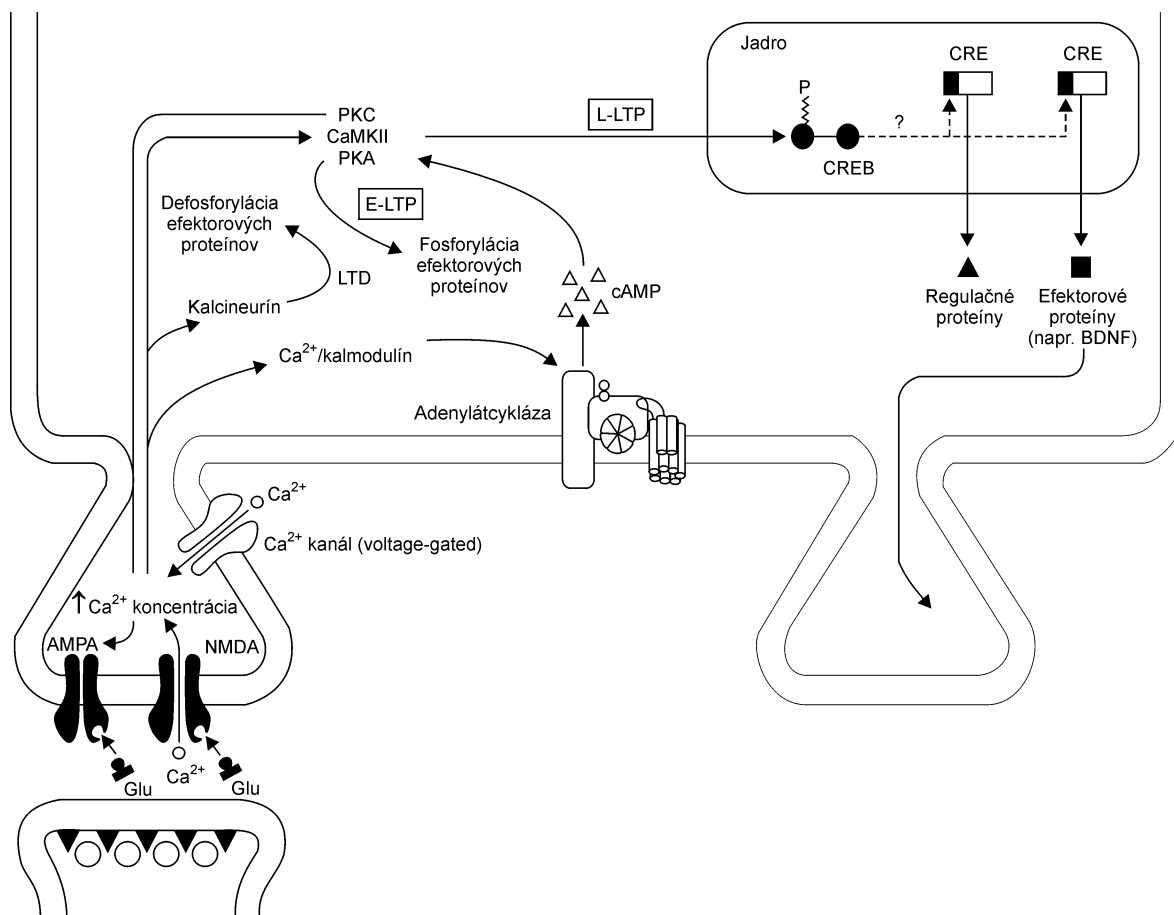
príčinou postsynaptickej depolarizácie potrebnej pre napätovo závislé odstránenie  $\text{Mg}^{2+}$  bloku NMDA-receptora. Z experimentov vyplýva, že dlhodobá modifikácia synaptickej účinnosti závisí od časového rozloženia presynaptických a postsynaptických AP-ov (spike timing-dependent plasticity – STDP). **Časové poradie aktivácie presynaptického vstupu a postsynaptického AP určuje, či vznikne LTP alebo LTD.** Opakované spojenie presynaptickej aktivácie s tesne nasledujúcou postsynaptickou sériou AP-ov (spätne sa šíriaca depolarizácia (AP) dorazí k synapse krátko po naviazaní glutamátu na receptory, resp. po vzniku EPSP) spôsobuje väčší postsynaptický vstup vápnika a LTP (obr. 17.16). Postsynaptický výboj spätne sa šíriacich AP-ov, ktorý časovo predbehne presynaptickú aktivitu (EPSP nasleduje po AP), naopak vedie k menšej  $[\text{Ca}^{2+}]_i$  a LTD.

Z počítačových simulácií vyplýva, že táto časovo asymetrická hebbovská synaptická plasticita (STDP) podporuje učenie a zapamätávanie si sekvencií signálov, pretože má tendenciu zosilňovať vzájomnú väzbu neurónov, ktoré vytvárajú kauzálne reťazce. Ak neurón A opakovane vysiela signál tesne pred aktivitou neurónu B, spojenie medzi

nimi sa posilní, takže v budúcnosti bude s vyššou pravdepodobnosťou neurón B vysielať signál tesne po neuróne A (kauzálny reťazec  $A \rightarrow B$ ).

### Pamäťová stopa ako vzorec distribuovanej aktivity neurónov v neurálnej sieti

Aký je princíp reprezentácie pamäťovej informácie (napríklad o vizuálnom vzhľade nejakého predmetu) v mozgu? V súčasnej výpočtovej i experimentálnej neurovede sa predpokladá, že princípom reprezentácie objektov väčšinou nie je kódovanie pomocou jednej bunky (v tom zmysle, že by aktivita 1 neurónu zodpovedala napríklad vizuálnej informácii o slonovi a aktivita iného neurónu informácii o krokodílovi). Preferuje sa názor, že nejaká informácia o objekte je reprezentovaná celou danou populáciou (sieťou) neurónov. V tejto populácii je dôležitá distribúcia (rozloženie, vzorec) aktívnych i neaktívnych prvkov (population coding). **Informácia je zakódovaná v neurónovej sieti vo forme zapamätaného vzoru aktivity neurónov.** Učenie siete podľa Hebbovho pravidla vedie k zosilňovaniu vzájomných väzieb medzi synchronne aktívnymi



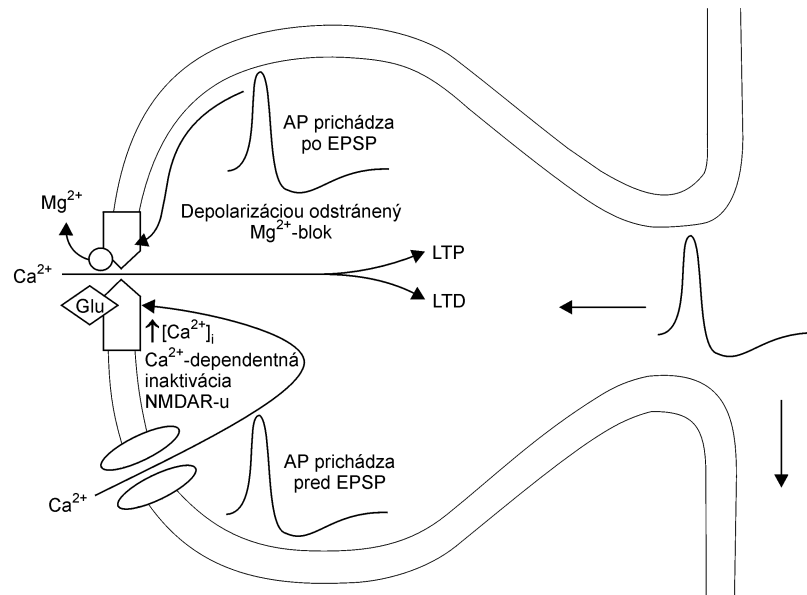
Obrázok 17.15: Indukcia krátkodobej (E-LTP) aj dlhodobejšej LTP (L-LTP) u cicavcov vyžaduje vstup  $\text{Ca}^{2+}$  cez NMDA-receptory, zatiaľčo normálna synaptická transmisia vo forme šírenia elektrického vzruchu je sprostredkovaná AMPA-receptorom. E-LTP vyžaduje aktiváciu proteínkináz a následnú kovalentnú modifikáciu (fosforyláciu) preexistujúcich proteínov (ako je AMPAR). Pre vyvolanie L-LTP je nutná aktivácia cAMP-signalnej cesty prostredníctvom Ca/CaM – dependentnej adenylylacyklázy. Aktivovaná PKA jednak odstraňuje inhibičné účinky kalcineurínu (obr. 17.13) a po translokácii do jadra tiež spúšťa transkripciu prostredníctvom molekuly CREB. Expresia génov môže viesť k novej synaptogenéze. (voľne podľa Mayforda M a Kandel ER, 1999).

neurónmi. Tak sa v sieti vytvára vzor – silno pospájané zoskupenie neurónov (cell assembly). **Hebbovská modifikácia účinnosti synaptických spojení, ktorá závisí od výnimočných vlastností NMDA-receptora ako detektora koincidencie, je esenciálnou podmienkou pre vytváranie a stabilitu vzorcov aktivity v biologických neurálnych sieťach.** Vyvolávanie informácie z pamäti si potom môžeme predstaviť nasledovne: vplyvom vonkajšieho stimulu sa aktivuje časť zoskupenia neurónov, ktoré sú navzájom silne pospájané a ktoré tak kódujú danú informáciu. Aktivity sa šíri predovšetkým pozdĺž silných synaptických spojení a aktivuje ostatné neuróny z kódujúceho zoskupenia a celý vzor sa vyvolá z pamäti. Pamäťová informácia pri-

tom môže byť zakódovaná nielen v distribuovanom vzorci synchronnej aktivity neurónov, ale aj vo frekvencii a fáze ich oscilujúcej synchronizácie.

Okrem opísaných LTP a LTD existujú ďalšie fyziologické koreláty pamäti, predovšetkým amygdalový kindling. Tvorba pamäťovej stopy je z hľadiska rýchlosti závislá na intenzite procesu učenia. Ak je subjekt učenia motivovaný, pamäťová stopa sa tvorí veľmi rýchlo a môže sa vytvoriť po jednom spojení, najmä ak ide o biologický alebo emocionálne významný podnet.

Uvedené myšlienky predstavujú možné vysvetlenie prepojenia medzi celulárnymi (resp. subcelulárnymi) pamäťovými procesmi (vo forme synaptických zmien) a ich pre-



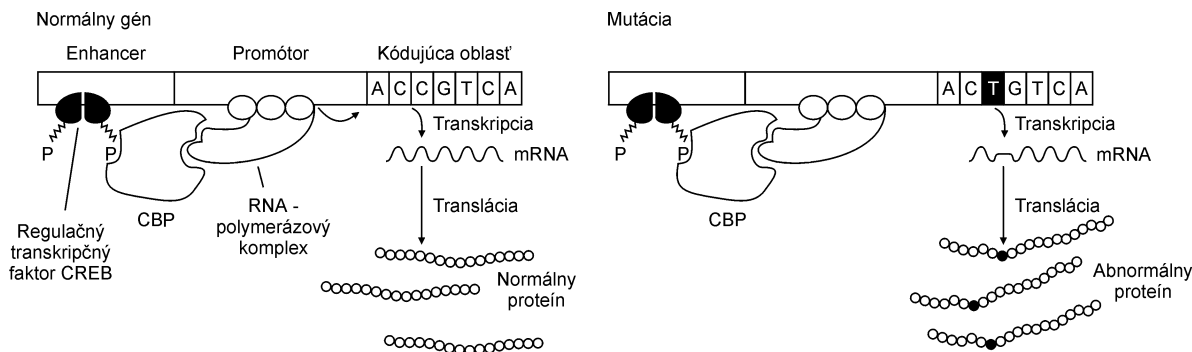
Obrázok 17.16: Detekcia koincidencie v dendritickom trní na excitačnej glutamátergnej synapse. Spätne sa šíriaci akčný potenciál (AP) zosilňuje vtok Ca<sup>2+</sup> cez NMDA-receptory prostredníctvom depolarizácie, ktorá odstráni blokujúci Mg<sup>2+</sup>. Ak AP dorazí do synapsy tesne po vzniku EPSP, zvýši sa [Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>, čo vedie k indukcii LTP. Ak AP príde pred EPSP, inaktivuje NMDA-receptor a zníži vtok Ca<sup>2+</sup>, čo vedie k vzniku LTD. (voľne podľa Zuckera RS, 1999).

javmi na vyššej úrovni. Uvedenie si pamäťového obsahu alebo jeho behaviorálne prejavenie totiž musí súvisieť s koordinovanou aktivitou vo forme vzorca akčných potenciálov rozsiahlych skupín neurónov. Záznamy činnosti jednotlivých buniek hipokampu hlodavcov naznačujú, akým spôsobom vzorec pálenia (firing pattern) akčných potenciálov môže kódovať lokalizáciu organizmu v prostredí. **Pyramídové hipokampálne bunky**, ktoré sa zúčastňujú na procese LTP, **kódujú zároveň priestorovú lokalizáciu zvierťa** (nazývajú sa preto „place cells“). Daný jeden neurón páli salvu AP-ov len v prípade, že sa hlodavec nachádza v určitej časti ohraničeného okrúhleho experimentálneho prostredia (rozlohy 1 m<sup>2</sup>). Keď sa zviera hýbe, aktivujú sa rozličné pyramídové bunky. Napríklad jeden neurón generuje s vysokou frekvenciou AP-y, ak sa hlodavec nachádza v severnej časti prostredia, zatiaľ čo iné bunky sú aktívne, keď živočích zaujme pozíciu na južnom konci. V hipokampe sa teda vďaka pobytu v prostredí (jeho spoznávaním – učením) vytvorila kognitívna priestorová mapa. **Špecifická pozícia organizmu v danom prostredí je reprezentovaná jedinečnou populáciou hipokampálnych buniek, resp. jedinečným vzorcom ich (synchronnej) aktivity (firing pattern)**. V inom prostredí tie isté pyramídové bunky môžu kódovať inú informáciu – o pozícii zvierťa v tomto odlišnom prostredí. Experimentálne odstránenie funkčného NMDA-receptora v CA1 oblasti hipokampu hlodavcov

(alebo zásahy do iných molekúl súvisiacich s plasticitou synaps – napr. CaMKII, CREB) vedie k narušeniu možnosti navodenia LTP, k nestabilite vzorcov aktivity pyramídových buniek (place cells) a k zhoršeniu vykonávania úloh závislých od priestorovej pamäti. Podobné experimentálne dáta naznačujú **spôsob, ako môžu byť kauzálne spojené molekulárne procesy zodpovedné za LTP s procesmi v populáciách neurónov, a tie zase s behaviorálnymi prejavmi učenia a pamäti**.

### Nezodpovedané otázky

Napriek značnému pokroku v poznaní mechanizmov stojacich v pozadí synaptickej plasticity a procesov UaP, veľa problémov ešte zostáva otvorených pre objasnenie alebo upresnenie. Napríklad úloha retrográdných poslov pri navodení synaptických zmien, detaily v molekulárnych kaskádach vedúcich k expresii génov a k syntéze nových proteínov, resp. k rastu nových synaps, objavenie presnejších kauzálnych väzieb medzi synaptickou plasticitou a rôznymi formami UaP, atď. Mnoho zaujímavých stimulov existuje aj pre výpočtovú neurovedu, ktorá tvorbou rôznych počítačových modelov vychádzajúcich z biologických experimentov môže pomôcť lepšiemu pochopeniu súvislostí medzi zmenami synaptických váh a vytváraním stabilných vzorcov aktivity neurónov. Veľmi dobrú korešpondenciu medzi experimentálnymi údajmi (týkajúcimi



Obrázok 17.17: Patogenetický model vrodenej psychickej poruchy – napr. schizofrénie. Za normálnych okolností sa fosforylovaný CREB viaže na CBP (CREB-binding protein) a na regulačnú oblasť génu (enhancer), pričom aktivuje transkripciu štruktúrného génu, ktorý vedie k tvorbe normálneho proteínu. Pri vrodenej poruche existuje defekt v genetickej informácii, ktorý vedie k syntéze abnormálneho proteínu. (voľne podľa Kandela ER, 2000).

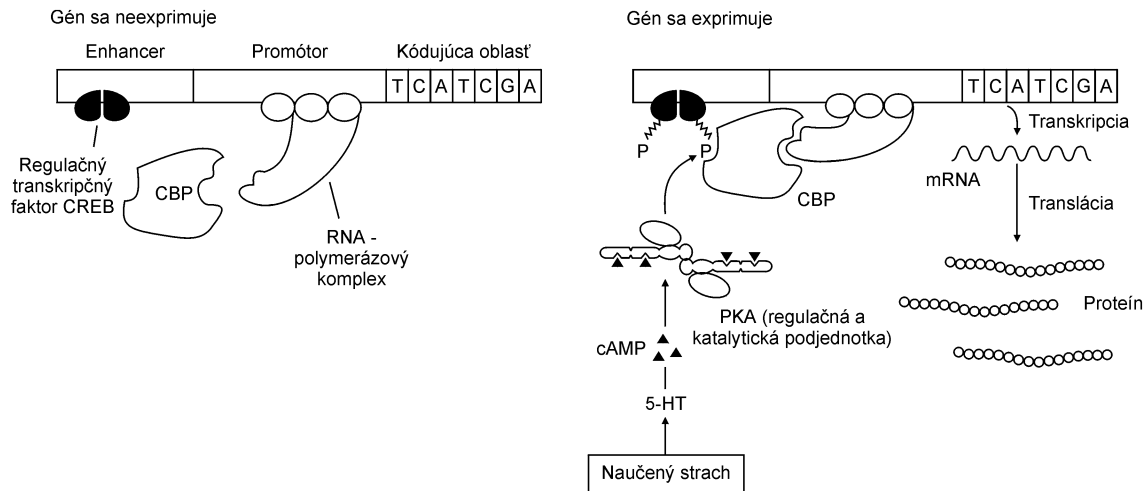
sa molekulárnych mechanizmov LTD/LTP) a správaním modelu vykazuje tzv. BCM model synaptickej plasticity (nazvaný podľa autorov Bienenstocka, Coopera a Munroa), ktorý funguje na základe Hebbovho pravidla. BCM teória umožnila skonstruovať zaujímavé realistické počítačové simulácie procesov plasticity synáps v kortikálnych neurónových sieťach – napríklad v somatosenzorickej kôre hlodavcov stimulovanej zmenenými taktilnými podnetmi. Bolo by cenné napríklad poznať dôsledky aplikácie BCM algoritmu vo výpočtových modeloch explicitnej hipokampálnej pamäti.

### Odhaľovanie molekulárnych mechanizmov učenia vedie k prehĺbeniu nášho pohľadu na patogenézu a liečbu psychických porúch

Poznatok, že učenie je sprevádzané zmenami účinnosti synaptických spojení, vedie k zaujímavým korekciám našej predstavy o patomechanizme psychiatrických ochorení (obr. 17.17, 17.18). Ukazuje sa, že striktné rozdelenie duševných porúch na organické (majúce anatomicko-morfologický podklad, ako napr. Alzheimerova demencia) a funkčné (schizofrénia, depresia, neurózy) je neudržateľné. Každodenné udalosti, senzorické podnety, učenie – môžu za istých okolností spôsobovať zoslabenie určitých synaptických spojení a za iných podmienok ich zosilnenie. **Nemôžeme sa už držať predstavy, že iba istá skupina ochorení má biologický podklad a iná vôbec nie.** Duševné procesy sú výsledkom interakcie psychosociálnych a biologických faktorov. Mozog je štruktúra, prostredníctvom ktorej biologický svet úzko komunikuje so svetom duševným a spoločenským a naopak. Ochorenia, pri ktorých majú psychosociálne vplyvy výrazný etiopatogenetický podiel, musia mať aj neuronálny aspekt, pre-

tože je to aktivita mozgu, ktorá je pri nich modifikovaná. Eric Kandel na základe reflexie experimentálnych údajov o plasticite synáps ponúka zaujímavú myšlienku, že nielen patogénne psychosociálne podnety, ale aj liečebná (hygienická) intervencia vo forme psychoterapie a poradenstva musí pôsobiť na mozog, a to pravdepodobne cez ovplyvňovanie sily spojení medzi neurónmi. Ide o neobvyklú a inšpirujúcu predstavu, že **psychoterapia**, ktorá svojimi metódami u pacienta úspešne modifikuje narušené neurotické správanie a duševné pochody, **dosahuje žiadaný efekt prostredníctvom ovplyvnenia génovej expície**, ktoré výsúfuje do zmien synaptických váh. Psychoterapia teda tiež spôsobuje štruktúrne zmeny v mozgu, ktoré však pravdepodobne budú rutinne detegovateľné len novými veľmi jemnými metódami. A tak sa pred naším zrakom črtá príťažlivá perspektíva, že ďalšie vylepšovanie zobrazovacích metód bude užitočné nielen pre diagnostiku rôznych neurotických porúch, ale aj pre monitoring úspešnosti psychoterapeutického procesu.

Subcelulárny a celulárny pozorovací pohľad do procesov učenia prináša **zaujímavú perspektívu** nielen z hľadiska psychoterapie, ale aj **psychofarmakoterapie**. Poznatok, že ukladanie informácií do pamäti je regulované pozitívnymi a negatívnymi mechanizmami (napríklad transkripčným aktivátorom CREB1 a jeho inhibítorom CREB2), naznačuje, že v budúcnosti by sa cieľom nových liečiv mohli stať príslušné molekuly. Je možné, že v budúcnosti budeme vo väčšej miere vedieť korigovať stratu pamäti pri Alzheimerovej chorobe posilnením účinku proteínov zodpovedných za ukladanie nových informácií a tlmením funkcie inhibičných proteínov (produktov memory-supresorových génov). Detailnejšie vedomosti o biologickej podstate duševných procesov budú spojené s efektívnejším a harmonickjším kombinovaním pôsobenia psycho- a farmakote-



Obrázok 17.18: Patogenetický model získanej psychickej poruchy – napr. neurózy, ako je posttraumatická stresová porucha. Na rozdiel od vrodených porúch, pri ktorých je alterovaná štruktúra génu, pri získaných poruchách dochádza k poruche génovej regulácie (expresie). Za normálnych okolností nedochádza k fosforylácii regulačného proteínu CREB, a preto expresia génu neprebíha. Špecifická skúsenosť však môže viesť k zvýšenému vylučovaniu serotonínu (5-HT), ktorý spôsobí aktiváciu PKA a fosforyláciu CREB. CREB sa viaže na génový enhancer a iniciuje začiatok transkripcie. Učenie vo forme patogénneho environmentálneho faktora môže takýmto spôsobom viesť ku expresii proteínu, ktorý sa podieľa na vzniku neurotických symptómov. (voľne podľa Kandela ER, 2000).

rapie. Vo významnej miere sa to deje už dnes, keď sa v psychiatrii používajú čoraz cielenejšie terapeutické látky, ktorých účinok je potencovaný komplementárnou psychoterapiou. Súčasný trend zblížovania neurobiologického a psychologického prístupu je ilustrovaný mottom „Mind meets Brain“ (mysel sa stretáva s mozgom).

Experimentálne poznatky o mechanizmoch UaP nám dovoľujú vytvoriť si hypotetický **psychopatogenetický model** (obr. 17.17, 17.18). Psychické poruchy sa klasicky delia na psychózy, ktoré sú symptomatologicky ťažšie a endogénne podmienené a na neurózy, ktoré majú výraznejšiu exogénnu etiologickú zložku. Prvú skupinu môžeme zjednodušene označiť ako vrodenú a druhú ako získanú. Dnes existujú silné dôkazy, že **psychotické poruchy**, ako je schizofrénia a manicko-depresívne stavy, **majú výraznú genetickú zložku** (vo forme alelových variácií), ktorá u jej nositeľov predstavuje dedičnú predispozíciu. Určitá abnormalita v genóme spôsobuje vznik patologických proteínových produktov, ktoré sa podieľajú na vytvorení psychotického fenotypu. Biologické poznatky o učení a dlhodobej pamäti naznačujú, že **neurotické poruchy sú získané – „naučené“**, čo pravdepodobne na molekulárnej úrovni **zahŕňa alterácie génovej expresie v zmysle jej narušenej regulácie**. („Učením“ sa myslí opakované neproduktívne reagovanie na životné okolnosti – v psychológii je napríklad známy termín „learned helplessness“ – „naučená bezmocnosť“). Samozrejme isté dedičné predispozície môžu

mať určitý vplyv aj v tejto oblasti. Psychoterapia neurotických porúch v tomto kontexte spočíva v „odúčaní“ neadaptívnych stereotypov v myslení a konaní.

## Literatúra

- Abel T, Kandel E:** Positive and negative regulatory mechanisms that mediate long-term memory storage. *Brain Res Rev* 1998 May;26(2-3):360-78
- Abraham WC, Tate WP:** Metaplasticity: a new vista across the field of synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1997 Jul;52(4):303-23
- Artola A, Singer W:** Long-term depression of excitatory synaptic transmission and its relationship to long-term potentiation. *Trends Neurosci* 1993 Nov;16(11):480-7
- Beňušková L:** Mechanizmy synaptického plasticity. *Cesk Fyziol* 1988;37(5):387-400
- Beňušková Ľ:** Vidieť znamená vedieť: Pamäť neuronových sietí. In: *Hľadanie spoločného jazyka v kognitívnych vedách*, pp. 11-26. Eds. Beňušková L, Kvasnička V, Pospíchal J. IRIS, Bratislava 2000
- Benuskova L, Rema V, Armstrong-James M, Ebner FF:** Theory for normal and impaired experience-dependent plasticity in neocortex of adult rats. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Feb 27;98(5):2797-802
- Bienenstock EL, Cooper LN, Mumro PW:** Theory for the development of neuron selectivity: orientation specificity



and binocular interaction in visual cortex. *J Neurosci* 1982 Jan;2(1):32-48

**Bliss TV, Lomo T:** Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *J Physiol* 1973 Jul;232(2):331-56

**Castellani GC, Quinlan EM, Cooper LN, Shouval HZ:** A biophysical model of bidirectional synaptic plasticity: dependence on AMPA and NMDA receptors. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Oct 23;98(22):12772-7

**Elgersma Y, Silva AJ:** Molecular mechanisms of synaptic plasticity and memory. *Curr Opin Neurobiol* 1999 Apr;9(2):209-13

**Greenfield SA:** Myslenie a pamät. In: *Ludský mozog*, pp. 117-139. Kalligram, Bratislava 2001. Orig.: *The Human Brain*, Basic Books, New York 1997.

**Hebb D:** *The Organization of Behavior*. J. Wiley and Sons, New York, 1949.

**Kandel ER:** Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: *Principles of Neural Science*, pp. 1247-1279. Eds. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. McGraw-Hill 2000

**Kim JJ, Yoon KS:** Stress: metaplastic effects in the hippocampus. *Trends Neurosci* 1998 Dec;21(12):505-9

**Koch C, Segev I:** The role of single neurons in information processing. *Nat Neurosci* 2000 Nov;3 Suppl:1171-7

**Koukolík F:** Pamät a amnézie. In: *Lidský mozok*, pp. 85 - 124. Praha, Portál 2000.

**Kral A:** Neurónové siete a nervový systém. In: *Úvod do teórie neurónových sietí*, pp. 11-31. Kvasnička V, Beňušková Ľ, Farkaš I, Pospíchal J, Tiňo P, Král A. IRIS, Bratislava 1997

**Kvasnička V:** Konekcionizmus. Prednáška z cyklu *Kognitívne vedy*. UK Bratislava 2001.

**Lang F:** Poruchy pamäti. In: *Atlas patofyziologie člověka*, pp. 346-347. Silbernagl S, Lang F. Grada Publishing, Praha 2001. Orig.: *Taschenatlas der Pathophysiologie*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1998

**Lee HK, Barbarosie M, Kameyama K, Bear MF, Huganir RL:** Regulation of distinct AMPA receptor phosphorylation sites during bidirectional synaptic plasticity. *Nature* 2000 Jun 22;405(6789):955-9

**Magee JC, Johnston D:** A synaptically controlled associative signal for Hebbian plasticity in hippocampal neurons. *Science* 1997, 275:209-213

**Markram H, Lubke J, Frotscher M, Sakmann B:** Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science* 1997, 275:213-215.

**Mayford M, Kandel ER:** Genetic approaches to memory storage. *Trends Genet* 1999 Nov;15(11):463-70

**McCulloch WS, Pitts W:** A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bulletin of Mathematical Biophysics* 1943, 5:115-133

**Paulsen O, Sejnowski TJ:** Natural patterns of activity and long-term synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol*. 2000 Apr;10(2):172-9.

**Pečeňák J:** Kognitívne poruchy v súčasnej psychiatrii. In: *Kognitívne vedy IV. Mozog a kognícia*, pp. 52 - 59. Zborník prednášok zo seminára na počesť Dr. Petra Fedora. STU Bratislava 2001

**Pokorný J:** Fyziologie chování a paměti. In: *Lékařská fyziologie*, pp. 418-426. Eds. Trojan S et al. Grada Avicenum, Praha 1994

**Rosenblatt F:** The Perceptron, a probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychological Review* 1948, 62:386-408

**Song S, Abbott LF:** Cortical development and remapping through spike timing-dependent plasticity. *Neuron* 2001 Oct 25;32(2):339-50

**Stuart GJ, Sakmann B:** Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature* 1994 Jan 6;367(6458):69-72

**Tao HW, Poo M:** Retrograde signaling at central synapses. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001 Sep 25;98(20):11009-15

**Thagard P:** Reprezentácia a výpočet. In: *Úvod do kognitívnej vedy. Mysl a myšlení*, pp. 17-37. Portál, Praha 2001. Orig.: *Mind. Introduction to Cognitive Science*. MIT Press, 1996.

**Tsien JZ:** Linking Hebb's coincidence-detection to memory formation. *Curr Opin Neurobiol* 2000 Apr;10(2):266-73

**Weeber EJ, Sweatt JD:** Molecular neurobiology of human cognition. *Neuron* 2002 Mar 14;33(6):845-8.

**Zador AM:** The basic unit of computation. *Nat Neurosci* 2000 Nov;3 Suppl:1167

**Zucker RS:** Calcium- and activity-dependent synaptic plasticity. *Curr Opin Neurobiol* 1999 Jun;9(3):305-13

**Žucha I:** Poruchy pamäti. In: *Všeobecná psychiatria*, pp. 64-67. Kolibáš E. et al. UK, Bratislava 1997

---

## 17.10 Alzheimerova choroba

M. Novák

---

### Starnutie, demencia a Alzheimerova choroba

Človek dosahuje vrchol svojej fyziologickej výkonnosti približne vo veku 30 rokov. Každým rokom telo stráca priemerne 0,8 % svojej energie a fyzickej výkonnosti. Príčiny tohto poklesu, starnutia nie sú známe. U človeka je starnutie pomalý proces a veľmi ťažko určiť spoľahlivé kritériá na objektívne meranie tohto procesu. Storočných ľudí pribúda a s tým aj poznatky o výkonnosti ich nervového a imunitného systému. Existuje viacero teórií, ktoré