SZAKDOLGOZAT

Fázis- és rátakódolás agykérgi hálózatokban

NAGY DÁVID GERGELY Fizika BSc., fizikus szakirány

Témavezető:

Dr. Káli Szabolcs



Fizikai Intézet Eötvös Loránd Tudományegyetem Budapest

2012

Kivonat

Az agykéregben az információ jelentős részét mai ismereteink szerint az idegsejtek tüzelési frekvenciája kódolja. A hippokampuszban azonban emellett információt hordoz az egyedi akciós potenciáloknak a helyi mezőpotenciál oszcillációjának fázisához viszonyított időzítése is, amely a helysejtek esetén a helymezőn áthaladva egyre korábbi fázisokat jelent, és ezen jelenséget fázisprecessziónak nevezik. Az ennek a kettős kódnak a kialakításában szerepet játszó biofizikai mechanizmusok jelenleg nem tisztázottak, még az sem világos, hogy elsősorban sejt- vagy hálózati szintű folyamatok állnak a háttérben. A jelen dolgozattal elindult munka célja a fázisprecesszió mechanizmusára olyan magyarázatot adni, amely úgy illeszkedik az ismert kísérleti adatokhoz, hogy közben a nem ismert változókról csak plauzibilis feltételezéseket tesz. A dolgozatban áttekintem a jelenleg ismert kísérleti megkötéseket és a jelenséget magyarázó eddig felvetett modelleket, illetve ezeknek főbb hiányosságait. Ezután kidolgozok egy egykompartmentumos sejtmodellre vonatkozó analitikus megközelítést, amely képes reprodukálni a neurális szimulátor szoftver eredményeit a releváns paramétertartományokban. Ennek segítségével a javasolt modellek egy széles osztályának vizsgálhatóak a membránpotenciál tüzelési küszöb alatti viselkedésére vonatkozó állításai. A munka természetes folytatása a részletesebb sejtmodellek vizsgálata, amelyhez szükséges eszközök részben már elkészültek.

Köszönetnyilvánítás

Szeretném megköszönni témavezetőmnek, Káli Szabolcsnak az elmúlt évek során nyújtott útmutatását, illetve a temérdek időt és energiát, amit a tudományos fejlődésemre áldozott. Köszönöm Vértes Eszternek, hogy átolvasta a kéziratot és megjegyzéseivel emelte a szakdolgozat színvonalát.

Tartalomjegyzék

1.	Bevezetés		5
		Neurális kód	5
		Akciós potenciál	6
	1.1. Rátakódolás		7
		Hangolási görbe	8
		Példák rátakódolásra	8
		Helysejtek	8
		Kognitív térkép	9
		Epizodikus és szemantikus memória	10
	1.2. Fáziskódolás		10
		Temporális kód	10
	Fázis	precesszió	11
		Funkció	12
		Hippokampusz	12

TARTALOMJEGYZÉK

2.	A fázisprecesszió mechanizmusa			
	2.1.	Kísérleti megkötések	15	
	2.2.	Felvetett modellek	18	
		Dual Oscillator modell	18	
		Somato Dendritic Interference modell	20	
		Depolarization Ramp modell		
		Spreading Activation modell	21	
		Örökölt precesszió	23	
3.	Móo	Módszerek		
	3.1.	Alapfogalmak	24	
		Tüzelési sorozat	24	
		Tüzelési ráta	24	
		Ráta modell	25	
	3.2.	Biofizikai modell	25	
		Kábel egyenlet	26	
		Szinaptikus áramok	29	
		Egykompartmentumos modell	30	
		Kiterjedt modell	30	
		Szimulációs környezet	31	

TARTALOMJEGYZÉK

4.	Ere	edmények			
	4.1.	Egykompartmentumos passzív modell	32		
		Analitikus közelítés levezetése	33		
		Analitikus közelítés vizsgálata	35		
		Aluláteresztő szűrő	36		
		Vektorösszeg	37		
		DC függés	40		
		Modulációs mélység	40		
		Biológiailag releváns változások	41		
		Szimuláció	41		
	4.2.	Kiterjedt passzív sejtmodell	45		
5.	5. Diszkusszió				
Ir	Irodalomjegyzék				

1. fejezet

Bevezetés

Az agy az érzékszerveken keresztül beérkező információk és az evolúció során kifejlődött eszközkészletének segítségével modellt alkot az őt körülvevő világról¹, amit felhasznál például a környezet változásainak predikciójára, illetve döntéshozatalra. Ezek információfeldolgozást² igénylő feladatok, amihez a környezetből kinyerhető releváns információkat valamilyen módon *reprezentálni* kell. Erre azért van szükség, mert számításokat általában csak a mentális reprezentációkon lehet végezni, a környezet objektumain nem.

Neurális kód. Már az érzékszerveknél megtörténik az élőlény által érzékelt fizikai mennyiségek (pl. beérkező fotonok száma és impulzusa, légnyomás ingadozása, hőmérséklet) konverziója elektromos feszültséggé, ami *kódolást* jelent. A környezet egy objektumáról tipikusan nem csak egy, hanem több, különböző érzékszervi modalitásokon (mint pl. látás, hallás, tapintás) keresztül lehet értesülni, viszont ezeket csak

¹Ez egy viszonylag új eredmény, egészen a kb 1960-es évekig az uralkodó hozzáállás az agy működésének vizsgálatához az volt, hogy fekete dobozként kell rá tekinteni és csak az inger-válasz párokat van értelme vizsgálni, nem lehet helye a tudományban az agy belső állapotairól való diskurzusnak.[1] Ezt a nézőpontot a kognitív forradalom a '70-es évekre gyakorlatilag teljesen elsöpörte.[2]

²A computational/representational theory of the mind, vagy tágabban kognitív idegtudomány szóhasználatával élve amit a továbbiakban alapértelmezésnek tekintek. Ez természetesen vitatható nézőpont[3, 4].

egy magasabb absztrakciós szinten lehet hatékonyan kezelni. Ahhoz, hogy az érzékszerveken beérkező nyers információból az agy a különböző objektumok rendszerének modelljét meg tudja alkotni rengeteg integrációt, tömörítést, mintafelismerést és egyéb számítást kell végeznie. Az agyban jelenlevő kód rendszerezési és transzformációs szabályainak (a neurális kód *szintaxisa*), illetve a környezet elemei és az agybeli reprezentációk közötti kapcsolatok (a neurális kód *szemantikája*) feltárása a neurális kód megfejtésének problémája. Emellett az agy feltehetőleg képes arra is, hogy a modell elemeit függetlenítse a tapasztalatoktól, tehát a modellnek lehetnek olyan absztrakt elemei is, amelyek közvetlenül nem kapcsolódnak a tapasztalatokhoz, mivel a mentális reprezentációk elemei olyan kombinációkban is aktiválódhatnak amelyek a 'valóságban' nem fordulnak elő.³ Elképzelhető lehetne, hogy a neurális kód olyan bonyolult, hogy reménytelen legyen a megfejtése, de szerencsére úgy tűnik, hogy igen jól azonosítható elemekből (is) építkezik.

Akciós potenciál. Jelenlegi ismereteink szerint az agyban az információ alapvető egysége az idegsejt által kibocsátott akciós-potenciál, amit tüzelésnek is neveznek. Ez egy kb 1 ms széles, Dirac delta-szerű csúcs a sejt membránpotenciáljában, amelynek magassága és alakja kis variabilitást mutat, ezért időben pontszerű eseménynek tekinthető⁴.[7] Emellett ez az egyetlen membránpotenciál fluktuáció, ami képes nagy távolságokra eljutni.[8]

 $^{^{3}}$ Ez az eddigeknél gyengébben alátámasztott állítás, mivel már az is problémás kérdés hogy mi jelentené az empirikus igazolását. Ennek ellenére nagyon sok erre utaló kísérleti tapasztalat van és a kognitív idegtudományban általánosan elfogadott tézis. Az hogy a mentális reprezentációk sejtcsoportok (*cell-assembly*) aktivitásának feleltethető meg, eredetileg Donald Hebb-től származik[5]. Ennek egy másik irányból történő megközelítése, hogy a neurális kódnak szintaxisa van, ami Jerry Fodor *Language of Thought* hipotézisének egyik fő állítása [6]. A mondat végi valóság szó azért van idézőjelben, mert természetesen az élőlény mentális állapota is a fizikai világ része, tehát előfordul a valóságban, csak önmagukban szenzoros ingerek nem aktiválják ezeket a reprezentációkat.

⁴Az agyi folyamatok időskálájához mérten, illetve az információfeldolgozás szempontjából.

1.1. Rátakódolás

Az akciós-potenciálokkal megvalósítható legegyszerűbb és legexplicitebb kódolás⁵, ha az információt a kibocsátott AP-ok időbeli sűrűsége, azaz a tüzelési ráta⁶ hordozza. Például egy adott stimulusra érzékeny sejt úgy reprezentálhatja a stimulus jelenlétét, hogy annak ideje alatt jelentősen gyakrabban bocsát ki AP-okat. Ezt illusztrálja az 1.1 ábra.



1.1. ábra. Rátakódolás. A felső sorban az 'a', a másodikban a 'b' neuron által kibocsátott AP sorozat látható az idő függvényében. A csillagok a stimulus prezentáció időtartamát jelölik. Itt az 'a' neuron tüzelési frekvenciája kódolja a csillag stimulus jelenlétét, ennek ismeretében csak az 'a' idegsejt membránpotenciáljának megfigyelésből megállapíthatjuk hogy mikor 'látta' a csillagot az állat.

Rátakódolás esetén a neuron tüzelése egy Poisson folyamattal modellezhető⁷, amelyre az egyetlen jellemző információ a folyamat ráta paramétere. Ebben az esetben az egyes tüzelések pontos ideje sztochasztikus zaj, nem hordoz információt⁸.

⁵Az egyszerűség/explicitség itt viszonylag önkényesen értelmezett fogalom, ami nem egzaktul definiált. Abból a szempontból értendő, hogy egy ember számára könnyen megérthető-e a kódolás. Pl. a hippokampális helysejtek (ezekről bővebben később lesz szó) aktivitását egy hangszóróra kivezetve, ezután ezt és az állat mozgását egyszerre megfigyelve, bárki számára azonnal egyértelmű hogy mit jelentenek az akciós potenciálok. Ezzel ellentétben, habár bizonyos szempontból egy számítógép bináris kódja is egyszerű/explicit, de ember legyen a talpán aki a RAM-ban tárolt 1-esek és 0-k sorozatát látva meg tudja mondani hogy mit 'gondol' a számítógép a saját pozíciójáról.

 $^{^{6}\}mathrm{A}$ tüzelési ráta pontosabb definíciója 3. fejezetben található.

⁷Pontosabban inhomogén Poisson folyamat, refrakter periódussal.

⁸Persze minél gyorsabban változik a ráta, annál nagyobb jelentősége van a tüzelés pontos időpontjának. A rátakódolást praktikusan úgy értelmezik, hogy valamekkora időre átlagolt tüzelések számában van az információ, és ennek az időnek van valamilyen alsó határa.

Hangolási görbe. Hasonló módszerrel kódolhatóak akár folytonos mennyiségek is, de ehhez több neuron kell. Az olyan kódot ahol nem egy neuron aktivitását lehet dekódolni, hanem idegsejtek egy csoportjáét, *populáció kód*nak nevezik. A kódolni kívánt paraméter különböző értékeire a neuronnak különböző mértékben kell hogy érzékeny legyen, az ezt jellemző függvényt hangolási görbének (*tuning curve*) szokták hívni. Ha a neuronok hangolási görbéi a paraméter különböző értékeinek megfelelő várható értékű Gauss-görbék, akkor ezen neuronok csoportjának aktivitásából a neuronok számával növekedő pontossággal meghatározható egy folytonos paraméter értéke. Ezt mutatja az 1.2. ábra.



1.2. ábra. Folytonos mennyiség reprezentációja neuron populációval. A különböző szinű görbék különböző neuronok hangolási görbéjét mutatják. Az egyes neuronok tüzelési frekvenciájából a görbék ismeretében megállapítható hogy mennyinek 'gondolja' az állat a reprezentált folytonos mennyiség értékét.

Példák rátakódolásra. Erre a kódolási módszerre rengeteg példa található különböző élőlények agyában, például így van reprezentálva a szél iránya a tücsök *cercalis* szenzoros rendszerében[9], közeledő objektumok testhez viszonyított szöge a majmok premotoros kérgében[10], vagy az egér helye a hippokampuszában⁹. Ezek közül különösen érdekes az utóbbi a neurális kód megfejtése szempontjából, ezért részletesebben is tárgyalom.

Helysejtek. A helysejtek a rágcsálók hippokampuszában található, a térbeli koordinátáival korreláló tüzelési rátájú neuronok. A helysejtek emelkedett aktivitást

⁹A hippokampuszról részletesebben a fejezet végén lesz szó.

mutatnak, amikor az általuk preferált régión (*place field*)¹⁰ belül tartózkodik a patkány. Ezáltal megvalósítják a tér mint folytonos mennyiség reprezentációját, hasonló módon, mint az 1.2 ábra mutatja. Léteznek más térbeli helyzetet reprezentáló neuronok, mint pl. a rácssejtek (*grid cells*)[11] az enthorinális kéregben, ami a hippokampusz fő bemenete, a határ sejtek (*border cells*)[12], amelyek akkor tüzelnek, mikor a környezet egy határához közel tartózkodik az állat, vagy az 'iránytű' sejtek (*head direction cells*) amelyek azt kódolják, hogy milyen irányba mutat az állat arca a környezethez képest.

Kognitív térkép. Ezen eredmények alapján megjelent a feltételezés, hogy a hippokampusz funkciója az állatban az, hogy egy mentális térképet készítsen az állat környezetéről [13], ami aztán segíti a tájékozódásban. Ezt alátámasztja, hogy bármelyik érzéket kiiktatva a helysejtek továbbra is működnek[14, 15], tehát nem egy adott modalitástól, hanem több érzékszervből érkező információkat integrálnak egy absztrakt hely reprezentációvá. Ha direkt szenzoros ingerek vezérelnék a helysejtek tüzelését, akkor az megváltozna mikor más irányba fordul az állat, ami nem történik meg [16].



1.3. ábra. A kognitív térkép az élőlény környezetének mentális modellje az agyában, amit pl. útvonaltervezéshez használhat. Az ábra forrása [17].

 $^{^{10}\}mathrm{Az}$ ábrával ellentétben a helysejteknél a hangolási görbe szélessége nagyon változó.

A helysejtek által definiált koordinátarendszer nem az állathoz, hanem a környezethez kötött, tehát allocentrikus. Mivel a hippokampális helysejtek hely mezei nem egyenletesen fedik le a teret és tulajdonságaikat a környezet határai illetve tereptárgyai determinálják[18], így az általuk alkotott hely reprezentációt tereptárgy alapúnak, míg az enthorinális kérgi rácssejtekét az euklideszi tér reprezentációinak[11] szokták tartani.

Epizodikus és szemantikus memória. Az emberi agyban is találhatóak helysejtek a hippokampuszban [19, 20, 21], ugyanakkor azt is lehet tudni, hogy az epizodikus memóriák formálására való képesség sérül a hippokampusz eltávolítása után [22]. Ezt magyarázó elképzelés [23, 24, 25], hogy az eredetileg a térbeli tájékozódást lehetővé tevő neurális eszköz később új funkcióra is szert tett, vagyis a valós térben és a 'kognitív térben' való tájékozódás neurális alapjai ugyan azok. Az elmélet szerint a *dead-reckoning*¹¹ alapú reprezentáció a mintája az epizodikus memóriáknak, és a tereptárgy alapú a szemantikus memóriáknak.

1.2. Fáziskódolás

Temporális kód. Elképzelhető olyan kódolás is, ahol a valamekkora időre átlagolt tüzelési frekvencián kívül az AP-ok pontos ideje is hordoz információt. E mellett szól az a tapasztalat, hogy a neuronok gyorsan változó stimulusok esetén képesek nagy időbeli precizitású AP-ok kibocsátására [26], illetve hogy sok esetben a neuronok közötti jelátvitelben fontos szerepe van a ms-ra pontos időzítésnek, a STDP (*spiketiming dependent plasticity*)¹² miatt[29, 30]. Az ilyen típusú kódokat összefoglalóan temporális kódnak szokták nevezni. Populáció kódolás esetén előfordulhat hogy az akciós potenciálok közötti korrelációk is számítanak, ezt korrelációs kódnak szokták

 $^{^{11}}$ A *dead-reckoning* tájékozódás azt jelenti, hogy az állat egy fix pontból elindulva a saját mozgását integrálja (a becsült sebességét és irányát), és ez alapján frissíti a saját feltételezett pozícióját.

¹²A tüzelés időzítésétől függő plaszticitás egy olyan folyamat, amelynek során az idegsejtek közti kapcsolatok erőssége megváltozik, a pre- és a posztszinaptikus neuron tüzeléseinek relatív időzítése függvényében. Ez oly módon történik, hogy ha a preszinaptikus neuron tipikusan a posztszinaptikus előtt tüzel valamilyen rövid időablakban, akkor erősödik, ha később, akkor gyengül közöttük a kapcsolat, ezért kauzalitás detektorként működik [27, 28].

nevezni. Az ilyen típusú kódolásra jóval kevesebb ismert példa van, részben mivel nem egyértelmű hogy milyen típusú korrelációkat kell keresni. Talán a legjobban ismert és legjobban alátámasztott nem-ráta kód szintén a hippokampális helysejtekhez köthető.

Fázisprecesszió

A hippokampusz két prevalens aktivitási formája a theta oszcilláció, mozgás közben, illetve az SPW-R komplex, amikor az állat egy helyben marad, esetleg alszik. A theta oszcilláció a hippokampusz lokális mezőpotenciáljában jelentkező 4-12 Hz-es oszcilláció, ami az itt található neuronok átlagos aktivitását jelenti. Ha ezen oszcilláció fázisával összehasonlítjuk egy helysejt akciós potenciáljainak idejét, akkor észrevehető, hogy a sejt hely mezején áthaladva a sejt egyre korábbi fázisokban tüzel [31].



1.4. ábra. Fázisprecesszió jelensége. Az EEG thetához képest egyre hamarabb tüzel a sejt, így a hely függvényében a fázist ábrázolva egyenest kapunk. Az egyenes meredeksége a helymező méretével fordítottan arányos.

Ezt a jelenséget fázisprecessziónak nevezik. A fázisprecesszió következtében az állat helye a helysejtek tüzelési rátái mellett a fázisukból is megállapítható. A precesszió során valamivel több mint fél periódusnyit változik a tüzelés fázisa, és a fázis változásának 'meredeksége' definiálhatja a helymező térbeli kiterjedését. A jelenség tulajdonságainak részletesebb tárgyalása a 2.1 részben található. **Funkció.** A fázisprecesszió eredményeképpen minden theta ciklusban leképeződik a trajektória menti helysejtek sorrendje, az 1.5 ábrán látható módon, aminek köszönhetően az állat által bejárt út időben tömörítve is megjelenik. [32, 33]. A tömörítés lehetővé teszi, hogy a rövid időskálát igénylő szinaptikus plaszticitás segítségével megerősödjenek a gyakran végigjárt helysejt sorozatok tagjai közötti kapcsolatok. Ez állhat a következő jelenség mögött: a hippokampusz másik fő aktivitás formájában (a SPWR-ben) megfigyelhető, hogy egy *sharp wave* alatt az állat által többször bejárt trajektóriának megfelelő helysejt szekvenciák aktiválódnak újra¹³ [35]. Ezt a jelenséget *replay*-nek nevezik és feltételezett szerepei a memórianyomok konszolidációja[34, 36] illetve fenntartása[37]. Az eddigek mellett a fázisprecesszió egy alternatív hely kódolást is jelent a tüzelési ráta mellett.



1.5. ábra. Tömörítés.

Hippokampusz. A hippokampusz az emberi és egyéb gerincesek agyának egy része, amely a főemlősökben a temporális lebenyben található és a limbikus rendszerhez tartozik. Az EC-HF kör (*Enthorinal Cortex - Hippocampal Formation loop*) kortikális modulnak is tekinthető, a bemenete és a kimenete is a neokortex, annak minden részéből kap bemenetet és minden részébe vetít [38]. A hippokampusz lehetséges

 $^{^{13}\}mathrm{A}$ replay során visszafelé is lejátszódnak ugyan
ezen sorozatok, ami ezen magyarázat ellen szól. [34]

funkcióiról sok modell létezik, de arról konszenzus van, hogy fontos szerepe van a térbeli navigációban[39, 19], és az epizodikus memóriák kialakításában[40, 22]. Ezek mellett léteznek olyan elképzelések, hogy a hippokampusz a deklaratív memóriák konszolidációjáért felel, azaz a memórianyomok hippokampális reprezentációinak az egyéb kortikális régiókba való áthelyezéséért[41], illetve hogy az agy 'keresőmotorja', tehát a neokortikális memórianyomok közötti keresésben segít[23].

A neokortexből az EC-en keresztül érkező jelek a HF-ban egymáshoz közeli sejtrétegeken keresztül áramlanak, nagyjából egyirányúan. Ennek főbb állomásai *a Gyrus Dentatus* (DG) a *Cornu Ammonis* területek (CA1, CA3), a *subiculum* és végül megint az enthorinális kéreg. Ezt a kört szemlélteti az 1.6 ábra.



1.6. ábra. Főbb serkentő útvonalak az EC-HF körben. Az ábra [42] és [43] alapján készült.

A hippokampusz a neokortexhez hasonlóan főleg piramissejtekből és GABAerg interneuronokból áll. Ezalól kivételt képez a DG, amelynek principális sejtjei a szemcsesejtek (granule cells). Ezek radikálisan különböznek a neokortex piramissejtjeitől, és csak itt találhatóak meg az agykéregben, így valószínűleg fontos szerepük van a hippokampusz funkciójában. Egy feltételezés a funkciójukra vonatkozóan, hogy mintázat szeparációt végeznek, mivel az autoasszociátor hálózatok megfelelő működéséhez ritka reprezentációra (*sparse coding*) van szükség, azonban a neokortex tipikusan sűrű kódolást (*dense coding*) használ [43]. A DG szemcsesejtjei kb. a CA3 régió sejtjeibe vetítenek, amelyek pedig a CA1-be továbbítják a jeleket a Schaffer-kollaterálisokon keresztül. A maradék CA3 sejtek erős rekurrens hálózatot alkotnak, amely a szinaptikus plaszticitással és véletlenszerű konnektivitással¹⁴ ötvözve lehetővé teszi hogy asszociatív modulként működjön, amely képes pl. különöző típusú információk kombinációjára, mintázatok kiegészítésére vagy rövidtávú tárolására [23].

¹⁴Ellentétben a neokortexben megszokott skálafüggetlen, kis világ (*small world*) összeköttetéssel.

2. fejezet

A fázisprecesszió mechanizmusa

A fázisprecesszió jelenségének felismerése óta rengeteg javaslat született a precesszió mechanizmusának magyarázatára. Ezek két nagyobb csoportra oszthatóak: az egyikbe azok tartoznak amelyeknél a fázisprecesszió valamilyen sejtszintű intrinzikus kölcsönhatás eredménye, a másikban pedig hálózati szintű mechanizmusé. Az előbbi kategóriába tartoznak a 4.2-4.4 az utóbbiba a 4.5-4.6 modellek. A fázisprecesszió mechanizmusára vonatkozó kísérleti megkötések nagyrészt Skaggs et al. 1996 [32], Huxter et al. 2008 [44], és a Harvey et al. 2009 [45] intracelluláris elvezetéssel kapott eredményeiből származnak. Ezek és néhány egyéb fontosabb kísérleti eredmény felsorolásával kezdek, majd felvázolom a fent említett modellek működési elvét és főbb problémáikat.

2.1. Kísérleti megkötések

i. A fázis elsődleges korrelátuma a térbeli pozíció, nem pedig egyéb változók mint pl a helymezőben töltött idő [44, 32]. A helysejt tüzelési rátája a hely mellett az állat futási sebességével is korrelál, mókuskerékben futva a helysejtek tüzelési rátája megnő, míg a füzelések fázisa nem változik[46].



2.1. ábra. A fázis jobban korrelál az állat helyével mint a helymezőben eltöltött idővel. Az ábra forrása [47].

- ii. Az egy sejt tüzelései fázisainak teljes intervalluma 2π , viszont az átlagos belépési és kilépési fázis közötti különbség csak kb π [44].
- iii. A fázisprecesszió a helymezőn való áthaladás során gyorsul, és a varianciája is nő [47, 32]. Ennek megfelelően a fázis-hely pontpárok általában jobban közelíthetőek két Gauss-al mint eggyel, amit abban az esetben várnánk, ha lineáris lenne a precesszió [48].
- iv. A tüzelés fázisa elválik a tüzelési frekvenciától, mivel a fázis a helymezőn áthaladva végig nő, míg a tüzelési ráta maximuma a helymező közepének környékén található [47].
- v. Egy helyben maradó, memóriafeladatot végző patkányban, az akciós potenciálok thetához viszonyított időzítései hasonlóak mint felfedezés közben, ami arra utal, hogy a környezeti ingerek változásából következő bemenetek helyett belső mechanizmusok határozzák meg [24].
- vi. A tüzelési ráta kevésbé korrelál a hellyel a helymezőből kifele haladás közben, mint befelé haladásnál [49].
- vii. A helymezőn való áthaladáskor a membránpotenciálban egy aszimmetrikus depolarizáció figyelhető meg, amelynek maximuma a helymező vége felé, átlagosan a 72%-ánál található [45].



2.2. ábra. aaa

- viii. Az intracelluláris theta amplitúdó a helymezőbe belépve megemelkedik, a helymezőn belül a theta teljesítmény kb $1.7 mV^2$ míg azon kívül kb $0.8 mV^2$ [45].
- ix. Az AP-ok fázisai csak az LFP thetához képest változnak, a membránpotenciálhoz képest nem, ami azt jelenti, hogy a MP is precesszál, nem csak az AP-ok. Emellett a sejtek a MPO csúcsain tüzelnek [45].



2.3. ábra. Az AP-ok fázisai követik a MP fázisait, viszont precesszálnak az mezőpotenciálhoz képest.

- x. A PV (parvalbumin) és a SOM (somatostatin) expresszáló interneuronok elnémítása is növeli a piramissejtek tüzelési rátáját, szelektíven a helymezőn belül, de előbbi a helymező elején, míg utóbbi a végén van erősebb hatással. A SOM interneuronok elnémítása a burst tüzelést erősíti az AP-ok fázisainak változtatása nélkül, míg a PV interneuronok elnémítása az LFP theta alsó pontja felé tolja a tüzelések fázisát. Feltehetőleg nagyjából igaz, hogy a PV interneuronok a CA1es piramissejtek periszomatikus régióját célozzák, a SOM interneuronok pedig a dendriteket [50].
- xi. Egy sejtnek több helymezője is lehet, amelyek akár át is fedhetnek, tehát többen is tartózkodhat egyszerre Ilyen esetekben is fázishelyesen tüzel a sejt [51].
- xii. A hippocampus külső stimulációja nem törli ki az aktuális fáziskülönbséget. [52]
- xiii. Több dimenziós navigációnál a precesszió csak a place field középpontjától való távolságtól függ, az áthaladás irányától nem [44].
- xiv. Az NMDA receptorok blokkolása új környezetben sem gátolja a fázisprecessziót [53].

2.2. Felvetett modellek

Dual Oscillator modell

A DO modellnél a membránpotenciál két különböző frekvenciájú oszcillátor kölcsönhatásán alapul, amelyek a lassabb, theta frekvenciájú bemenet és egy valamivel gyorsabb oszcilláció. Ezeket összeadva fellép a lebegés jelensége, a thetánál jóval nagyobb hullámhosszú waveletek jelennek meg a membránpotenciálban. Az összeg MP maximumai a theta maximumaihoz képest egyre előrébb vannak, és egy wavelet alatt pontosan 2pi-t haladnak.

Ezt a mechanizmus vetette fel a jelenség felfedezője, J. O'Keefe, az első fázisprecesszióról szóló publikációjában[31], de ennél pontosabban kifejtett modellek is keletkeztek azóta [54].



2.4. ábra. A DO modell működési elve. A kék a referencia theta, a zöld pedig ennek és a kicsit magasabb frekvenciájú oszcillátornak (bíbor) az összege. A fekete vonalak az akciós potenciálokat jelölik, a szürke vonalak pedig a theta fázisát mutatják, így látható hogy a sejt a referencia fázishoz képest egyre hamarabb tüzel.

Az i. megkötés szerint a fázis a megtett úttal korrelál inkább mint a helymezőben töltött idővel, azaz ha pl. megáll az állat a helymezőben, akkor amíg újra el nem indul addig a fázisnak sem szabad tovább precesszálnia. Ez elérhető úgy, ha feltételezzük, hogy a gyorsabb oszcilláció frekvenciája az állat sebességével arányos. Ebben az esetben semmi nem akadályozza meg hogy a fázis több periódust is változzon, ellentétben azzal amit a ii. tapasztalat megkövetel. A DO modell nem magyarázza a vii. pontban említett asszimmetrikus depolarizációt a membránpotenciálban.

A fő kérdés, hogy mi lehet a thetánál nagyobb frekvenciájú oszcilláció. Ilyen bemenetet eddig nem találtak [55], ami még nyitva hagyja a lehetőséget hogy a [54]-hoz hasonlóan valamilyen intrinzikus mechanizmus legyen, feltehetően a dendritben[56]. Ez a modell viszont erős feltevéseket tesz a bemenetek jellegére, amelyekről egyelőre nem lehet tudni hogy teljesülnek-e.

Somato Dendritic Interference modell

Az SDI modellben szintén két oszcilláció interferál, viszont itt azonos a frekvenciájuk és a fázisuk különböző. A theta bemenet amplitúdója konstans, viszont a másik oszcillációjé változik, aminek következtében az összeg fázisa a domináns oszcilláció fázisát átvéve az egyikről a másikra vált.



2.5. ábra. Az SDI modell működési elve. A(t) növekedésével a dendritikus oszcillációval hangolódik az MPO a kezdeti szomatikus helyett.

A helymezőn való áthaládás során a MPO amplitúdója a 2.5 ábrán is látható módon lecsökken, pedig a viii. pontnak megfelelően nőnie kellene. Ez kiküszöbölhető azzal, ha a szubtraktív helyett divizívnek tételezzük fel a gátlás hatását, ami söntölő ellenállásnak felel meg (wikipedia szerint nem) [57]. A két szinuszoid osztásánál megválaszthatóak úgy a paraméterek, hogy az eredményül kapott oszcilláció amplitúdója végig növekedjen, viszont ez már nem szinuszoid, hanem az első néhány periódusban lapos és széles maximumokkal rendelkező függvény, amelyeknek mégis pontosan a csúcspontjain kellene tüzelnie a sejtnek a fázisprecesszióhoz[58]. Ráadásul a maximumok magassága is itt a legalacsonyabb, ami még megbízhatatlanabbá teszi az AP-ok kiváltását. Így a szórásuk is eleinte lenne a legnagyobb, ellentétben a iii. ponttal.

Depolarization Ramp modell

A DR modellben egy egyszerű lineáris depolarizáció összegződik a theta oszcillációval, és így egyre hamarabb éri el a tüzelési küszöböt, aminek következtében a tüzelések fázisai precesszálnak [49].



2.6. ábra. A DR modell működési elve.

Ebben az esetben, ahogy a 2.6 ábrán is látható, elválnak az AP-ok a MPO maximumoktól, a sejt egyre korábbi fázisban tüzel, a membránpotenciál viszont nem, ami ellentmond az intracelluláris adatoknak (ix). A DO modellel szemben viszont ez magyarázatot nyújt a MP aszimmetrikus depolarizációjára (vii). Az AP-oknak a MPO csúcsoktól való elválásának hiányára egy lehetséges magyarázat, hogy a tüzelések időzítését nagyrészt dendritikus *spikelet*-ek határozzák meg a lassú depolarizáció helyett, amit alátámaszt [59].

Spreading Activation modell

A DO, SDI és DR modellek esetén intracelluláris mechanizmusok feleltek a fázisprecesszióért, azonban elképzelhető olyan alternatíva is ahol főleg a sejtek közötti kapcsolatok számítanak. A SA modell szerint a *feed-forward* szenzoros bemenetek által aktivált helysejtekről továbbterjed az aktivitás, de a terjedésnek van egy késleltetése a jelek terjedési sebessége miatt, így ha az eredeti sejt korai fázisban tüzelt akkor az út mentén következő sejtek egyre későbbi fázisban aktiválódnak. A szekvenciális tüzelés terjedését végül az egyre halmozódó rekurrens gátlás állítja le. Ebben az esetben a helymező méretét az határozza meg, hogy milyen távoli középpontú helymezőkből képes odaérni az aktivitás egy theta periódus alatt. Ez a modell feltételezi azt, hogy az állat által sokszor bejárt úton az egymást követő helysejtek közötti kapcsolatok megerősödtek, tehát ha a 2.7 ábrának megfelelően az $1 \rightarrow 2 \rightarrow 3 \rightarrow 4$ kapcsolatok erősödtek meg, akkor a $4 \rightarrow 3 \rightarrow 2 \rightarrow 1$ irányban nem lehet precesszió, illetve ha nem mindig ebben az irányban közlekedik az állat akkor nem ilyen aszimmetrikus konnektivitás alakul ki.



2.7. ábra. A SA model működési elve. A külső ingerek által aktivált helysejtről az aktivitás elsősorban azon sejtek felé terjed, amelyek irányába a kapcsolatok a *STDP* hatására megerősödtek. Ezen jelterjedés késleltetésének következménye a fázisprecesszió.

Ezzel ellentétben a xiii. szerint két dimenziós terület esetén a helymezők omnidirekcionálisak, azaz nem számít a belépés iránya. Ez a modell is csökkenő fázis variabilitást jósol a iii. ponttal ellentétben, mivel a helymező elején történő tüzelést a pontosnak feltételezhető külső bemenet váltja ki, míg a vége felé az egyre hosszabb úton való jelterjedés miatt szórnak a fázisok. Az, hogy a fázis változását a látótér változása váltja ki, ellentmond a v. tapasztalatnak. Abból hogy a szinaptikus plaszticitás hatására megerősödött kapcsolatok váltják ki a precessziót, azt várnánk, hogy ezen folyamat gátlásával, új környezetben az állat nem tudná megtanulni az útvonalat. A xiv. pont szerint viszont az NMDA receptorok blokkolása sem szünteti meg a fázisprecessziót.

A modell első verziója [60], amelyet azóta hozzáigazítottak az intracelluláris eredményekhez [61]. A SA modell erős rekurrens konnektivitást feltételez, ezért inkább a CA3 régióban releváns mi viszont a CA1-es fázisprecessziót próbáljuk magyarázni.

Örökölt precesszió

Felvetették azt a lehetőséget is, hogy az egy adott régióban megjelenő fázisprecesszió egy upstream régióból 'öröklődik' [32], azaz a bemenete is precesszál. Ez a DG és a CA3 között könnyebben elképzelhető mechanizmus mint a CA3 és CA1 között, mivel utóbbinál sokkal diffúzabbak a CA1-be vetítő kapcsolatok, ami miatt több CA3-as AP kell hogy megfelelő mértékben depolarizálja a CA1-es sejtet. Az egyszerű öröklődés ellen szól az is, hogy a theta fázishoz viszonyítva a CA3 és a CA1 aktivitása között túl nagy az időbeli különbség, hogy az egyszerű jelterjedési késleltetés következménye legyen [62].

3. fejezet

Módszerek

3.1. Alapfogalmak

Tüzelési sorozat. Ha a bevezetésben tárgyaltaknak megfelelően az akciós potenciálok időben pontszerű eseményeknek tekintjük, akkor a tüzelések egy sorozatát (*spike train*) a tüzelések időpontjaiban (t_n) érkező Dirac- δ -ák összegeként írhatunk le.

$$s(t) = \sum_{n} \delta\left(t - t_{n}\right)$$

Ezt a neuron válasz-függvényének is szokták nevezni.

Tüzelési ráta. A tüzelési ráta az AP-ok sűrűségeként fogható fel, de ezen mennyiség empirikus értelmezésekor felmerül egy probléma: a tüzelési sűrűséget formálisan úgy értelmezhetnénk, hogy egy s(t) során a $(t, t + \Delta t)$ intervallumban érkező AP-k számát kell leosztani az intervallum hosszával és utóbbival 0-hoz kell tartanunk

$$\lim_{\Delta t \to 0} \left(\frac{1}{\Delta t} \int_{t}^{t + \Delta t} s(\tau) d\tau \right)$$

Itt viszont fellép az a probléma, hogy ha Δt -t nagyon kicsinek választjuk, akkor legfeljebb egy AP eshet egy ilyen intervallumba, és így a tüzelési ráta nem vehet fel más értékeket mint 0-át vagy ∞ -t. Ennek feloldására sok, azonos preparáció mellett végzett kísérletek sokasága felett átlagolunk.

$$r(t) = \frac{1}{\Delta t} \int_{t}^{t+\Delta t} \langle s(\tau) \rangle \,\mathrm{d}\tau$$

Így Δt tetszőlegesen kicsinek vehető, ha elegendő mért adattal rendelkezünk. Ahol szintén tarthatunk Δt -vel a 0-hoz, ha közben a kísérletek száma $\rightarrow \infty$.

Ráta modell. Amikor úgy tekintjük, hogy a tüzelési ráta minden releváns információt megad a neuron viselkedéséről, olyankor ráta alapú modellről beszélünk. Ilyenkor a tüzelési ráta meghatározását tekinthetjük úgy is, hogy az elméletileg inhomogén poisson folyamat ráta paraméterét szeretnénk véges mért adattal közelíteni.

3.2. Biofizikai modell

Mivel a sejtnek csak az elektromos vezetési tulajdonságaival foglalkozunk, az életéhez szükséges különböző sejtalkotókat elhanyagoljuk, és egy a sejtmembrán által körülvett ionos oldatként tekintünk rá. A membrán külső és belső oldala között az ionok hatására feszültségkülönbség alakul ki, amelynek nagyságát a Nernst-egyenlet adja meg (termodinamikai egyensúlyban, nyugalmi állapotban, egy fajta ion esetében)¹

$$\Delta V = \frac{k_B T}{zq} \ln \left(\frac{[\text{ion}]_{kint}}{[\text{ion}]_{bent}} \right)$$

z az ion töltése, q az elemi töltés. Ezt a potenciált az adott ion megfordulási potenciáljának (reverse potential) is szokták nevezni. Mivel az oldatban nem csak egy féle

 $^{^1\}mathrm{A}$ Nernst egyenlet könnyen megkapható a Boltzmann-faktor segítségével, a levezetésért lásd[63]

ion található és ezek számára a membrán különböző mértékben áthatolható, emellett pedig aktív ion-pupák is vannak a membránon (ezek a termodinamikai egyensúly ellen dolgoznak), ez a következőképpen módosul

$$V_m = \frac{k_B T}{q} \ln \left(\frac{\sum_{i}^{+\text{ionok}} P_i(t) [\text{ion}_i]_{\text{kint}} + \sum_{j}^{-\text{ionok}} P_j(t) [\text{ion}_j]_{\text{bent}}}{\sum_{i}^{+\text{ionok}} P_i(t) [\text{ion}_i]_{\text{bent}} + \sum_{j}^{-\text{ionok}} P_j(t) [\text{ion}_j]_{\text{kint}}} \right)$$

amit Goldman-Hodgkin-Katz egyenletnek neveznek. Itt P(t) az ionra vonatkoztatott permeabilitás, ami megadja hogy az adott ion mennyire könnyen tud áthaladni a sejtmembránon. A GHK-egyenlet gyakran használt lineáris közelítése a nyugalmi membránpotenciálra

$$V_m = \frac{\sum_i^{\text{ion}} g_i e_i}{\sum_i^{\text{ion}} g_i} \tag{3.1}$$

ahol g_i az ion megfordulási potenciálja által generált árammal szembeni konduktancia. Ez a tüzelési küszöb környezetében már nem jó közelítés, és nem tudja leírni az AP-ok kialakulását.

Kábel egyenlet

A térben kiterjedt, részletes sejt modellezéséhez a kábel közelítést használtuk², amelynek lényege, hogy a feszültség csak egy tengely menti változásait nem hanyagoljuk el, így V(x, y, z, t) helyett csak V(x, t)-t kell meghatároznunk. Ez általában elég jó közelítés, mivel a dendritek és az axon is nyúlvány-szerűek. Az egész sejtet egy-dimenziós³ kompartmentumokra osztjuk a 3.1 ábrán látható módon, és egy ilyen kompartmentum infinitezimálisan kicsi részére (szegmensre) deriváljuk a kábel-egyenletet. A szegmensek számával formálisan a végtelenhez tartunk, de az egyenletek numerikus megoldásánál néhány szegmensre osztjuk az egyes kompartmentumokat.

²A kábel egyenleteket Lord Kelvin és O. Heaviside dolgozták ki adatátviteli kábelek tervezéséhez, ezért telegráf egyenleteknek is nevezik őket. A neuronok biofizikájának leírására Hodgkin és Huxley fogalmazták át 1952-es cikksorozatukban [64].

 $^{^3\}mathrm{Csak}$ a feszültség szempontjából egydimenziósak, az egyenletekben szereplő paraméterek hengerekre vonatkoznak.



3.1. ábra. A modellezés különböző felbontási szintjei. A neuront különböző méretű egy dimenziós kompartmentumok hálózataként modellezzük. Az ábra kis módosításokkal [8] 6.15-ös ábrája.

Egy ilyen szegmensen a longitudinális irányban a szomszédos szegmenseken keresztül, erre merőleges irányban pedig a membránon keresztül folyhat áram. A membrán alapvetően jó szigetelő, ezért kapacitásként viselkedik, de az ion-csatornák miatt mégis van rajta keresztül töltésáramlás. Ilyen például a mindig jelenlevő 'szivárgási' áram (*leak current*), illetve a szinapszisok aktiválódásából származó szinaptikus áramok. Ezeknek megfelelően a szegmens elektromos vezetési tulajdonságait leíró ekvivalens áramkör a 3.2 ábrán látható.



3.2. ábra. A kompartmentumoknak megfelelő ekvivalens áramkör. Itt három, egyenként egy szegmensből álló kompartmentum és az első kompartmentumhoz csatlakozó szinapszis látható. Egy kompartmentumon itt 3 féle ion által keltett membránáram van jelölve, illetve a leak áram, az ezeknek megfelelő megfordulási potenciál van egyegy feszültségfüggő ellenálláson keresztül bekötve. A membrán fala kondenzátorként viselkedik. Az ábra [8] 6.16-os ábrája.

Az longitudinális irányban átfolyó áram az a sugarú, henger alakú szegmensen az Ohm törvényből és az elektromos potenciál definíciójából⁴

$$I_{long}(x,t) = -\frac{\pi a^2}{r_{long}} \frac{\partial V(x,t)}{\partial x}$$

Itt r_{long} a longitudinális irányú ellenállás. A membránon keresztülfolyó áram a henger felületével arányos

$$I_m(x,t) = 2\pi a \Delta x i_m(x,t)$$

ahol Δx a szegmens hossza, és i_m az egységnyi felületre eső membránáram. Ez lineáris közelítéssel (a tüzelési küszöb közelében már nem jó közelítés)

 $^{{}^{4}\}mathrm{Ha}$ elhanyagoljuk a mágneses hatásokat.

FEJEZET 3. MÓDSZEREK

$$i_m(x,t) = \frac{(V_l - V(x,t))}{r_m} - i_{syn}(x,t)$$
(3.2)

A teljes bejövő áramerősség a szegmens két végén átfolyó áramok különbségének és a membrán áramoknak az összege. Ez az áram tölti a membránkapacitást.

$$2\pi a\Delta x c_m \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = -\left(a^2 \frac{\partial V(x,t)}{\partial x}\right) + \left(a^2 \frac{\partial V(x+\Delta x,t)}{\partial x}\right) - 2\pi a\Delta x i_m(x,t)$$

Ha leosztunk $2\pi a \Delta x$ -el és $\Delta x \to 0$ akkor látható, hogy megjelenik egy újabb hely szerinti derivált. A potenciál dinamikáját leíró egyenlet a kompartmentum mentén így

$$c_m \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} = \frac{1}{2ar_{\text{long}}} \frac{\partial}{\partial x} \left(a^2 \frac{\partial V(x,t)}{\partial x} \right) - i_m(x,t)$$
(3.3)

ami ha feltesszük hogy egy kompartmentumon belül nem változik az átmérő, akkor a következő alakban írható

$$\tau_m \frac{\partial V(x,t)}{\partial t} - \lambda^2 \frac{\partial^2 V(x,t)}{\partial x^2} = I_l - \sum_{\text{syn}} I_{\text{syn}}(x,t)$$
(3.4)

ahol $\lambda = \sqrt{\frac{ar_m}{2r_{\text{long}}}}$ és $\tau_m = c_m r_m$ konstansok szabják meg a membránpotenciál tér és időbeli viselkedésének skáláját. Ez látható például onnan, hogy ha (3.4)-t diffúziós egyenletként értelmezzük, akkor a diffúziós együttható $D = \frac{\lambda^2}{\tau}$.

Szinaptikus áramok

A szinapszisok modellezésére exponenciális szinapszist használtunk, ami a bejövő s(t) függvényében a konduktancia változását egy w magasságú, τ_s időállandóval exponenciálisan lecsengő függvénnyel közelíti. Mivel ez az exponenciális szinapszis impulzusválasza, a konduktancia időfüggését a következő konvolúcióval kaphatjuk

$$g(t) = \int_{-\infty}^{\infty} s(t-\tau) w e^{-\frac{\tau}{\tau_s}} d\tau$$

A konduktanciaváltozások hatására meginduló szinaptikus áramokat a (3.2)-hez hasonló lineáris kifejezéssel közelítjük

$$I_{syn}(x,t) = g_{syn}(t)(e_{reverz} - V(x,t))$$

Egykompartmentumos modell

Az egykompartmentumos modellnél a potenciál szempontjából pontszerűnek tételezzük fel a sejtet, tehát numerikusan nem osztjuk szegmensekre. Ez azért megengedhető közelítés, mert itt alapvetően a szómát modelleztük, ami nem nyúlványszerű és a membránja ekvipotenciálisnak tekinthető. Ezzel az egyszerűsítéssel a 3.4 egyenletből a hely szerinti derivált tag kiesik és így a megoldandó egyenlet

$$c_m \frac{\partial V(t)}{\partial t} = I_l - \sum_{\text{syn}} I_{\text{syn}}$$
(3.5)

Kiterjedt modell. Az elágazásoknál a különböző kompartmentumokat leíró differenciálegyenleteket illeszteni kell, az ilyen helyeken a következő határfeltételek érvényesek: V(x,t) folytonos, tehát a szomszédos kompartmentumok érintkezési pontjában mindkét függvénynek ugyan az az értéke minden időpillanatban

$$V_1\left(x_{\text{jobb}}, t\right) = V_2\left(x_{\text{bal}}, t\right)$$

és a kompartmentumok csatolási pontjain átáramló áramok egy kompartmentumra összegezve 0-t kell adjanak, tehát

$$\sum_{komp} a^2 \frac{\partial V(x,t)}{\partial x} \bigg|_{\rm cs} = 0$$

illetve a végpontokon nem folyik áram tehát

$$\frac{\partial V(x,t)}{\partial x}\bigg|_{\text{végpont}} = 0$$

Szimulációs környezet. A kábel egyenletek rendszere már viszonylag egyszerű összeállításokban is analitikusan kezelhetetlenné válik, ezért numerikusan kell megoldani. Az általánosan használt numerikus integrációs módszerek nem túl hatékonyak az ilyen típusú egyenleteknél, illetve néha nem is vezetnek megoldásra [65], ezért a direkt ilyen egyenletekre optimalizált algoritmusokat kell használni. Ilyen algoritmusokat implementál több neurális szimulációs szoftver is, mint pl a NEURON vagy a GENESIS. Mi a szimulációkhoz a NEURON és a Wolfram Mathematica kombinációját használtuk.

4. fejezet

Eredmények

4.1. Egykompartmentumos passzív modell

Első közelítésben egy passzív dinamikájú (nincsenek feszültségfüggő csatornák) szómát vizsgáltam, amelyre két Poisson generátort kötöttem egy serkentő és egy gátló exponenciális szinapszison keresztül. A szinapszisok száma azért lehet ilyen alacsony, mert ebben az egyszerű közelítésben semmiféle különbség nincs azon esetek között amikor több ezer ~ 10Hz-es tüzelési rátájú sejt, illetve amikor 2 darab ~ 10kHzrátájú sejt csatlakozik a szómához egyenként egy szinapszissal, így az egyszerűség kedvéért az utóbbi megoldást választottam. Ez az összeállítás látható az 4.1 ábrán.



4.1. ábra. Egykompartmentumos modell összeállítása.

A Poisson-folyamatok rátáját szinuszosan változtattam, a bemeneti paraméterek a szinuszok AC és DC komponensei, illetve a bemenetek fázisai voltak. A bemenetek frekvenciája egyenlő, tehát a DO modell jellemzői nem vizsgálhatóak ezzel a megközelítéssel. Az eredmények kiértékelése során világossá vált, hogy a konduktancia alapú modellezésből fakadó nemlinearitások erősen befolyásolják a vizsgálni kívánt jelenséget. Ezeknek az intuitívabb megértéséhez megpróbálkoztam egy analitikus megközelítéssel.

Analitikus közelítés levezetése

A membránfeszültség dinamikáját leíró 3.5 egyenlet az 4.1 ábrán megadott elrendezésben

$$C_m \frac{dV(t)}{dt} = I_l + I_e(t) + I_i(t)$$
(4.1)

ahol a (3.2) közelítéssel élve

$$I_{l} = g_{l} (e_{l} - V(t))$$
$$I_{e} = g_{e} (e_{e} - V(t))$$
$$I_{i} = g_{i} (e_{i} - V(t))$$

feltételezzük hogy kis kitérésekre mind a konduktanciaváltozás, mind a membránpotenciál időfüggése szinuszos, tehát a következő alakba írható

$$g(t) = A\cos(wt + \phi) + B \tag{4.2}$$

Ez azt jelenti hogy a konduktanciáknál a Poisson folyamatokat a rátájukkal helyettesítettem. Áttérek komplex formalizmusra, így a konduktanciák

$$g_e = g_{e0} + g_{e1}e^{i(wt+\phi_e)}$$
$$g_i = g_{i0} + g_{i1}e^{i(wt+\phi_i)}$$

míg a feszültség

$$V(t) = V_0 + V_1 e^{i(wt + \phi_v)}$$
(4.3)

módon írható. (4.3)-t deriválva

$$\frac{dV(t)}{dt} = iwV_1e^{i(wt+\phi_v)}$$

amit behelyettesítve a kiinduló 4.1 egyenlet bal oldalára és a jobb oldalt kibontva

$$iwC_mV_1e^{i(wt+\phi_v)} = (g_{e0} + e^{i(tw+\phi_e)}g_{e1}) (e_e - V_0 - e^{i(tw+\phi_v)}V_1) + (g_{i0} + e^{i(tw+\phi_i)}g_{i1}) (e_i - V_0 - e^{i(tw+\phi_v)}V_1) + g_l (e_l - V_0 - e^{i(tw+\phi_v)}V_1)$$

A zárójeleket felbontva és a magasabb rendű tagokat elhagyva

$$\begin{aligned} -e_e g_{e0} + V_0 g_{e1} e^{i(\phi_e + tw)} - e_e g_{e1} e^{i(\phi_e + tw)} - e_i g_{i0} - e_i g_{i1} e^{i(\phi_i + tw)} - e_l g_l \\ + V_1 g_{e0} e^{i(tw + \phi_v)} + V_0 g_{e0} + V_0 g_{i1} e^{i(\phi_i + tw)} + V_1 g_{i0} e^{i(tw + \phi_v)} \\ + V_0 g_{i0} + V_1 g_l e^{i(tw + \phi_v)} + V_0 g_l + i V_1 C_m w e^{i(tw + \phi_v)} = 0 \end{aligned}$$

ahol az elhagyott tagok

$$e^{i(tw+\phi_e)+i(tw+\phi_v)}g_{e1}V_1 + e^{i(tw+\phi_i)+i(tw+\phi_v)}g_{i1}V_1$$

Mivel az egyenlőségnek minden időpillanatban teljesülnie kell, így szétszedhető két részre. A konstans tagokra vonatkozó egyenletből kifejezhető V_0

$$V_0 = \frac{e_e g_{e0} + e_i g_{i0} + e_l g_l}{g_{e0} + g_{i0} + g_l}$$
(4.4)

ami a 3.1 linearizált GHK egyenletnek felel meg. A másik egyenletből

$$V_1 e^{i\phi_v} = \frac{-e^{i\phi_e} e_e g_{e1} - e^{i\phi_i} e_i g_{i1} + e^{i\phi_e} g_{e1} V_0 + e^{i\phi_i} g_{i1} V_0}{-iw C_m - g_{e0} - g_{l0} - g_l}$$
(4.5)

vagy V_0 - t behelyettesítve

$$\frac{e^{i\phi_e}g_{e1}\left(\left(e_e - e_i\right)g_{i0} + \left(e_e - e_l\right)g_l\right) + e^{i\phi_i}g_{i1}\left(\left(-e_e + e_i\right)g_{e0} + \left(e_i - e_l\right)g_l\right)}{\left(g_{e0} + g_{i0} + g_l\right)\left(iwC_m + g_{e0} + g_{i0} + g_l\right)}$$
(4.6)

Így tehát (4.3)-be visszahelyettesítve a membránpotenciál-idő függvény analitikus

közelítő képlete

$$V(t) = \frac{e_e g_{e0} + e_i g_{i0} + e_l g_l}{g_{e0} + g_{i0} + g_l} + \frac{e^{i\phi_e} g_{e1} \left(e_e - V_0\right) + e^{i\phi_i} g_{i1} \left(e_i - V_0\right)}{iw C_m + \left(g_{e0} + g_{i0} + g_l\right)} e^{iwt}$$
(4.7)

Ez egy komplex membránpotenciált ad meg, aminek még a valós részét kell venni. A membránpotenciálnak mind a valós, mind a komplex formáját V(t)-vel jelölöm, de a kontextusból mindig egyértelmű hogy melyikről van szó.

Analitikus közelítés vizsgálata

További egyszerűsítésként feltételezzük, hogy $e_i = e_l$, ami nem áll távol a valóságtól [66], így (4.5)-et a következő formába írhatjuk

$$V_1 e^{i\phi_v} = (e_e - e_l) \frac{e_l \left(\frac{g_{e0}}{g_{e0} + g_{i0} + g_l} g_{i1} e^{i\phi_i} - \left(1 - \frac{g_{e0}}{g_{e0} + g_{i0} + g_l}\right) g_{e1} e^{i\phi_e}\right)}{iwC_m + g_{e0} + g_{i0} + g_l}$$
(4.8)

illetve (4.4)-ból

$$V_0 = e_l - \frac{g_{e0}}{g_{e0} + g_{i0} + g_l} (e_e - e_l)$$
(4.9)

Ha bevezetjük a

$$\gamma = \frac{g_{\rm e0}}{g_{\rm e0} + g_{\rm i0} + g_l} = \frac{g_{\rm e0}}{\sum g_0}$$

jelölést, szembetűnő, hogy ez a tag a serkentő DC bemenet relatív erőssége a többi egyenáram taghoz képest, így mindig igaz hogy

 $0\leq\gamma\leq 1$

Mivel azonban g_{e0} lehet 0 de g_l soha, illetve V_0 nem lehet magasabb mint a tüzelési küszöb, így realisztikus esetekben $\gamma < \frac{1}{3}$. Az 4.9 egyenletből láthatóan γ lineárisan skálázza V_0 -t a leak/gátló (e_l) és a serkentő szinapszis megfordulási potenciálja (e_e) között. Ugyan ez a tag jelenik meg az AC komponens számlálójában is, ami két komplex szám súlyozott összege. A nevező egy aluláteresztő szűrést jelent, amelynek hatása viszonylag kicsi, de azért édemes megvizsgálni.

Aluláteresztő szűrő. A szűrő tulajdonságait megkaphatjuk, ha exponenciális formába írjuk a nevezőt. Emellett leosztunk g_l -el aminek következtében megjelenik a membrán időállandója (τ), így a szűrő amplitúdómodulációja

$$AM_{c} = \sqrt{\left(\frac{g_{e}}{g_{l}} + \frac{g_{i}}{g_{l}} + 1\right)^{2} + w^{2}\tau^{2}}$$
(4.10)

míg a szűrő fázistolása

$$\phi_c = -atan\left(\frac{w\tau}{\frac{g_e}{g_l} + \frac{g_i}{g_l} + 1}\right) \tag{4.11}$$

Realisztikus sejtparaméterek mellett, az aluláteresztő szűrő levágási frekvenciája theta tartományba esik, és a fázistolás is a levágási frekvencia környékén a legnagyobb. Akkor maximális, ha (4.11)-be $g_{e0} = g_{i0} = 0$ -t helyettesítünk, ezt az állapotot mutatja a 4.2 ábra.



4.2. ábra. Az aluláteresztő szűrő levágási frekvenciája a theta tartományba esik, és itt okozza a legjelentősebb fázistolást is. Az ábráról leolvasható hogy ennek maximuma kb $\frac{\pi}{4}$.

Ehhez képest a DC komponensek növelése a magasabb frekvenciák felé tolja a levágást, aminek következtében a fázistolás megszűnik, így ez a mechanizmus is magyarázhat legfeljebb kb $\frac{\pi}{4}$ fázistolást. Ennek némileg ellentmond, hogy a levágási frekvencia erősen függ a membrán időállandójától (τ), amelynek elég nagy a szórása a CA1 piramissejtek esetében (±50%).

Vektorösszeg. A számlálóra visszatérve, az eddigi egyszerűsítéseket behelyettesítve és a fentiek alapján a nevezőt elhanyagolva az AC tag a következőképpen írható

$$e_l \left(\gamma g_{i1} e^{i\phi_i} - (1-\gamma) g_{e1} e^{i\phi_e}\right) \tag{4.12}$$

A komplex térben ez két vektor összegének felel meg, ahol az összeg fázisa a sejt MPOjának fázisával egyezik meg. Mindkét vektort súlyozza a megfelelő AC amplitúdó (g_{i1} és g_{e1}) illetve γ . Ez alapján adott V_0 mellett, g_{i1} és g_{e1} illetve ϕ_i és ϕ_e változtatásával bármilyen fázis 'kikeverhető'. Az AC komponensek relatív súlyainak hatását az 4.3 ábra, a bemenetek fázisainak hatását a 4.4 ábra illusztrálja. Ha g_{i1} és g_{e1} egyszerre változik, akkor csak összeg amplitúdója skálázódik, a fázis ugyanaz marad.



4.3. ábra. A membránpotenciál oszcilláció AC komponense közelítőleg két komplex szám összege, amelyek relatív súlyainak időben való változtatásával az összeg fázisa is változtatható.



4.4. ábra. Adott AC komponensek mellett a gátlás fázisának változtatásával elérhető fázistolás. ϕ_i változtatása az i vektor forgatásának felel meg, így az összeg vektor $\mathbf{v}(t_1) = \mathbf{v_1} = \mathbf{e} + \mathbf{i}(t_1)$ és a hasonlóan definiált $\mathbf{v_2}$ között változik. Ez alapján $|\mathbf{e}|$ és $|\mathbf{i}|$ ismeretében megadható a bemenetek fázisának változtatásával elérhető maximális fázistolás értéke, ami akkor maximális, ha hasonló nagyságúak.

Az ezen 3 paraméter (ϕ_i és ϕ_e -nek csak a különbsége fontos) változtatásával elérhető maximális fázistolás fordítottan arányos a fázistolás egyenletességével, tehát elérhető közel pi fázistolás is, ha a bemenetek fáziskülönbsége majdnem 0, viszont ez esetben gyakorlatilag egy pillanat alatt változik meg a fázis a kezdetirol a végső értékre. Ha az oszcillátorok fáziskülönbsége kb π akkor majdnem lineáris az átmenet viszont nagyon kevés a kezdeti és a végső fázis közötti különbség, lásd 4.5 ábra. Ez az eredmény kvalitatívan megyegyezik azzal amit [58] egyszerű meggondolások alapján kapott.



4.5. ábra. A MPO fázisa az AC bemenetek relatív erőssége és fáziskülönbsége függvényében. A különböző görbék színei a bemeneti fázisok különbségét jelölik, a feketénél $\phi_e - \phi_i = \Delta \phi = 0$, a sárgánál $\Delta \phi = \pi$ és a görbék 0.18 radiánonként vannak. Az y tengely a kimenet fázisát mutatja. Látható, hogy az elérhető maximális fázistolás π , de ennek nagysága fordítottan változik a fázistolás egyenletességével.



4.6. ábra. A MPO amplitúdója az előző ábra görbéihez tartozó esetekben. Látható, hogy választhatóak úgy a paraméterek, hogy az amplitúdó a helymezőn áthaladva monoton növő függvény legyen, de ilyenkor nem túl nagy a fázistolás.

DC függés. Ha (4.12)-ban a DC komponens, azaz γ változtatásával akarunk nagy fázistolást elérni, viszont figyelembe vesszük hogy a tüzelési küszöb miatt γ csak is értékeket vehet fel, akkor látható, hogy a $\frac{g_{e1}}{g_{i1}}$ aránynak nagynak kell lennie.

Ha a teljes konduktanciát úgy változtatjuk hogy γ közben konstans maradjon, akkor csak a nevező változik, tehát az aluláteresztő szűrő levágási frekvenciájának eltolásán keresztül változhat a fázis, legfeljebb a fent tárgyalt mértékben.

Modulációs mélység. Az adott típusú bemenet AC és DC komponensének növelése minden tartományban ellenkező irányba tolja a MPO fázisát. Ennek mértéke kb. megegyezik, ami onnan is látható, hogy ha $g_{e1} \rightarrow g_{e0}$ -t írunk, akkor kicsit átrendezve az egyenletet

$$V(t) = \frac{e_l g_{e0} \left(e^{i\phi_i} g_{i1} - e^{i\phi_e} \left(g_{i0} + g_l \right) \right)}{\left(g_{e0} + g_{i0} + g_l \right) \left(iw C_m + g_{e0} + g_{i0} + g_l \right)} + V_0$$

láthatjuk, hogy g_{e0} egyszerűen a két összeaadandó vektor súlyait szorozza, tehát az összegnek csak a hossza fog változni, a fázisa nem. Így ha egyszerre növekszik a két komponens (tehát nem változik a modulációs mélység), akkor összességében ϕ_v alig változik, amit a szimulációs eredmények is igazoltak. Ezért a serkentő DC és AC változása csak akkor felelhet jelentősebb precesszióért, ha a modulációs mélység a helymezőn való áthaladás során megváltozik.

Biológiailag releváns változások. Biológiai szempontból talán a leginkább plauzibilis eset amikor a helymezőn való áthaladás függvényében csak a serkentés tulajdonságai változnak, a gátlás nem. A vektorösszeges közelítésből látszik, hogy ilyenkor a bemenetek közötti fáziskülönbség kb 0 és $\frac{\pi}{2}$ között kell legyen, hogy jelentősebb fázisprecesszióért felelhessen az amplitúdók változása. A bemenet fázisának változtatása annak az esetnek felel meg, hogy a CA1-es precessziót az *upstream* régiókból örökölt precesszió okozza. A gátló bemenetek feltehetően nem változnak, de sejtszintű mechanizmusok miatt a hatásuk igen. Ezt ezen az absztrakciós szinten modellezhetjük a gátló bemenetek változtatásával.

Szimuláció

Ahhoz, hogy felmérhessük az előbbiekben tárgyalt analitikus közelítés érvényességi körét, össze kell hasonlítanunk a szimuláció eredményeivel.

Az analitikus képlet levezetése során a Poisson folyamatot helyettesítettük a rátájával, így az ebből kapható sztochasztikus zajt elhanyagoltuk. Ennek hatása akkor legszembetűnőbb, mikor csak DC bemenetet adunk. Egy ilyen esetet ábrázol a 4.7 ábra.



4.7. ábra. Az analitikus és a szimulált modell eredményeinek összevetése különböző DC bemenetek esetén. A színek a különböző paraméterekombinációk eredményeit, az egyenes vonalak az analitikus modell eredményeit jelölik.

Oszcilláció jelenlétében a zaj inkább a maximumok magasságában jelentkezik, mivel a zaj az emelkedés meredekségében nem tud akkora változást okozni. Ez minden paramétertartományban észrevehető effektus, de egyértelműbbé válik ha kinagyítjuk az y tengelyt.



4.8. ábra. Oszcilláció jelenlétében a zaj főleg a csúcsok magasságainak szórásában jelentkezik.

Az analitikus és a szimulációs kimenet oszcillációinak frekvenciái között van egy konstans $\frac{\pi}{3}$ fáziskülönbség, ami theta frekvenciánál kb 23 ms-os késést jelent. Mivel a levezetésben a (4.2)-nek megfelelően egyből a konduktanciát adtuk meg, míg a szimulált idegsejt a bemeneteit egy exponenciális szinapszison keresztül kapja, így vártunk kb 5ms fáziskésleltetést, ami viszont nem magyarázza az előbb említett 23ms eltérést. Ezen különbség okára a leadásig nem sikerült rájönnöm, nem egyértelmű, hogy valamilyen valós késleletetést jelent vagy csak a modell paraméterezéséből következik. Mivel azonban a késleltetés minden paramétertartományban konstans, így ez nem befolyásolja az eredmények érvényességét. Ez a fáziskésés látható a következő 4.9 ábrán, az ezutániakban a $\frac{\pi}{3}$ fáziskésést korrigáltam hogy jobban összevethetőek legyenek az eredmények.



4.9. ábra. Bal oldalon az eredeti, jobb oldalon a $\frac{\pi}{3}$ -al eltolt membránpotenciálgörbe látszik. A kék folytonos vonal a szimuláció eredménye, míg a szaggatott piros az analitikus közelítésé.

Az elhagyott másodrendű tagok az AC megfordulási potenciál közeli viselkedését írják le, így az analitikus közelítésben a megfordulási potenciált átlépheti a membrénpotenciál, míg a valóságban ez nem történhet meg. A paraméterek egy ilyen kombinációjának az eredményét mutatja a 4.10 ábra.



4.10. ábra. A gátlás megfordulási potenciálja -70mv, így ez alatt megszűnik a gátló szinapszis által gerjesztett elektromos hajtóerő. Az analitikus közelítésből az AC komponensre ezt az effektust leíró tagot elhagytuk.

Az ellenkező irányban, a serkentő szinapszis megfordulási potenciáljánál jóval alacsonyabban elromlik a közelítés, mivel kb -45mV-nál eléri a sejt a tüzelési küszöbét, amit viszont ezen a szinten sem az analitikus modellbe, sem a szimulációba nem vettünk bele.

4.2. Kiterjedt passzív sejtmodell

Fontos kérdés, hogy az eddigiekben tárgyalt egykompartmentumos modellhez képest milyen hatásai lehetnek a fázistolásra egy kiterjedt sejt morfológiájának, azaz hogy a bemenetek lokalizáltsága eredményez-e új lehetőséget, amely olyan módon befolyásolhatja a fázistolás viszonyait, ami az egykompartmentumos modellel nem érhető el. Ehhez [67] adatai alapján elkészítettük egy CA1-es piramissejt részletes morfológiájú, többkompartmentumos, passzív modelljét, amely a 4.11 ábrán látható.



4.11. ábra. CA1-es piramissejt modellje NEURON szimulátorban.

A sejt felületarányosan elosztott exponenciális szinapszisokon keresztül kaphat tetszőleges időzítésű bemeneteket. Több arra utaló eredmény is van, hogy a bemenet térbeli elhelyezése jelentős hatással van a fázisprecesszióra, pl. a x. pontban is említett [50]. A kiterjedt sejtmodell vizsgálata a jelen szakdolgozat folytatása lesz. Az ezután következő lépés a modell aktív mechanizmusokkal való bővítése lehet.

5. fejezet

Diszkusszió

Az egykompartmentumos modell a várakozásainknak megfelelően sok tekintetben igazolta a modellek összehasonlításakor tipikusan használt egyszerű képleteken alapuló következtetéseket, de szolgált néhány új eredménnyel.

A membrán aluláteresztő szűrőként viselkedik, amelynek a levágási frekvenciája realisztikus paraméterek mellett a theta tartományba esik. Így ez is felelős egy kismértékű fázistolásért, feltéve hogy a helymezőn való áthaladás során a bemenetek DC komponensei megváltoznak. Az így elérhető precesszió nagysága átlagos membrán időállandó mellett legfeljebb $\frac{\pi}{4}$, de reális bemeneti ráták mellett inkább $\frac{\pi}{8}$ körüli.

A serkentésre és a gátlásra is igaz, hogy a bemenet AC és DC komponense ugyanolyan mértékben, de ellenkező irányban változtatja a membránpotenciál oszcilláció fázisát. Ennek köszönhetően ha a komponensek aránya, azaz a modulációs mélység nem változik, akkor a kimenet fázisa ugyanaz marad. Így a jelentős fázisprecesszió eléréséhez szükséges, hogy a bemenetek modulációs mélysége ne legyen állandó a helymezőn áthaladva.

A szimuláció kiértékelése során szembetűnő volt, hogy igen jelentős mértékű a zaj a Poisson bemenetek miatt, és életszerű bemeneti ráták mellett nem is várható hogy ez eltűnjön. Ezért tehát csak erősen zajtűrő mechanizmus felelhet a fázisprecesszióért.

Irodalomjegyzék

- [1] John B. Watson. Psychology as the behaviorist views it. Psychological Review, 20(2):158-177, 1913.
- George A. Miller. The cognitive revolution: a historical perspective. Trends in Cognitive Sciences, 7(3):141–144, March 2003. PMID: 12639696.
- [3] Roger Penrose. The Emperor's New Mind. Penguin (Non-Classics), January 1991.
- [4] John R. Searle. Minds, brains, and programs. Behavioral and Brain Sciences, 3(03):417-424, 1980.
- [5] Donald Olding Hebb. The organization of behavior: a neuropsychological theory. Wiley, 1949.
- [6] Jerry A. Fodor. The Language of Thought Revisited. Clarendon Press, October 2008.
- [7] Wulfram Gerstner and Werner M. Kistler. Spiking Neuron Models: Single Neurons, Populations, Plasticity. Cambridge University Press, 1 edition, August 2002.
- [8] Peter Dayan and L. F. Abbott. Theoretical Neuroscience: Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems. The MIT Press, 1st edition, December 2001.
- J. P Miller, G. A Jacobs, and F. E Theunissen. Representation of sensory information in the cricket cercal sensory system. i. response properties of the primary interneurons. *Journal of Neurophysiology*, 66(5):1680–1689, November 1991.
- [10] M S Graziano, X T Hu, and C G Gross. Coding the locations of objects in the dark. Science (New York, N.Y.), 277(5323):239–241, July 1997. PMID: 9211852.
- [11] Torkel Hafting, Marianne Fyhn, Sturla Molden, May-Britt Moser, and Edvard I. Moser. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052):801–806, June 2005.
- [12] Trygve Solstad, Charlotte N Boccara, Emilio Kropff, May-Britt Moser, and Edvard I Moser. Representation of geometric borders in the entorhinal cortex. *Science*, 322(5909):1865–1868, December 2008.
- [13] John O'Keefe and Lynn Nadel. The Hippocampus as a Cognitive Map. Oxford University Press, USA, first edition edition, December 1978.
- [14] Etienne Save, Arnaud Cressant, Catherine Thinus-Blanc, and Bruno Poucet. Spatial firing of hippocampal place cells in blind rats. *The Journal of Neuroscience*, 18(5):1818–1826, March 1998.

- [15] James J. Knierim, Bruce L. McNaughton, and Gina R. Poe. Three-dimensional spatial selectivity of hippocampal neurons during space flight. *Nature Neuroscience*, 3(3):209–210, March 2000.
- [16] Chris M. Bird and Neil Burgess. The hippocampus and memory: insights from spatial processing. Nature Reviews Neuroscience, 9(3):182–194, March 2008.
- [17] H Eichenbaum, P Dudchenko, E Wood, M Shapiro, and H Tanila. The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space? *Neuron*, 23(2):209–226, June 1999. PMID: 10399928.
- [18] J O'Keefe and N Burgess. Geometric determinants of the place fields of hippocampal neurons. Nature, 381(6581):425–428, May 1996. PMID: 8632799.
- [19] Arne D. Ekstrom, Michael J. Kahana, Jeremy B. Caplan, Tony A. Fields, Eve A. Isham, Ehren L. Newman, and Itzhak Fried. Cellular networks underlying human spatial navigation. *Nature*, 425(6954):184–188, September 2003.
- [20] Christian F. Doeller, Caswell Barry, and Neil Burgess. Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*, 463(7281):657–661, January 2010.
- [21] Eleanor A. Maguire, David G. Gadian, Ingrid S. Johnsrude, Catriona D. Good, John Ashburner, Richard S. J. Frackowiak, and Christopher D. Frith. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 97(8):4398–4403, April 2000. PMID: 10716738 PMCID: PMC18253.
- [22] W B Scoville and B Milner. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. 1957. The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences, 12(1):103–113, 2000. PMID: 10678523.
- [23] G. Buzsaki. Rhythms of the Brain. Oxford University Press, August 2006.
- [24] Eva Pastalkova, Vladimir Itskov, Asohan Amarasingham, and GyÅśrgy BuzsÅĄki. Internally generated cell assembly sequences in the rat hippocampus. *Science*, 321(5894):1322–1327, September 2008.
- [25] GyÅśrgy BuzsÅĄki. Theta rhythm of navigation: Link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus*, 15(7):827–840, January 2005.
- [26] Z. F. Mainen and T. J. Sejnowski. Reliability of spike timing in neocortical neurons. Science, 268(5216):1503– 1506, June 1995.
- [27] Henry Markram, Wulfram Gerstner, and Per Jesper SjÅśstrÅśm. A history of spike-timing-dependent plasticity. Frontiers in Synaptic Neuroscience, 3:4, 2011.
- [28] Valentino Braitenberg. Vehicles: Experiments in Synthetic Psychology. A Bradford Book, February 1986.
- [29] G Q Bi and M M Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience, 18(24):10464–10472, December 1998. PMID: 9852584.
- [30] Henry Markram, Joachim LÅźbke, Michael Frotscher, and Bert Sakmann. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275(5297):213–215, January 1997.
- [31] J O'Keefe and M L Recce. Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, 3(3):317–330, July 1993. PMID: 8353611.

IRODALOMJEGYZÉK

- [32] William E Skaggs, Bruce L McNaughton, Matthew A Wilson, and Carol A Barnes. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6(2):149–172, January 1996.
- [33] George Dragoi and GyĂśrgy Buzsaki. Temporal encoding of place sequences by hippocampal cell assemblies. Neuron, 50(1):145–157, April 2006.
- [34] Margaret F Carr, Shantanu P Jadhav, and Loren M Frank. Hippocampal replay in the awake state: a potential substrate for memory consolidation and retrieval. *Nature Neuroscience*, 14(2):147–153, February 2011. PMID: 21270783.
- [35] William E Skaggs and Bruce L McNaughton. Replay of neuronal firing sequences in rat hippocampus during sleep following spatial experience. *Science*, 271(5257):1870–1873, March 1996.
- [36] Joseph O'Neill, Barty Pleydell-Bouverie, David Dupret, and Jozsef Csicsvari. Play it again: reactivation of waking experience and memory. *Trends in Neurosciences*, 33(5):220–229, May 2010. PMID: 20207025.
- [37] Szabolcs Kali and Peter Dayan. Off-line replay maintains declarative memories in a model of hippocampalneocortical interactions. *Nature Neuroscience*, 7(3):286–294, February 2004.
- [38] Per Andersen, Richard Morris, David Amaral, Tim Bliss, and John O'Keefe, editors. The Hippocampus Book. Oxford University Press, USA, 1 edition, November 2006.
- [39] R. G. M. Morris, P. Garrud, J. N. P. Rawlins, and J. O'Keefe. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. , *Published online: 24 June 1982; | doi:10.1038/297681a0*, 297(5868):681-683, June 1982.
- [40] Neil Burgess, Eleanor A Maguire, and John O'Keefe. The human hippocampus and spatial and episodic memory. Neuron, 35(4):625–641, August 2002. PMID: 12194864.
- [41] Larry R Squire and Pablo Alvarez. Retrograde amnesia and memory consolidation: a neurobiological perspective. Current Opinion in Neurobiology, 5(2):169–177, April 1995.
- [42] Gyorgy Buzsaki. Hippocampus. Scholarpedia, 6(1):1468, 2011.
- [43] Edmund T Rolls and Raymond P Kesner. A computational theory of hippocampal function, and empirical tests of the theory. *Progress in Neurobiology*, 79(1):1–48, May 2006. PMID: 16781044.
- [44] John R Huxter, Timothy J Senior, Kevin Allen, and Jozsef Csicsvari. Theta phase-specific codes for twodimensional position, trajectory and heading in the hippocampus. *Nature Neuroscience*, 11(5):587–594, April 2008.
- [45] Christopher D. Harvey, Forrest Collman, Daniel A. Dombeck, and David W. Tank. Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*, 461(7266):941–946, October 2009.
- [46] H Hirase, A CzurkĂł, J Csicsvari, and G BuzsĂĄki. Firing rate and theta-phase coding by hippocampal pyramidal neurons during 'space clamping'. The European Journal of Neuroscience, 11(12):4373–4380, December 1999. PMID: 10594664.
- [47] John Huxter, Neil Burgess, and John O'Keefe. Independent rate and temporal coding in hippocampal pyramidal cells. *Nature*, 425(6960):828–832, October 2003. PMID: 14574410 PMCID: PMC2677642.
- [48] Yoko Yamaguchi, Yoshito Aota, Bruce L McNaughton, and Peter Lipa. Bimodality of theta phase precession in hippocampal place cells in freely running rats. *Journal of Neurophysiology*, 87(6):2629–2642, June 2002. PMID: 12037166.

- [49] M. R. Mehta, A. K. Lee, and M. A. Wilson. Role of experience and oscillations in transforming a rate code into a temporal code. *Nature*, 417(6890):741–746, June 2002.
- [50] Sebastien Royer, Boris V Zemelman, Attila Losonczy, Jinhyun Kim, Frances Chance, Jeffrey C Magee, and Gyorgy Buzsaki. Control of timing, rate and bursts of hippocampal place cells by dendritic and somatic inhibition. *Nature Neuroscience*, 15(5):769–775, March 2012.
- [51] Andrew P Maurer, Stephen L Cowen, Sara N Burke, Carol A Barnes, and Bruce L McNaughton. Organization of hippocampal cell assemblies based on theta phase precession. *Hippocampus*, 16(9):785–794, 2006. PMID: 16921501.
- [52] E I Moser, M-B Moser, P Lipa, M Newton, F P Houston, C A Barnes, and B L McNaughton. A test of the reverberatory activity hypothesis for hippocampal 'place' cells. *Neuroscience*, 130(2):519–526, 2005. PMID: 15664708.
- [53] A.D. Ekstrom, J. Meltzer, B.L. McNaughton, and C.A. Barnes. NMDA receptor antagonism blocks Experience-Dependent expansion of hippocampal 'Place fields'. *Neuron*, 31(4):631–638, August 2001.
- [54] Mate Lengyel, Zoltan Szatmary, and Peter Erdi. Dynamically detuned oscillations account for the coupled rate and temporal code of place cell firing. *Hippocampus*, 13(6):700–714, January 2003.
- [55] John O'Keefe and Neil Burgess. Dual phase and rate coding in hippocampal place cells: Theoretical significance and relationship to entorhinal grid cells. *Hippocampus*, 15(7):853–866, September 2005.
- [56] A Kamondi, L AcsĂĄdy, X J Wang, and G BuzsĂĄki. Theta oscillations in somata and dendrites of hippocampal pyramidal cells in vivo: activity-dependent phase-precession of action potentials. *Hippocampus*, 8(3):244–261, 1998. PMID: 9662139.
- [57] Attila Losonczy, Boris V Zemelman, Alipasha Vaziri, and Jeffrey C Magee. Network mechanisms of theta related neuronal activity in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Nature Neuroscience*, 13(8):967–972, July 2010.
- [58] Neil Burgess and John O'Keefe. Models of place and grid cell firing and theta rhythmicity. Current Opinion in Neurobiology, 21(5):734–744, October 2011. PMID: 21820895.
- [59] JĂŠrĂ´me Epsztein, Albert K Lee, Edith Chorev, and Michael Brecht. Impact of spikelets on hippocampal CA1 pyramidal cell activity during spatial exploration. *Science*, 327(5964):474–477, January 2010.
- [60] M V Tsodyks, W E Skaggs, T J Sejnowski, and B L McNaughton. Population dynamics and theta rhythm phase precession of hippocampal place cell firing: a spiking neuron model. *Hippocampus*, 6(3):271–280, 1996. PMID: 8841826.
- [61] Sandro Romani, Terrence J Sejnowski, and Misha Tsodyks. Intracellular dynamics of virtual place cells. Neural Computation, December 2010. PMID: 21162664.
- [62] Kenji Mizuseki, Anton Sirota, Eva Pastalkova, and Gyorgy Buzsaki. Theta oscillations provide temporal windows for local circuit computation in the Entorhinal-Hippocampal loop. Neuron, 64(2):267–280, October 2009.
- [63] Ernst Niebur. Electrical properties of cell membranes. Scholarpedia, 3(6):7166, 2008.
- [64] A. L Hodgkin and A. F Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *The Journal of Physiology*, 117(4):500–544, August 1952.

IRODALOMJEGYZÉK

- [65] Ernst Niebur. Neuronal cable theory. Scholarpedia, 3(5):2674, 2008.
- [66] Jonas-Frederic Sauer, Michael StrĂźber, and Marlene Bartos. Interneurons provide Circuit-Specific depolarization and hyperpolarization. The Journal of Neuroscience, 32(12):4224–4229, March 2012.
- [67] M Megias, Z Emri, T F Freund, and A I Gulyas. Total number and distribution of inhibitory and excitatory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience*, 102(3):527–540, 2001. PMID: 11226691.