

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΧΩΡΙΚΗ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΚΗ  
ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑ ΣΤΗΝ ΕΞΟΔΟ  
ΤΟΥ ΜΕΜΟΝΩΜΕΝΟΥ CA1  
ΠΥΡΑΜΙΔΙΚΟΥ ΝΕΥΡΩΝΑ

*Ελευθερία Κυριακή Πισσαδάκη*

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ

ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ, ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΣΤΗΝ ΜΟΡΙΑΚΗ ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΗ

και

ΙΔΡΥΜΑ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΑΣ

ΙΝΣΤΙΤΟΥΤΟ ΜΟΡΙΑΚΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΒΙΟΤΕΧΝΟΛΟΓΙΑΣ

Ηράκλειο, Φεβρουάριος 2008

# Περιεχόμενα

<b>1</b>	<b>Γενική Εισαγωγή</b>	<b>2</b>
1.1	Εισαγωγή στην Επιστήμη των Νευροεπιστημών . . . . .	2
1.2	Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός . . . . .	4
1.3	State-of-the-art, CA3-CA1-EC νευρωνικά δίκτυα . . . . .	10
1.3.1	Πειραματικές μελέτες στο επίπεδο των μεμονωμένων νευρώνων . . . . .	11
1.3.2	Υπολογιστικά μοντέλα για την μελέτη των ολοκληρωτικών ικανοτήτων των νευρώνων . . . . .	15
1.4	Θέμα και κίνητρο της παρούσας διατριβής . . . . .	20
1.5	Επισκόπηση της διατριβής . . . . .	22
<b>2</b>	<b>Ανατομία - Συνδεσμολογία του ιπποκάμπου</b>	<b>24</b>
2.1	Εισαγωγή . . . . .	24
2.2	Γενική ανατομική περιγραφή του ιπποκάμπου . . . . .	25

2.3	Συνδεσμολογία . . . . .	26
2.3.1	Είσοδοι και έξοδοι του ιπποκάμπου . . . . .	26
2.3.2	Είσοδοι και έξοδοι της περιοχής <i>CA1</i> του ιπποκάμπου . . . . .	27
2.3.3	Είσοδοι και έξοδοι του ενδορρινικού φλοιού . . . . .	29
2.4	Είσοδοι και έξοδοι της <i>CA3</i> περιοχής του ιπποκάμπου . . . . .	30
2.5	Η στρωματοποιημένη δομή του ιπποκάμπου . . . . .	31
<b>3</b>	<b>Η σύναψη της κροταφοαμμονικής οδού με τους πυραμιδικούς νευρώνες της <i>CA1</i></b>	<b>33</b>
3.1	Εισαγωγή . . . . .	33
3.2	Οι προβλητικοί νευρώνες του ενδορρινικού φλοιού . . . . .	34
3.3	Η ηλεκτροφυσιολογική απόκριση της κροταφοαμμονικής οδού . . . . .	36
3.3.1	Η κροταφοαμμονική είσοδος διαμορφώνει την έξοδο του <i>CA1</i> πυραμιδικού κυττάρου . . . . .	38
<b>4</b>	<b>Διάμεσοι νευρώνες στη στιβάδα <i>SLM</i> της <i>CA1</i> περιοχής</b>	<b>41</b>
4.1	Εισαγωγή . . . . .	41
4.2	Διάμεσοι νευρώνες της <i>CA1</i> . . . . .	42
4.2.1	Αξοαξονικοί διάμεσοι νευρώνες . . . . .	43
4.2.2	Καλαθιοφόροι διάμεσοι νευρώνες . . . . .	43
4.2.3	O-LM διάμεσος νευρώνας . . . . .	43

4.2.4	Διάμεσοι νευρώνες της βοθριώδους - μοριώδους στιβάδας . . . . .	44
4.2.5	Διάμεσοι νευρώνες νευρογλοιακού τύπου, NG . . . . .	45
4.3	Ο υποδοχέας GABA <sub>B</sub> και η αναστολή των ακραίων δενδριτών .	46
4.3.1	Χαρακτηρισμός των συναπτικών GABA <sub>B</sub> αποκρίσεων . . . . .	49
<b>5</b>	<b>Προσεγγίσεις και Μέθοδοι</b>	<b>53</b>
5.1	Εισαγωγή . . . . .	53
5.1.1	Ηλεκτρικές ιδιότητες των νευρώνων . . . . .	53
5.1.2	Cable Theory . . . . .	56
5.1.3	Η μέθοδος της πολυδιαμέρισης μεμονωμένων νευρώνων .	57
5.1.4	Το περιβάλλον προσομοίωσης NEURON . . . . .	59
5.2	Ο CA1 πολυδιαμερισμένος νευρώνας . . . . .	59
5.2.1	Περιγραφή των ιοντικών ρευμάτων . . . . .	62
5.2.2	Ρεύματα ασβεστίου . . . . .	67
5.2.3	Ασβεστοεξαρτώμενα ρεύματα καλίου . . . . .	70
5.2.4	Το ρεύμα I <sub>h</sub> . . . . .	71
5.2.5	Συναπτικοί μηχανισμοί . . . . .	72
5.2.6	Η μορφολογία του CA1 . . . . .	78
5.2.7	Φυσιολογία των συνάψεων - συναπτικά ρεύματα . . . . .	80
5.2.8	Βαθμονόμηση του νευρώνα-πρωτόκολλο διέγερσης . . . . .	81
<b>6</b>	<b>Η συμβολή των εισόδων από τον Ενδορρινικό φλοιό και</b>	

την <i>CA3</i> περιοχή διαμορφώνει την διεγερσιμότητα του	
<b><i>CA1</i> πυραμιδικού νευρώνα</b>	<b>85</b>
6.1 Εισαγωγή . . . . .	85
6.2 Μέθοδοι . . . . .	87
6.2.1 Ο αργός ανασταλτικός υποδοχέας . . . . .	87
6.2.2 Συναπτική τοποθέτηση και συναπτικά ρεύματα . . . . .	88
6.2.3 Πρωτόκολλο διέγερσης . . . . .	88
6.2.4 Αποτελέσματα και συζήτηση . . . . .	88
<b>7 Χωρική και χρονική κωδίκευση από έναν μεμονωμένο</b>	
<b><i>CA1</i> πυραμιδικό νευρώνα</b>	<b>94</b>
7.1 Εισαγωγή . . . . .	94
7.2 Μέθοδοι . . . . .	97
7.2.1 Ανάκτηση δεδομένων και μέθοδοι ανάλυσης . . . . .	97
7.2.2 Απαγωγός ρεύματος, Current sink . . . . .	104
7.2.3 Υπολογιστική Δύναμη . . . . .	105
7.3 Αποτελέσματα . . . . .	105
7.3.1 Η διαφορική επίδραση χωρικών και χρονικών ιδιοτήτων στο σχήμα απόκρισης του νευρώνα μοντέλου . . . . .	106
7.3.2 Ανάλυση κατά την περίοδο των ριπών: Τα <i>ISIs</i> ως φορείς πληροφορίας . . . . .	109
7.3.3 Χωρική και χρονική πληροφορία στο περιεχόμενο των ριπών . . . . .	111

7.3.4	Πιθανή ύπαρξη αιτιοκρατικής δομής στην κατανομή των <i>ISI</i> . . . . .	115
7.3.5	Ο συνεντοπισμός των συνάψεων συνδέεται με ταχύτερη ολοκλήρωση του εισερχόμενου σήματος . . . . .	118
7.3.6	Το νευρωνικό αποτύπωμα . . . . .	120
7.4	Συζήτηση . . . . .	122
7.4.1	Φραγή δυναμικών ενεργείας: κατανοώντας το ρόλο της αναστολής στο <i>CA1</i> πυραμιδικό νευρώνα . . . . .	123
7.4.2	Συναπτικός συνεντοπισμός: βιοφυσική σημασία και κωδικοποίηση πληροφορίας . . . . .	125
7.4.3	Το συμπεριφορικό ανάλογο της ς χρονοκαυστέρησης . . . . .	127
7.4.4	Νευρωνικός κώδικας . . . . .	129
7.4.5	Συμπέρασμα . . . . .	130
<b>8</b>	<b>Συμπεράσματα</b>	<b>132</b>
	<b>Bibliography</b>	<b>163</b>

# Κατάλογος Σχημάτων

- 1.1 Χειρόγραφο σχέδιο του ιπποκάμπου από τον *Golgi*, (αποκοπή και αντιγραφή από τα άπαντα του *Golgi*, *Opera Omnia*, *Hoeppli Editore*, *Milan*, 1903) . . . 5
- 1.2 Top-down διαμόρφωση του κέρδους στην απόκριση του CA1 νευρώνα. (A) Συναπτική ενεργοποίηση των μεσαίων δενδριτών που καταλήγει σε ρυθμική εκπόλωση 1Hz του νευρώνα. (B) Ισχυρή διέγερση με ριπές στους ακραίους δενδρίτες όταν συμπίπτει χρονικά με την ενεργοποίηση των συνάψεων στους μεσαίους δενδρίτες, προκαλεί την εκπόλωση του προσομοιωμένου νευρώνα με ριπές. (C) Όταν η ενεργοποίηση των ακραίων δενδριτών προηγείται κατά 400 (*msec*) της ενεργοποίησης των CA3 εισόδων, αναστέλλεται η γένεση δυναμικών ενεργείας στο σώμα. Πράσινη τελεία, διεγερτική είσοδος. Κόκκινη τελεία, ανασταλτική είσοδος, (αποκοπή από την μελέτη των Sidi-  
gorouλου και συνεργατών, 2007, [181]) . . . . . 18

- 2.1 Το ιπποκάμπειο κύκλωμα. Η είσοδος από τον ενδορρινικό φλοιό EC, σχηματίζει συνδέσεις με την οδοντωτή έλικα DG, και τους CA3 πυραμιδικούς νευρώνες δια μέσω της διατιτραίνουσας οδού PP. Οι πυραμιδικοί νευρώνες CA3 προβάλλουν τους άξονές τους στα πυραμιδικά κύτταρα CA1 δια μέσω της οδού *Schaffer* και στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του αντίθετου ημισφαιρίου AC. Οι CA1 νευρώνες λαμβάνουν άμεση είσοδο από τον ενδορρινικό φλοιό και προβάλλουν στο υπόθεμα Sb. Οι νευρώνες του υποθέματος προβάλλουν στον ενδορρινικό κλείνοντας το κύκλωμα, (αποκοπή απο την ιστοσελίδα του Ινστιτούτου Νευροεπιστημών του Πανεπιστημίου του Bristol.) . . . . . 27
- 2.2 Οι βασικότερες προσαγωγές ίνες στον πυραμιδικό νευρώνα της CA1 περιοχής. Οι ακραίοι δενδρίτες είναι αποδέκτες ινών οι οποίοι εκπορεύονται από το θάλαμο και τον ενδορρινικό φλοιό. Στους ακραίους δενδρίτες, ωστόσο προσπίπτουν ίνες και από τον κάτω κροταφικό φλοιό, (δεν σημειώνεται στο σχήμα). Οι παράπλευροι κλάδοι *Schaffer* συγκροτούν την βασική πηγή διέγερσης του πυραμιδικού νευρώνα ενώ επανερχόμενοι κλάδοι της CA1 περιοχής προβάλλουν στη στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων. (Η μορφολογική αναπαράσταση του πυραμιδικού νευρώνα έχει αποκοπεί από το δικτυακό αρχείο του Attila I. Gulyas, <http://www.koki.hu/gulyas/ca1cells/cellfiles.htm>) 28



- 3.1 Επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση της στιβάδας SLM καταλήγει σε ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό μεσολαβούμενο από τον υποδοχέα  $GABA_B$  σε ένα CA1 πυραμιδικό νευρώνα όπως επίσης και σε φραγή των εισόδων από τις παράπλευρες κλάδους του *Schaffer*. (A) απόκριση σε μεμονωμένη διέγερση στη στιβάδα SLM. (B) διέγερση στη στιβάδα SLM με ριπές δίνει μεγαλύτερο ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό. (C) μείωση της αναστολής με την προσθήκη ανταγωνιστή του  $GABA_B$ . (D) Ισχυρή διέγερση της οδού *Schaffer* καταλήγει σε δυναμικό ενεργείας. (E) η ίδια διέγερση εφαρμόζεται 400 (*msec*) μετά την ενεργοποίηση της στιβάδας SLM και αποκόπτεται. (F) το δυναμικό ενεργείας επνέρχεται μετά την προσθήκη ανταγωνιστή του  $GABA_B$ . (αποκοπή και επικόλληση από την μελέτη των Dvorak-Carbone και Schuman, 1999) . . . . . 39
- 4.1 Η συναπτική απόκριση στον  $GABA$  νευροδιαβιβαστή περιέχει δύο συνιστώσες. Μία ταχεία απόκριση μεσολαβούμενη από τον  $GABA_A$  υποδοχέα και μία πιο αργή από τον  $GABA_B$  υποδοχέα. Φραγή της  $GABA_A$  συνιστώσας αποκαλύπτει ένα ρεύμα μικρής έντασης  $GABA_B$ , όταν η διέγερση λαμβάνει χώρα σε μέσους δενδρίτες ενώ πολλαπλασιάζεται όταν η διέγερση λάβει χώρα σε πιο απόμακρους δενδρίτες, βαθμονόμηση  $10pA$ ,  $40ms$ , η εικόνα προσαρτήθηκε από την μελέτη των Wu και συνεργατών, [211] . . . . . 49

4.2	Το αργό $GABA_{A/B}$ ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό δείχνει εξάρτηση από από το πλήθος των προσυναπτικών δυναμικών ενεργείας. Μέγιστη απόκριση για 8-9 δυναμικά ενεργείας. Περισσότερα δυναμικά ενεργείας (10-13) προκαλούσαν παρατεταμένα ανασταλτικά δυναμικά τα οποία διαρκούσαν και μετά το τέλος της διέγερσης, (αποκοπή από την μελέτη των Thomson, Destexhe, 1999, [197]). . . . .	51
5.1	Ένα κομμάτι μεμβράνης αναπαριστάται με ένα ηλεκτρικό κύκλωμα, (αποκοπή από το βιβλίο του E.M. Izhikevich, 2004, [84]) . . . . .	55
5.2	Το συνολικό ρεύμα που θα εισέρχεται σε μία περιοχή πρέπει να είναι μη-δενικό. Η εικόνα προσαρτήθηκε από την μελέτη των Hines και Carnevale, [78] . . . . .	58
5.3	Η μέθοδος της πολυδιαμερισματοποίησης. (A) η μορφολογική ανακατασκευή του CA1 νευρώνα και η υπολογιστική προσομοίωση με βάσει την θεωρία των ισοδύναμων ηλεκτρικών κυκλωμάτων. (B) ο νευρώνας διαμερισματοποιείται σε επιμέρους κομμάτια-στοιχεία. Κάθε στοιχείο περιγράφεται με ένα ηλεκτρικό κύκλωμα και όλα τα στοιχεία ενώνονται σειριακά, (αποκοπή από τον Zador, 1992). . . . .	58
5.4	Η ανακατασκευή του CA1 πυραμιδικού νευρώνα η οποία χρησιμοποιήθηκε στην πολυδιαμερισμένη προσομοίωση του CA1 πυραμιδικού νευρώνα, (η μορφολογία του κυττάρου περιέχεται στο αρχείο μορφολογίας νευρώνων του Duke, Southampton, <a href="http://neuron.duke.edu/cells/">http://neuron.duke.edu/cells/</a> ) . . . . .	60

- 5.5 Ενδεικτική απόκριση του μηχανισμού  $GABA_B$ . Ο μηχανισμός είναι τοποθετημένος σε ακραίο δενδρίτη της στιβάδας  $SLM$  του νευρώνα. Η ενεργοποίηση και η απενεργοποίηση του ανασταλτικού μηχανισμού είναι αργές, όπως υποδηλώνει η καμπύλη του ρεύματος το οποίο άγει ο υποδοχέας  $GABA_B$ . . . . . 76
- 5.6 Ενδεικτική απόκριση του υποδοχέα  $GABA_B$  μετά από επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση με συχνότητα ενός  $Hz$ . Το μέτρο του ρεύματος το οποίο άγει ο μηχανισμός προοδευτικά μειώνεται, προσομοιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την απευαισθητοποίηση που υφίσταται ο συγκεκριμένος συναπτικός μηχανισμός. Η ενεργοποιημένη σύναψη εντοπίζεται σε έναν ακραίο δενδρίτη της στιβάδας  $SLM$ . . . . . 77
- 5.7 Ενδεικτική απόκριση του υποδοχέα  $GABA_B$  μετά από επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση με παλμούς υψίσυχνου περιεχομένου, σε συχνότητα ενός  $Hz$ . Η απόλυτη τιμή του μέτρου του ρεύματος το οποίο άγει ο μηχανισμός έχει αυξηθεί. Το συναπτικό ρεύμα προοδευτικά μειώνεται, προσομοιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την απευαισθητοποίηση που υφίσταται ο συγκεκριμένος συναπτικός μηχανισμός. Η ενεργοποιημένη σύναψη εντοπίζεται σε έναν ακραίο δενδρίτη της στιβάδας  $SLM$ . . . . . 77

5.8	Η αναλογία AMPA/NMDA χωρίς την παρουσία ιόντων μαγνησίου είναι υψηλότερη στις εισόδους της κροταφοαμμονικής οδού από ότι αυτής στην οδό <i>Schaffer</i> . (A) Τα διεγερτικά μετασυναπτικά συναπτικά στην κατάσταση ελέγχου, σε χαμηλή συγκέντρωση μαγνησίου και παρουσία πικροτοξίνης, και μετά την εφαρμογή APV (B) Η αναλογία του εμβαδού AMPA/NMDA είναι στην είσοδο της κροταφοαμμονικής οδού είναι μεγαλύτερη από ότι στην είσοδο της οδού <i>Schaffer</i> , (αποκοπή από την μελέτη των Otmakova και συνεργατών, [146]). . . . .	81
5.9	Το πρωτόκολλο διέγερσης. Οι συνάψεις κάθε στιβάδας του νευρώνα ενεργοποιούνται με διαφορετικό πρωτόκολλο. Οι ακραίοι δενδρίτες δέχονται ισχυρό ερέθισμα, μη ικανό να προκαλέσει ένα δυναμικό συμβάν. Οι συναπτικοί μηχανισμοί των μέσων δενδρίτων δέχονται ερέθισμα ικανό να προκαλέσει δυναμικό ενεργείας . . . . .	82
5.10	Στιγμιότυπο ενδεικτικής καταγραφής δυναμικού από το σώμα του προσομοιωμένου νευρώνα, όταν η ένταση της ενεργοποίησης των συνάψεων στη στιβάδα SR είναι ικανή να προκαλέσει δυναμικό ενεργείας. . . . .	83
5.11	Καταγραφή δυναμικού από έναν ακραίο δενδρίτη της στιβάδας SLM, όταν οι συνάψεις της τελευταίας ενεργοποιούνται με υπό του κατωφλίου 10 παλμούς, με συχνότητα 100 Hz. Μετά το τέλος της διέγερσης η μεμβράνη του δενδρίτη διατηρείται σε υπερπολωτικό δυναμικό ( $\sim -72 mV$ ). . . . .	83
5.12	Καταγραφή δυναμικού στο σώμα κατά τη διάρκεια διέγερσης των συνάψεων της στιβάδας SLM με 10 παλμούς, συχνότητας 100 Hz. Το δυναμικό της μεμβράνης παραμένει για αρκετά msec μετά το τέλος της διέγερσης σε υπερπόλωση ( $\sim -71 mV$ ). . . . .	84

- 6.1 Η επαλήθευση του μοντέλου: (A1) παράδειγμα ενός συρμού δυναμικών ενεργείας όταν ενεργοποιούνται οι παράπλευροι κλάδοι *Schaffer*, (A2) όταν οι δύο προσαγωγοί οδοί συμβάλλονται με 400 msec χρονοκαθυστέρηση. Μετά από τις ριπές στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα τα πρώτα σωματικά δυναμικά ενεργείας αναστέλλονται ενώ τα υπόλοιπα παραμένουν αναλοίωτα, (B) καταγραφές δυναμικών από το σώμα του μοντέλου. Χρησιμοποιώντας το ίδιο πρωτόκολλο ενεργοποίησης, ο νευρώνας - μοντέλο επαληθεύει τα πειραματικά δεδομένα, (C) καταγραφές δυναμικών από έναν μέσο και έναν ακραίο δενδρίτη όταν και οι συνάψεις και των δύο στιβάδων είναι ενεργοποιημένες. Το ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό σταδιακά μειώνεται στον ακραίο δενδρίτη της στιβάδας *SLM* . . . . . 89
- 6.2 Συχνότητα εκπόλωσης και συναπτική τοποθέτηση: (A) η συναπτική τοποθέτηση στην περίπτωση των διασκορπισμένων (πάνω) και συνεντοπισμένων (κάτω) συνάψεων, (B) χαρακτηριστικά σχήματα εκπόλωσης για χρονοκαθυστέρηση 240 msec. Άνω μέρος, πλήρως διασκορπισμένες συνάψεις, κάτω μέρος, πλήρως συνεντοπισμένες, (C) η συχνότητα του νευρώνα όταν ενεργοποιούνται οι συνάψεις της στιβάδας *SR*, στην περίπτωση των συνεντοπισμένων και διασκορπισμένων συνάψεων, (D) οι διασκορπισμένες συνάψεις μειώνουν την μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα όταν και οι δύο στιβάδες είναι ενεργοποιημένες ενώ οι συνεντοπισμένες συνάψεις δεν μεταβάλλουν ιδιαίτερα την απόκριση του νευρώνα . . . . . 91

6.3	Βαθμός συνεντοπισμού και συχνότητα εκπόλωσης. Στο γράφημα απεικονίζεται η συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα ως συνάρτηση της αύξησης των δενδριτών με συνεντοπισμένες συνάψεις. Το μηδέν, (0) αντιστοιχεί στην περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων και στις δύο στιβάδες, το ένα, (1) αντιστοιχεί την περίπτωση που οι συνάψεις είναι συνεντοπισμένες σε έναν δενδρίτη, ενώ το τέσσερα (4) είναι η περίπτωση στην οποία όλες οι συνάψεις είναι συνεντοπισμένες σε τέσσερις δενδρίτες κάθε διαμέρισης του νευρώνα . . . . .	92
7.1	Παράδειγμα συναπτικής χωροθέτησης στον CA1 πυραμιδικό νευρώνα. A, οι συνάψεις τοποθετούνται τυχαία στην έκταση των στιβάδων <i>SLM</i> και <i>SR</i> . B, οι συνάψεις συνεντοπίζονται σε έναν περιορισμένο αριθμό δενδριτών σε κάθε μία από τις δύο στιβάδες του νευρώνα. . . . .	98
7.2	Παράδειγμα συναπτικής χωροθέτησης στον CA1 πυραμιδικό νευρώνα. A, οι συνάψεις τοποθετούνται τυχαία στην έκταση της στιβάδας <i>SLM</i> και με συνεντοπισμό σε δενδρίτες της στιβάδας <i>SR</i> . B, οι συνάψεις συνεντοπίζονται σε έναν περιορισμένο αριθμό δενδριτών της στιβάδας <i>SLM</i> ενώ τοποθετούνται τυχαία σε δενδρίτες της στιβάδας <i>SR</i> . . . . .	99

- 7.3 Η μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα για χρονοκαθυστερήσεις από 0-450 msec για δύο πειράματα. Στις δύο καμπύλες διακρίνονται τρεις φάσεις. Στην περίπτωση των διασκορπισμένων συνάψεων (κόκκινη καμπύλη) παρατηρείται φραγή των δυναμικών ενεργείας για χρονοκαθυστερήσεις από 190-290 msec. Για μικρές τιμές της χρονοκαθυστερήσης (0 έως 100 msec) η απόκριση του νευρώνα διευκολύνεται. Μεταξύ των δύο φάσεων παρεμβάλλεται μία μεταβατική περίοδος 80 msec περίπου. Οι συνεντοπισμένες συνάψεις (μαύρη καμπύλη) ελαττώνουν την μέση συχνότητα εκπόλωσης αλλά δεν παρουσιάζουν το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας. . . . 107
- 7.4 Η μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα για χρονοκαθυστερήσεις από 0-450 msec για δύο πειράματα. Οι δύο καμπύλες διακρίνονται σε τρεις φάσεις. Όταν οι συνάψεις συνεντοπίζονται στη στιβάδα *SLM* η αποτελεσματικότητα του φαινομένου φραγής δυναμικών ενεργείας εντείνεται και παρατείνεται (κόκκινη καμπύλη). Αντίθετα, συνεντοπίζοντας τις συνάψεις στη στιβάδα *SR* η καμπύλη ομοιάζει με την περίπτωση των πλήρως συνεντοπισμένων συνάψεων. . . . . 108
- 7.5 Η μέση τιμή των *ISI* για δύο πειράματα και για χρονοκαθυστερήσεις από 0–250 msec. Για χρονοκαθυστερήσεις μεγαλύτερες των 120 msec, η μέση τιμή των *ISI* για τις συνεντοπισμένες συνάψεις διαχωρίζεται από τη μέση τιμή των *ISI* κατά την τυχαία συναπτική χωροθέτηση. Μεσαίες τιμές των χρονοκαθυστερήσεων απεικονίζονται σχεδόν ένα προς ένα με τη μέση τιμή των *ISI*. Οι τυχαία χωροθετημένες συνάψεις στη στιβάδα *SR* (*Clustered synapses in SLM*) συμβάλλουν στην αύξηση του μέσου *ISI*. Ο μερικός συνεντοπισμός φαίνεται να διαχωρίζει τις μέσες τιμές των *ISI* για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις . . . . . 111

- 7.6 Η μέση τιμή των *ISI* για δύο πειράματα και για χρονοκαθυστερήσεις από 0–250 *msec*. Οι τυχαία χωροθετημένες συνάψεις στη στιβάδα *SR* (*Clustered synapses in SLM*) συμβάλλουν στην αύξηση του μέσου *ISI*. Ο μερικός συνεντοπισμός φαίνεται να διαχωρίζει τις μέσες τιμές των *ISI* για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις . . . . . 112
- 7.7 Return Maps των *ISI*: (A), όταν οι συνάψεις είναι διασκορπισμένες για χρονοκαθυστέρηση 20 *msec*, σχηματίζονται ευδιάκριτα σύνολα. (B), όταν οι συνάψεις συνεντοπίζονται με την ίδια χρονοκαθυστέρηση η ακολουθία των *ISI* γίνεται ελαφρώς θορυβώδης και τα σύνολα λιγότερο ευδιάκριτα . . 113
- 7.8 Return Maps των *ISI*: (A), όταν οι συνάψεις είναι διασκορπισμένες για χρονοκαθυστέρηση 100 *msec*, σχηματίζονται λιγότερο ευδιάκριτα σύνολα. (B), όταν οι συνάψεις συνεντοπίζονται με την ίδια χρονοκαθυστέρηση η κατανομή εξακολουθεί να είναι θορυβώδης, διατηρεί όμως τα αρχικά χαρακτηριστικά της . . . . . 113
- 7.9 Return Maps των *ISI*: (A), όταν η χρονοκαθυστέρηση είναι 120 *msec*, δηλαδή τα προσαγωγά σήματα δεν συμπίπτουν χρονικά, οι τυχαίως χωροθετημένες συνάψεις, από μία κατάσταση υψηλής διασποράς, καταλήγουν σε μία διαφορετική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από μία χωρική και χρονική συγκέντρωση. (B), η κατανομή των *ISI* για τις συνεντοπισμένες συνάψεις χάνει την δομή της με αργότερο ρυθμό . . . . . 114



- 7.10 Return Maps των *ISI*: (A), για την χρονοκαθυστέρηση των 160 (*msec*), το πλήθος των *ISI* που παράγονται κατά την τυχαία χωροθέτηση των συνάψεων έχει σημαντικά μειωθεί ενώ έχει αυξηθεί το μήκος τους. (B), η συνεντοπισμένες συνάψεις είναι πιο ανθεκτικές στην επιδραση της χρονοκαθυστέρησης. Αφενός διατηρούν μέρος της αρχικής του δομής αφετέρου το πλήθος των *ISI* διατηρείται αυξημένο, ωστόσο με μεγαλύτερο μήκος συγκρινόμενο με τις προηγούμενες περιπτώσεις . . . . . 115
- 7.11 Το λάθος πρόβλεψης ως συνάρτηση του οριζοντα πρόβλεψης, για το πείραμα *Exp1*, και για διάφορες τιμές της χρονοκαθυστέρησης. Η κατανομή των *ISI* για την περίπτωση των τυχαίως χωροθετημένων συνάψεων, εμφανίζει λάθος πρόβλεψης μικρότερο από 0.7, όπως φαίνεται από το πρώτο βήμα του οριζοντα πρόβλεψης. Για μεγάλες τιμές της χρονοκαθυστέρησης, η σχέση διαδοχικών *ISI* διέπεται από τυχαιότητα. . . . . 116
- 7.12 Το λάθος πρόβλεψης ως συνάρτηση του οριζοντα πρόβλεψης, για το πείραμα *Exp2* και για τιμές χρονοκαθυστέρησης μεταξύ 0 και 160 *msec*. Η κατανομή των *ISI* για την περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων, εμφανίζει λάθος πρόβλεψης μικρότερο από 0.85. Για χρονοκαθυστερήσεις μεταξύ 100 και 160 *msec*, η σχέση διαδοχικών *ISI* διέπεται από τυχαιότητα. 117
- 7.13 Η μεταβλητή time-to-first-spike ως συνάρτηση της χρονοκαθυστέρησης για τις 62 επαναλήψεις των πειραμάτων *Exp1*, *Exp2*. Η σχέση των δύο μεγεθών είναι γραμμική για σύντομες χρονοκαθυστερήσεις. Οι συνεντοπισμένες συνάψεις ολοκληρώνουν ταχύτερα τις εισερχόμενες συναπτικές εισόδους, με ένα σταθερό χρονικό προβάδισμα της τάξης των 10 *msec*. . . . . 119

- 7.14 Ταξινόμηση των σχημάτων εκπόλωσης του νευρώνα για χρονοκαθυστερήσεις 0-240 msec. Η απόκριση του νευρώνα μπορεί να διαχωριστεί σε τρία σύνολα: (α) στο σύνολο των αποκρίσεων που προέρχονται από συνεντοπισμό των συνάψεων και για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις, (β) στο σύνολο των αποκρίσεων του νευρώνα που προέρχονται από διασκορπισμένες συνάψεις και για μικρές χρονοκαθυστερήσεις, και (γ) στις περιπτώσεις των μεγάλων χρονοκαθυστερήσεων. Η ποσοτική αυτή αναπαράσταση, σε παραλληλισμό με την ποιοτική εκτίμηση της δυναμικής συμπεριφοράς του νευρώνα που φαίνεται από τα γραφήματα των *Return Maps*, είναι ενδεικτικά της ύπαρξης ενός νευρωνικού αποτυπώματος στην τελική απόκριση του προσομοιωμένου νευρώνα . . . . . 121
- 7.15 Μοντέλο για το συμπεριφορικό ανάλογο της χρονοκαθυστερήσης. Η νέα πληροφορία ή η συνειρμικά νέα πληροφορία ενεργοποιεί τυχαία τις συνάψεις, σχήμα(7.1A). Η νέα πληροφορία απαιτεί προσοχή και την ενεργοποίηση ανασταλτικών μηχανισμών. Η αναστολή στον πυραμιδικό νευρώνα, υπεισέρχεται μετά την εφαρμογή μεγάλων χρονοκαθυστερήσεων ενεργοποίησης μεταξύ των συνάψεων των δύο στιβάδων. Η οικεία πληροφορία σε αντίθεση, ενεργοποιεί συνεντοπισμένες συνάψεις η οποία στη συνέχεια θα συγκριθεί και/ή θα ανακληθεί μέσω της απόκρισης του νευρώνα με ριπές. Ωστόσο οι ριπές στον προσομοιωμένο νευρώνα συμβαδίζουν με την παρουσία των σύντομων χρονοκαθυστερήσεων. Επιπρόσθετα, οι τυχαία ενεργοποιημένες συνάψεις ενδέχεται να αναπαριστούν συνειρμικά νέα πληροφορία. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται χρήση της εκπόλωσης με ριπές δια μέσω των σύντομων χρονοκαθυστερήσεων. . . . . 128

# Ευχαριστίες

Τόσο η μακρόχρονη πορεία όσο και ο χρόνος συγγραφής μίας διδακτορικής διατριβής, αποτιμάται ως μία διαδικασία η οποία απαιτεί προσωπικό έργο, αφοσίωση, πάθος και αγάπη. Ωστόσο, δεν θα ήταν πραγματοποιήσιμη χωρίς την υποστήριξη και τη βοήθεια ενός μεγάλου αριθμού ανθρώπων οι οποίοι ήταν πρόθυμοι και ικανοί να μοιραστούν αυτή την εμπειρία.

Θα ήθελα ειλικρινώς να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα ερευνήτρια της διδακτορικής μου διατριβής Παναγιώτα Ποϊράζη, για την ευκαιρία που μου έδωσε και για την ενθάρρυνση με την οποία με ενέπνευσε ώστε να ακολουθήσω και να διερευνήσω τις ερευνητικές μου ανησυχίες στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο. Θερμά την ευχαριστώ για την συμμετοχή της στην επιστημονική μου ενηλικίωση και για την διεύρυνση των επιστημονικών μου οριζόντων, συμμετέχοντας σε διεθνή συνέδρια και σχολεία.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή και μέλος της τριμελούς επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής, Ιωσήφ Παπαματθαϊάκη για το ενδιαφέρον που επέδειξε και τις καίριες παρατηρήσεις του κατά τη διάρκεια των συμβουλευτικών επιτροπών. Ένα μεγάλο ευχαριστώ στον Αχιλλέα Γραβάνη, καθηγητή Φαρμακολογίας και μέλος της τριμελούς επιτροπής για τις ουσιαστικές παρεμβάσεις του αλλά κυρίως για την ευγενική του ενθάρρυνση σε περιόδους έντονων επιστημονικών αμφιβολιών. Ευχαριστώ την Δέσποινα Αλεξανδράκη, καθηγήτρια του Τμήματος της Βιολογίας για την εξασφάλιση της διδακτορικής υποτροφίας μου μέσω του ΠΕΝΕΔ 01ΕΔ311. Τις

ευχαριστίες μου θα ήθελα να εκφράσω στα μέλη της εξεταστικής επιτροπής της διδακτορικής μου διατριβής, Γιώργο Κωστόπουλο, Κώστα Χριστάκο και Γιάννη Τόλλη. Επίσης ευχαριστώ το EMBO YIA και το Ινστιτούτο Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας για την οικονομική υποστήριξη των διδακτορικών μου ερευνών.

Την εκτίμηση και την βαθύτατη ευγνωμοσύνη μου θα ήθελα να εκδηλώσω στην μεταδιδακτορικό συνεργάτη του εργαστηρίου, την Κική Σιδηροπούλου για την καθοδήγησή και την υποστήριξη της σε κρίσιμες για την εξέλιξη της διδακτορικής μου διατριβής στιγμές. Η Κική μου μετέδωσε πολύτιμη γνώση τόσο σε θέματα αμιγώς επιστημονικά όσο σε θέματα επικοινωνίας της επιστήμης. Στην ήρεμη δύναμη του εργαστηρίου, τον Martin Reczko για το διαρκές και ειλικρινές ενδιαφέρον για τη δουλειά μου, θα ήθελα να πω ένα μεγάλο ευχαριστώ. Οι σύντομες, αλλά περιεκτικές συζητήσεις με τον Martin είχαν πάντα ωφέλιμα αποτελέσματα και προοδευτικό χαρακτήρα. Πολλά ευχαριστώ στον Βασίλη Τσιάρα, διδακτορικό φοιτητή του τμήματος Υπολογιστών. Δεν ήταν μόνο ο χρόνος τον οποίο αφιέρωσε για να εξηγήσει νέα για εμένα γνωστικά πεδία αλλά κυρίως ότι μου έδωσε την προοπτική για μία μελλοντική επιστημονική κατεύθυνση. Ένα ευχαριστώ για τα καιρία επί της εργασίας μου σχόλια των Pablo Varona και Idan Segev. Τις ευχαριστίες μου εκφράζω σε ένα παλαιότερο συνεργάτη του εργαστηρίου, τον Jose Gomez για την υποστήριξη και την συμβουλευτική του. Ευχαριστώ την Κατερίνα Γκίρτζου, τον Αναστάση Ούλα και την Ελευθερία Τζάμαλη για την αδιάλυτη διαθεσιμότητά τους στις τεχνικές φύσης ερωτήσεις μου. Το υπολογιστικό κέντρο του Ινστιτούτου Μοριακής Βιολογίας και Βιοτεχνολογίας και τον Γιάννη Κουκλινό για την άφογη συνεργασία του σε θέματα software όπως επίσης την ερευνητική ομάδα του Άγγελου Μπίλα για την ευγενική παραχώρηση άδειας χρήσης του τόσο πολύτιμου σε εμένα cluster των.

Τα χρόνια της διδακτορικής μου διατριβής δεν θα ήταν τα ίδια αν δεν είχα περπατήσει τις κορυφές των Αστερουσίων και του Ψηλορείτη με τους αγαπημένους φίλους και

συνεργάτες Αλέξανδρο Σταματάκη (γνωστός και ως Πρόεδρος) και Παύλο Παυλίδη. Τους ευχαριστώ ειλικρινά και τους δύο. Όπως το ίδιο ευχαριστώ, για το διαρκές ενδιαφέρον τους, τους φίλους μου Γιώργο Τσιμπίδη και Σταυρούλα Φωτεινοπούλου. Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τους τρεις λαγούς μου, και τον Μπούφο μου ο οποίος ξαγρυπνούσε μαζί μου τα βράδια της συγγραφής του διδακτορικού μου.

Αισθάνομαι βαθύτατη την ανάγκη να αναφερθώ στους καθηγητές μου από το τμήμα Μαθηματικών του Πανεπιστημίου Κρήτης Απόστολο Γιαννόπουλο και Σουζάνα Παπαδοπούλου, για την στήριξη τους στα πρώτα βήματα της ερευνητικής μου καριέρας. Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους καθηγητές μου από το μεταπτυχιακό πρόγραμμα Νευροεπιστημών του Τμήματος Ιατρικής, Κική Θερού και τον Στέλιο Ορφανουδάκη, ο οποίος δυστυχώς δεν είναι πια μεταξύ μας, για την παρουσία τους σε καθοριστικές στιγμές των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Καταλήγοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω δύο από τους διαρκέστερους, αυστηρότερους και σοφότερους δασκάλους μου. Τον πατέρα μου Γιάννη για τα μαθήματα ζωής που μου έδωσε. Την Μητέρα μου Ερμιόνη για τις αξίες της ζωής που μου έμαθε. Για την ακατάβλητη αφοσίωση και κόπους της για μένα.

Περισσότερο όμως θα ήθελα να εκφράσω τα βαθύτερά μου συναισθήματα, για τον αδερφό μου Σταύρο, για την αμέριστη αγάπη και φροντίδα του σε κάθε στιγμή της ζωής μου.

*Στην Μητέρα, τον πατέρα και το αδέρφι μου*

# Περίληψη

Ο σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής είναι η μελέτη της συμβολής, δύο νευρικών σημάτων με διαφορετικές χωροχρονικές συντεταγμένες, η οποία λαμβάνει χώρα εντός ενός πυραμιδικού νευρώνα ο οποίος ανήκει στην περιοχή *CA1* του ιπποκάμπου. Στην συγκεκριμένη μελέτη εφαρμόζεται η γενικότερη υπολογιστική προσέγγιση της μορφολογικής διαμέρισης του πρωτεύοντος πυραμιδικού νευρώνα σε ισοδύναμα ηλεκτρικά κυκλώματα, στην οποία κατάλληλοι παθητικοί και βιοφυσικοί μηχανισμοί έχουν συμπεριληφθεί. Διερευνώνται δύο σχετικά προβλήματα: αυτό της διαμόρφωσης της διεγερσιμότητας του μοντελοποιημένου *CA1* νευρώνα υπό την επίδραση ετερόκλητων εισερχόμενων συναπτικών ερεθισμάτων και, αυτό της μελέτης της χωροχρονικής συσχέτισης της πληροφορίας των εισερχόμενων σημάτων ερεθισμού η οποία εκφέρεται κατά την τελική απόκριση ενός μεμονωμένου νευρώνα.

Η μελέτη της διαμόρφωσης της διεγερσιμότητας του προσομοιωμένου *CA1* νευρώνα υπό την επίδραση συναπτικών ερεθισμάτων διαφορετικών χωροχρονικών χαρακτηριστικών, καταδεικνύει το ρόλο του συναπτικού μηχανισμού *GABA<sub>B</sub>* στην εξέλιξη του φαινομένου της φραγής δυναμικών ενεργείας. Ειδικότερα, η ανάλυση των αποτελεσμάτων αποκάλυψε την σημαντική συνεισφορά της ανατομικής μικροδομής στην εμφάνιση του φαινομένου της φραγής δυναμικών ενεργείας. Επιπλέον, εισάγεται η υπόθεση ότι κάτω από ορισμένες συνθήκες, ο νευρώνας δύναται να διαχωρίσει το πλήθος των δενδριτών το οποίο υφίσταται συναπτικό συνεντοπισμό, με γνώμονα το

μέτρο της αποτελεσματικότητας της φραγής δυναμικών ενεργείας.

Τα αποτελέσματα της χωροχρονικής μελέτης της πληροφορίας η οποία εκφέρεται κατά την τελική απόκριση του *CA1* νευρώνα, συμπυκνώνονται στο συμπέρασμα ότι τα χωροχρονικά χαρακτηριστικά των εισερχόμενων σημάτων αποτυπώνονται στην τελική απόκριση του νευρώνα. Λεπτομερώς, τα χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος εμπεριέχονται στην απόκριση του συστήματος και εν γένει, τα χωρικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος μπορούν να αποδοθούν στην ενδο-δομή των ριπών χρησιμοποιώντας έναν κώδικα στον χώρο των συχνοτήτων. Περαιτέρω συμπεραίνεται ότι, το φάσμα της απόκρισης του νευρώνα κυμαίνεται μεταξύ απόλυτης φραγής και εκπόλωσης με ριπές, ανάλογα με τις συνθήκες χρονοκαθυστέρησης των ερεθισμάτων.



# Abstract

The scope of this thesis is to study the interference that takes place inside a single pyramidal neuron belonging to the CA1 region of hippocampus, between two neuronal signals with different spatiotemporal coordinates. The theoretical frame, on which this study was accomplished, is defined on a generic computational approach according to which the morphological components of the neuron have been compartmentalized into equivalent electrical circuits. The fundamental objectives of this study are the following two: that of the modulation of excitability of the modelled CA1 pyramidal neuron under the effect of synaptic incoming stimulations having different spatiotemporal characteristics; and, that of the study on the spatiotemporal information carried in the output signal of the neuron as a result of the specific features of the incoming synaptic stimulation. The study of the modulation of the excitability of the simulated CA1 neuron under the effect of synaptic stimulations of different spatiotemporal characteristics illustrates the role of the synaptic mechanism  $GABA_B$  in the evolution of the spike blocking phenomenon. Specifically, the analysis of the results obtained, revealed the significant contribution of the anatomical microstructure in the occurrence of the spike blocking phenomenon. Furthermore, the hypothesis related to the capability of the neuron to perceive the number of the dendrites where synaptic clustering occurs, is established in correlation to the efficiency of the blocking spike phenomenon. The

results related to the spatiotemporal study of the information contained during the final response of the CA1 neuron led to the conclusion that the spatiotemporal characteristics of the input signals leave their fingerprint on the final response of the neuron. In specific, the spatiotemporal characteristics of the input signal are mapped in the response of the system, while in general, the spatial characteristics of the stimulus can be attributed to the intra-burst activity, by employing a coding in the frequencies space. Moreover, the spectrum of the neuronal discharge varies between absolute silence and burst depolarization, depending upon the specific conditions of time delay that apply.

# Κεφάλαιο 1

## Γενική Εισαγωγή

### 1.1 Εισαγωγή στην Επιστήμη των Νευροεπιστημών

*”Ο εγκέφαλος δημιουργεί την σκέψη και η σκέψη τον εγκέφαλο”* [158].

Το αντικείμενο των Νευροεπιστημών είναι να κατανοήσει τις εγκεφαλικές διεργασίες βάσει των οποίων αντιλαμβανόμαστε, δρούμε, μαθαίνουμε, θυμόμαστε, σκεφτόμαστε και επιβιώνουμε. Αν η σκέψη και το πνεύμα *”δεν έχει πέσει από τον ουρανό”* όπως χαρακτηριστικά αναφέρει ο Hoimar von Ditfurth, τότε όλα τα παραπάνω θα πρέπει να θεωρηθούν παράγωγα μίας εξελικτικής διαδικασίας και ως εκ τούτου μπορούν να μελετηθούν επιστημονικά.

Η σκέψη δημιουργεί τον εγκέφαλο. Ο Norbert Wiener, καταλήγει στο συμπέρασμα ότι ένας σπουδαίος παράγοντας της εκούσιας δραστηριότητας είναι η επανάδραση. Δεν αρκεί να έχουμε *”καλούς εκτελεστές”* αλλά και η απόκριση αυτών να αναφέρεται κατάλληλα στο νευρικό σύστημα, να συνδυάζεται με άλλες αισθητικές πληροφορίες και να παράγεται μία εξομαλυμένη έξοδος προς τους εκτελεστές [205].

Η κατανόηση των εγκεφαλικών διεργασιών δεν είναι μία νέα αναζήτηση. Θα μπορούσε να πει κανείς ότι είναι τόσο παλιά όσο η εμφάνιση της συνειδητότητας στο ανθρώπινο είδος ή τόσο παλιά όσο η ερώτηση 'What is life?' [176]. Ο Αριστοτέλης στη πραγματεία του "Όσα περί φρόνησιν και νούν και σοφία" [196] συσχετίζει την "μέλαινα χολή" με την παρουσία της ιδιοφυίας. Ο Γαληνός είχε προτείνει ότι τα νεύρα είναι αγωγοί ενός υγρού το οποίο απελευθερώνεται στον εγκέφαλο και διαχέεται στην περιφέρεια [92]. Υιοθετώντας μία πιο τεχνοκρατική προσέγγιση, το 1700 οι Galvani και Volta εισήγαγαν την επιστήμη του ηλεκτρισμού για να μελετήσουν την ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρικών κυττάρων και ανακαλύπτουν της ηλεκτρικές ιδιότητες του νευρικού και μυϊκού ιστού [166]. Οι Santiago Ramón y Cajal και Camillo Golgi έδειξαν ότι ο νευρικός ιστός δεν είναι ένα συνεχές δίκτυο, αλλά ένα δίκτυο από διακεκριμένα κύτταρα. Ο Adrian το 1926 διατύπωσε τα θεμελιώδη χαρακτηριστικά που περιγράφουν ένα νευρωνικό κώδικα ενώ οι Hodgkin, Huxley το 1952 έφεραν επανάσταση στον τρόπο σκέψης στη βιολογία με την ανάπτυξη της ιοντικής θεωρίας για την μετάδοση νευρικών σημάτων σε γιγάντιες νευρικές ίνες [79], και την μαθηματική περιγραφή της ροής ρεύματος στην επιφάνεια της νευρικής μεμβράνης [80].

Αν και η παραπάνω σύντομη ιστορική αναδρομή επικεντρώθηκε στο χώρο της νευροβιολογίας και νευροδυναμικής, οι Νευροεπιστήμες προσελκύουν το ενδιαφέρον και αναπτύσσονται, με την σύμπραξη πολλών και ετερόκλητων επιστημών. Αλλά και αντίστροφα, η εφαρμογή των Νευροεπιστημών σε άλλες επιστήμες γεννά νέες επιστημονικές οντότητες όπως ενδεικτικά αναφέροντας την Νευροοικονομία [21], την Νευροπροσθετική [25], την Ρομποτική και την επαγωγή Τεχνητής Νοημοσύνης [150] ή την πρόσφατα αναδυόμενη Νάνο-νευροεπιστήμη [198].

Η κατανόηση των λειτουργιών του εγκεφάλου και ιδιαίτερα των ανώτερων λειτουργιών, αποτελεί ένα από τα βασικότερα προβλήματα των Νευροεπιστημών ενώ παράλληλα χαρακτηρίζεται ως μια από τις μεγαλύτερες προκλήσεις του χώρου. Διαδικασίες μνήμης και μάθησης, συνειδητότητα και αντίληψη ή κινητικός προγραμματισμός, είναι μερικά από τα θεμελιώδη ζητήματα τα οποία χρήζουν επιστημονικής έρευνας.

## 1.2 Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός

Εστιάζοντας στον ανθρώπινο εγκέφαλο, στις αρχές του εικοστού αιώνα ο Korbinian Broadman χώρισε τον ανθρώπινο φλοιό σε 52 διακριτές περιοχές βάσει της δομής των νευρικών κυττάρων και την χαρακτηριστική τοποθέτησή τους σε στιβάδες. Σήμερα αρκετές από τις περιοχές που όρισε ο Broadman, βρέθηκαν να ελέγχουν συγκεκριμένες εγκεφαλικές λειτουργίες. Η όραση, η ακοή, η όσφρηση, η σωματαίσθηση, η κίνηση έχουν κομβικής σημασίας κυκλώματα στον ινιακό (*occipital*), τον κροταφικό (*temporal*), τον μετωπιαίο (*frontal*), τον βρεγματικό (*parietal*) και τον μετωπιαίο, προμετωπιαίο (*prefrontal*) λοβό αντίστοιχα [92]. Δίπλα σε αυτές τις περιοχές και με την ίδια ή και μεγαλύτερη λειτουργική σπουδαιότητα, οφείλεται να συμπεριληφθούν και κάποια άλλα μέρη του εγκεφάλου όπως το μεσολόβιο (*corpus callosum*), ο υποθάλαμος, ο θάλαμος, ο μεσεγκέφαλος και ο **ιπποκάμπειος σχηματισμός**.

Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός αποτελεί μία περιοχή εκτενώς μελετημένη από ετερόκλητα επιστημονικά πεδία όπως για παράδειγμα αυτό της ηλεκτροφυσιολογίας [142], [125], της μοριακής βιολογίας [91], των απεικονιστικών μεθόδων [58] ή των επιστημών της συμπεριφοράς (νευροψυχολογία) [177] και της υπολογιστικής προσομοίωσης [78], [69], [62].

Στον ιπποκάμπειο σχηματισμό συμπεριλαμβάνονται οι δομικές διαρθρώσεις της οδον-



Σχήμα 1.1: Χειρόγραφο σχέδιο του ιπποκάμπου από τον Golgi, (αποκοπή και αντιγραφή από τα άπαντα του Golgi, *Opera Omnia*, Hoepli Editore, Milan, 1903)

τωτής έλικας, του ιπποκάμπου, του υποθέματος, του προϋποθέματος, του παραϋποθέματος και του ενδορρινικού φλοιού (*entorhinal cortex*).

Η πρώιμη αναγνώριση του **ιπποκάμπου** ως θεμελιώδους δομής σε συγκεκριμένες διαδικασίες μνήμης και μάθησης, ήταν ένας ισχυρός λόγος για τον οποίο προσέλκυσε το επιστημονικό ενδιαφέρον. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη των Scoville και Milner [177] το 1957, οι οποίοι αναφέρθηκαν στα ευρήματα νευροψυχολογίας από τον ασθενή H.M. μετά από αμφίπλευρη αφαίρεση του ιπποκάμπου για την αντιμετώπιση φαρμακοανθεκτικής επιληψίας. Σύμφωνα με την παραπάνω μελέτη ο ασθενής έχασε επί μονίμου βάσεως την ικανότητα να μετατρέπει νέα πληροφορία σε μακροπρόθεσμη μνήμη. Ειδικότερα, έχασε την ικανότητα να ανατρέξει σε δηλωτικές, βιωματικές μνήμες (*declarative, episodic memories*) δηλαδή την ικανότητα να ανακαλεί καθημερινές ιστορίες και γεγονότα. Επίσης, η μελέτη των Zola-Morgan και συνεργατών [217], έδειξε ότι αμφίπλευρη βλάβη του ιπποκάμπου στον ασθενή R.B. συνδέεται με ισχυρή απώλεια της πρόδρομης μνήμης. Ειδικότερα, μεταθανάτια ανάλυση αποκάλυψε

την πλήρη καταστροφή υποπεριοχής του ιπποκάμπου (CA1) [177]. Ακόμα, αρκετές έρευνες έχουν δείξει την συρρίκνωση του ιπποκάμπου [30], [60], και την αποσταθεροποίηση συστημάτων νευροδιαβίβασης [128] σε περιπτώσεις σχιζοφρένειας.

Ο ιππόκαμπος είναι μία πολυδύναμη δομή της οποίας όμως πολλές από τις εκτελεστικές ικανότητες που της αποδίδονται πολύ συχνά αμφισβητούνται. Αυτό πιθανά να οφείλεται στο γεγονός ότι ο ρόλος του ιπποκάμπου δεν παραμένει αναλλοίωτος σε όλα τα είδη και ως εκ τούτου εκφράζει ποικιλία στο τρόπο με τον οποίο επεξεργάζεται την πληροφορία [209] ή ότι για την επίτευξη μίας μνημονικής διαδικασίας πιθανόν χρειάζεται η σύμπραξη περισσότερων εγκεφαλικών περιοχών [14]. Μία από τις αναντίρρητες ιδιότητες του ιπποκάμπου είναι η συμμετοχή του στη βιωματική μνήμη, η οποία κατά τον Endel Tulving είναι η μνήμη των προσωπικών εμπειριών, η μνήμη του τι, πώς και πότε. Η μελέτη του Fortin και συνεργατών υποστηρίζει το ρόλο του ιπποκάμπου στην κωδικοποίηση και ανάκληση ακολουθίας γεγονότων τα οποία συνθέτουν τις βιωματικές μνήμες [54], [114] ενώ ο Squire και συνεργάτες αποσαφηνίζουν τον ρόλο και τη συμμετοχή του ιπποκάμπου σε μνημονικές διαδικασίες που απαιτούν αναγνώριση [187]. Ιδιαίτερη αποδεικνύεται η συμμετοχή της δομής αυτής σε πειράματα που ανιχνεύουν την συμμετοχή κυκλωμάτων στην κλασσική Παυλοβιανή εξαρτημένη μάθηση ενώ ισχυρές ενδείξεις υπάρχουν για τη συμμετοχή του ιπποκάμπου στο φαινόμενο του Παυλοβιανού εξαρτημένου φόβου [171]. Ένα ισχυρό ρεύμα υποστηριζόμενο από κλινικά, συμπεριφορικά και νευροφυσιολογικά δεδομένα υποστηρίζει την ιδέα ότι ο ιππόκαμπος δρα ως συγκριτής και ανιχνευτής του καινοφανούς ερεθίσματος, (κομβική η επισκόπηση της Vinogradova, 2001). Σαφώς έχει γίνει η αναγκαιότητα του ιπποκάμπου στις διαδικασίες μετατροπής βραχυπρόθεσμης επεισοδιακής μνήμης σε μακρόχρονης, διαδικασία γνωστή ως παγίωση (*consolidation*), [177], [167]. Η δυνατότητα επαγωγής μακρόχρονης ενδυνάμωσης της συναπτικής διαβίβασης έχει αποκαλυφθεί

με τις πρωτοποριακές μελέτες των Bliss και Lomo, [10] ενώ ο ιππόκαμπος έχει καθιερωθεί ως το πρωτεύον πειραματικό μοντέλο για την διερεύνηση του συναπτικού υποστρώματος των διαδικασιών μνήμης και μάθησης [7], [91], [212], (ανασκόπηση από τους Bliss και Collingridge, [9]).

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του ιπποκάμπου είναι η παρουσία των γνωστών *place cells*. Η θέση ενός ζώου σε κάποιο περιβάλλον, κωδικοποιείται στην νευρική απόκριση μεμονωμένων πυραμιδικών κυττάρων (*place cells*) [138]. Τα *place cells* αποδίδουν μία εσωτερική αναπαράσταση του χώρου. Η αναπαράσταση αυτή ονομάστηκε "Γνωστικός Χάρτης", (*Cognitive Map*) από τους O' Keefe και Nadel, [142], και βάσει αυτού του χάρτη το πειραματόζωο (αρουραίος) εκτελεί πλοήγηση στο χώρο (*spatial navigation*). Έχει δειχθεί ότι η δραστηριότητα των *place cells* σε κατάσταση αφύπνισης (*awake states*) επιδρά στην απόκριση των ίδιων κυττάρων κατά τη διάρκεια του ύπνου [148], υποδεικνύοντας την πιθανή επεξεργασία μνημονικών πληροφοριών όπως την παγίωση μνήμης [87]. Την μεταφορά πληροφορίας μεταξύ πληθυσμού νευρώνων του νεοφλοιού και του ιπποκάμπου δια μέσω ταλαντώσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου υποστηρίζει η μελέτη των Sirota και συνεργατών [182].

Ταλαντώσεις οι οποίες πιθανόν οφείλονται και εμφανίζονται κατά την δραστηριότητα νευρωνικών δικτύων, εμπλέκονται στην κωδικοποίηση, ανάσυρση και παγίωση πληροφορίας στον ιππόκαμπο [100]. Τέτοιοι ρυθμοί (5-10 *Hz*) έχουν καταγραφεί κατά την εξερεύνηση του περιβάλλοντος χώρου από πειραματόζωα, ενώ κατά τη διακοπή της εξερεύνησης εμφανίζεται ένας διαφορετικός ρυθμός, σε υψηλότερες συχνότητες (120-200 *Hz*) (*sharp wave ripples*) [142], [18].

Ένας από τους βασικότερους λόγους που δικαιολογεί την συνεχή παραγωγή γνώ-



σης και δεδομένων ιδιαίτερα για τον ιππόκαμπο, είναι η διακριτή διαστρωμάτωση του σε στιβάδες (*lamination*). Τόσο τα σώματα των νευρώνων όσο και οι ζώνες διασύνδεσης είναι διατεταγμένες με συστηματικό τρόπο [89]. Οι πυραμιδικοί νευρώνες του ιπποκάμπου είναι διατεταγμένοι σε ένα στρώμα, γνωστό ως στιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων (*Stratum Pyramidale*).

Η στιβάδα των πυραμιδικών νευρώνων του ιπποκάμπου διακρίνεται σε τρεις υποπεριοχές, την *Cornu Ammonis 1*<sup>1</sup>, *Cornu Ammonis 2* και την *Cornu Ammonis 3*, συντεταγμένες ως *CA1*, *CA2*, *CA3* [36] αντίστοιχα, βάσει του μεγέθους των νευρικών κυττάρων.

Ο δενδριτικός κορμός και οι δενδρίτες διαχωρίζονται σε στιβάδες ανάλογα με τον τύπο των συνάψεων που πραγματοποιούνται σε κάθε στιβάδα. Ή διαφορετικά, η εισαγωγή και η χωρική κατανομή των προσαγωγών ινών στον ιππόκαμπο λαμβάνει χώρα κατά δεμάτια τα οποία τερματίζουν σε διακριτές δενδριτικές ζώνες [34], [59]. Η ανατομία αυτή του ιπποκάμπου και της οδοντωτής έλικας (*dentate gyrus*) δεν είναι χαρακτηριστικό μόνο του ιπποκάμπου σχηματισμού. Η αρχιτεκτονική του νεοφλοιού αποτελείται από έξι στιβάδες [53]. Διάκριση ωστόσο μεταξύ των δύο, εντοπίζεται στο γεγονός ότι ο φυλογενετικά παλαιός (*allocortex*) ιππόκαμπος, είναι σχετικά απλούστερος, αποτελούμενος από μία μόνο στιβάδα πρωτεύοντων νευρώνων (*principal neurons*) [34]. Χαρακτηριστικό, που τον καθιστά ιδανικό μοντέλο για την μελέτη της οργάνωσης κατά στιβάδες και την διερεύνηση των πιθανών λειτουργικών αρχών που συνδέονται με ένα δομικό-αρχιτεκτονικό χαρακτηριστικό. Μία τέτοιου είδους αρχιτεκτονική, παρέχει το στηρικτικό υπόστρωμα ενός πολύπλοκου κυκλώματος (*μικροκύκλ-*

---

<sup>1</sup> *Cornu Ammonis* είναι η λατινική ονομασία του ιπποκάμπου, και είναι εμπνευσμένη από την ομοιότητα της μορφολογίας του ιπποκάμπου με τα κέρατα από κριάρι του αρχαίου Αιγύπτου θεού, Άμμωνα [89]

ωμα), το οποίο διεκπεραιώνει την συνδεσιμότητα του ιπποκάμπου με ενδοιπποκάμπειες διαρθρώσεις και τον εξωιπποκάμπειο φλοιό [213], [41], [168], [51].

Χαρακτηριστική είναι η περίπτωση της CA1 περιοχής, μία από τις εισόδους της οποίας είναι η **ένδο-ιπποκάμπεια** είσοδος από την περιοχή CA3 μέσω των παράπλευρων κλάδων *Schaffer (Schaffer Collaterals)*. Άμεση, **έξω-ιπποκάμπεια** είσοδος, δέχεται από τον ενδορρινικό φλοιό μέσω της κροταφοαμμονικής οδού, (*temporoammonic pathway*) [3]. Η λειτουργική σημασία της κροταφοαμμονικής οδού δεν έτυχε, για αρκετά χρόνια, του επιστημονικού ενδιαφέροντος που εξέλαβε η κλασική τρισυναπτική προσαγωγός οδός<sup>2</sup>. Οι πυραμιδικοί νευρώνες της CA1 στη συνέχεια προβάλλουν τους άξονές τους στο υπόθεμα και τον ενδορρινικό φλοιό. Διακριτικό χαρακτηριστικό των πυραμιδικών κυττάρων της περιοχής είναι ότι αποτελούν τον κύριο πληθυσμό από το σύνολο των ιπποκάμπειων πρωτεύοντων κυττάρων, που προβάλλουν σε έξω-ιπποκάμπειες περιοχές [34], [201], όπως το υπόθεμα και ο ενδορρινικός φλοιός.

Η ερευνητική ερώτηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής αποσκοπεί στην διερεύνηση της λειτουργικότητας της κροταφοαμμονικής εισόδου επί της περιοχής CA1 και την περιγραφή της επίδρασής της στην τελική απόκριση του πρωτεύοντος νευρώνα της περιοχής.

---

<sup>2</sup>Το κλασικό τρισυναπτικό κύκλωμα αποτελείται από: την διατιτραίνουσα οδό η οποία προβάλλει από τον ενδορρινικό φλοιό στην οδοντωτή έλικα. Στη συνέχεια η οδοντωτή έλικα προβάλλει μέσω της οδού των βρυώδων ινών στην CA3 περιοχή και η CA3 περιοχή συνδέεται με την CA1 με τις παράπλευρες κλάδους *Schaffer*

## 1.3 State-of-the-art, CA3-CA1-EC

### νευρωνικά δίκτυα

Ενδελεχής έρευνα που αφορά στο ιπποκάμπειο κύκλωμα και τον λειτουργικό προσδιορισμό της CA1 περιοχής σε επίπεδο υπολογιστικής προσομοίωσης αναφέρεται ήδη από το 1970. Η μελέτη του Marr έθεσε ένα σαφές πλαίσιο υπολογιστικής προσέγγισης. Χρησιμοποιώντας τεχνητά νευρωνικά δίκτυα των οποίων η αρχιτεκτονική βασίζεται στην αυτοσυσχέτιση (*autoassociative*), ο Marr υποθέτει ότι ο ιππόκαμπος λειτουργεί σαν ένα δίκτυο βραχυπρόθεσμης, συνειρμικής μνήμης (*short-term content-addressable memory network*). Ο όρος αυτοσυσχέτιση αναφέρεται στην ενδυνάμωση των συναπτικών ενώσεων μεταξύ κυττάρων τα οποία αναπαριστούν διαφορετικά στοιχεία της ίδιας μνήμης. Το ιδιαίτερο με τα μοντέλα του Marr είναι ότι αναπαριστούν τόσο την συνδεσιμότητα του ιπποκάμπου με τον νεοφλοιό όσο και τη συνδεσιμότητα των προηγούμενων στοιχείων με τον ενδορρινικό φλοιό ως νευρωνικά δίκτυα δύο ή τριών επιπέδων αντίστοιχα [127]. Η μελέτη των Granger και συνεργατών [70] καταλήγει στο συμπέρασμα ότι το μοντέλο του CA1 δικτύου μπορεί να αποθηκεύει σύντομα, χρονικά διαδοχικά ερεθίσματα. Στο μοντέλο των O'Reilly και McClelland [144], ο ρόλος της περιοχής CA1 είναι να επιλύσει το πρόβλημα της συσχέτισης της CA3 δραστηριότητας με την έξοδο από τον ενδορρινικό φλοιό. Προτείνουν ότι παράλληλα με τη μεταβίβαση πληροφορίας από τον ενδορρινικό φλοιό και την αποθήκευσή της στην CA3 περιοχή, η ενεργοποίηση του ενδορρινικού φλοιού παγιώνει ένα σχήμα απόκρισης από την CA1 περιοχή. Συνεχίζοντας την αναφορά στις υπολογιστικές προσομοιώσεις που αφορούν στη λειτουργική συσχέτιση του ιπποκάμπου και του CA1 πεδίου με την συνδεσιμότητα της περιοχής, το μοντέλο των Levy και συνεργατών [111] εγείρει την πιθανότητα ότι η κροταφοαμμονική είσοδος μπορεί να αποφασίσει ποιοι από τους ενεργοποιημένους CA1 νευρώνες θα αλληλεπιδράσουν με

τους CA3 ενεργοποιημένους νευρώνες. Αυτό επιτυγχάνεται με τη φραγή επαγωγής πλαστικότητας των παράπλευρων κλάδων δια μέσου της ανασταλτικής απόκρισης των CA1 κυττάρων μετά από διέγερση της κροταφοαμμονικής οδού. Πειραματικές ενδείξεις που προάγουν την προαναφερθείσα προσέγγιση προέρχονται από τις μελέτες των Levy και συνεργατών [111] και από τους Remondes και Schuman [163], (εκτενέστερη αναφορά στο κεφάλαιο 3). Οι Lörincz και Buzsáki (2000) προτείνουν μία διαφορετική εκτελεστική ικανότητα για τον ενδορρινικό φλοιό: είναι ένα υπολογιστικό εξάρτημα το οποίο εξακριβώνει το "ασυσχέτιστο" μεταξύ της τρέχουσας εισόδου και του ανακαλούμενου από τον ιππόκαμπο γεγονότος [112]. Ο Longden [117] ισχυρίζεται ότι η επαγωγή πλαστικότητας στην φλοιική είσοδο του CA1 είναι το υπόστρωμα για τις αλλαγές που υπεισέρχονται στην ενεργότητα της CA1 περιοχής ως αποτέλεσμα της αποκτεινθείσας εμπειρίας - εξοικείωσης σε εναλλασσόμενα περιβάλλοντα.

Τόσο η αρχιτεκτονική ενός δικτύου όσο και η γνωστική λειτουργία την οποία επιδιώκει να περιγράψει, είναι χαρακτηριστικά τα οποία προέρχονται από ευρέως φάσματος πειραματικά δεδομένα. Παρακάτω περιγράφονται οι πειραματικές μελέτες ηλεκτροφυσιολογίας οι οποίες αφορούν σε μεμονωμένους νευρώνες.

### 1.3.1 Πειραματικές μελέτες στο επίπεδο των μεμονωμένων νευρώνων

Χαρακτηριστική είναι οι εργαστηριακή μελέτη των Dvorak - Carbone και Schuman. Βασικό εύρημα της μελέτης αποτελεί η φραγή της απόκρισης (*Spike Blocking*) του CA1 πυραμιδικού νευρώνα όταν ολοκληρώνει τις συμβαλλόμενες αλλά ετεροχρονισμένες συναπτικές εισόδους από τις παράπλευρες κλάδους Schaffer και από την κροταφοαμμονική οδό [47]. Από τους Remondes και Schuman αναφέρθηκε ότι η άμεση φλοιική είσοδος δύναται να τροποποιήσει την πλαστικότητα και το σχήμα απόκρισης στους CA1 πυραμιδικούς νευρώνες. Οι Jarsky και συνεργάτες [86] αναφέρθηκαν

στην αναγκαιότητα της ενεργοποίησης απομακρυσμένων συνάψεων μέσω της οδού ΤΑ για την διάδοση δενδριτικών συμβάντων (*dendritic spikes*). Οι Ang και συνεργάτες, [4] υποστηρίζουν ότι το τοπικό κύκλωμα *EC-CA1-CA3* προσδίδει στο *CA1* κύτταρο ιδιότητες μιας λογικής πύλης ελέγχου *AND* η οποία επιτρέπει τον διάλογο με τις ανώτερες φλοιικές δομές μόνο όταν η ενεργοποίηση της *CA3* περιοχής προηγείται της κροταφοαμμονικής για συγκεκριμένη καθυστέρηση (40-60 msec) και εφόσον έχουν ενεργοποιηθεί οι *NMDA* υποδοχείς και εξασφαλιστεί η προσυναπτική αναστολή των *GABA*-εργικών απολήξεων. Για διάλογο μεταξύ του ιππόκαμπου και του νεοφλοιού έκανε λόγο και η μελέτη των Remondes και Schuman. Χρησιμοποιώντας συμπεριφορικά πειράματα και αναλυτικές μεθόδους ηλεκτροφυσιολογίας, ιστολογίας, και τεχνικές ανίχνευσης *tracing*, έδειξαν ότι η παγίωση μακρόχρονης χωρικής μνήμης απαιτεί φλοιική είσοδο από την κροταφοαμμονική οδό μετά τη περίοδο της μάθησης [165]. Οι Sybirska και συνεργάτες, χρησιμοποίησαν απεικονιστικές μεθόδους 2-δεοξυγλυκόζης, για να αποκτήσουν χάρτες της εγκεφαλικής δραστηριότητας πιθήκων οι οποίοι εκτελούσαν πειράματα διαφορετικών μνημονικών απαιτήσεων. Οι τύποι των πειραμάτων που χρησιμοποιήθηκαν περιγράφονται ως *delayed match-to-sample* και *oculomotor delayed-response* [193]. Σε όλα τα πειράματα, παρατήρησαν αυξημένη δραστηριότητα στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα της *CA1* περιοχής και δύσκολα ανιχνεύσιμη δραστηριότητα στην *CA3*. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι η άμεση φλοιική οδός και όχι το κλασσικό τρισυναπτικό κύκλωμα, προτιμάται για τετοιού είδους μνημονικές διαδικασίες. Συγχρόνως, τα αποτελέσματα εμπλέκουν τον ιππόκαμπο, και όχι μόνο τον ενδορρινικό φλοιό [48], σε μνημονικά συστήματα ενεργούς μνήμης (*working memory*).

Στο συμπέρασμα ότι ο ιππόκαμπος περιέχει δύο διακριτά κυκλώματα μνήμης καταλήγει η μελέτη των Brun και συνεργατών. Το σύστημα του ενδορρινικού φλοιού και

της περιοχής CA1 είναι ουσιαστικό για την μνήμη που εμπλέκει αναγνώριση της περιφεριακής πληροφορίας ενός βιώματος (*recollection-based recognition memory*) [15]. Σημειώνεται ότι με τον όρο αναγνώριση εννοείται ένα παράδειγμα δηλωτικής μνήμης το οποίο συνίσταται στην ικανότητα του πειραματικού υποκειμένου να κρίνει αν ένα πρόσφατο γεγονός έχει παρουσιαστεί προηγουμένως. Μία από τις δύο συνιστώσες της αναγνωριστικής μνήμης είναι η μνήμη που αφορά σε πληροφορίες του περιβάλλοντος, περιφεριακές (*contextual*) πληροφορίες ενός επεισοδίου (*recollection-based recognition memory*) [187].

Συγκλίνουσες βιβλιογραφικές ενδείξεις κάνουν τους Chrobak και συνεργάτες να προτείνουν ένα μοντέλο σχηματισμού μνήμης εμπλέκοντας εγκεφαλικούς ρυθμούς. Κατά τη διάρκεια συμπεριφορών οι οποίες συσχετίζονται με  $\theta$  ή  $\gamma$  ρυθμούς, η πληροφορία για τον έξω κόσμο φτάνει στον ιππόκαμπο δια μέσω του ενδορρινικού φλοιού ενώ κατά τη διάρκεια συμπεριφορών που σχετίζονται με *sharp waves*, η ροή πληροφορίας αλλάζει με φορά από την CA3 προς φλοιικές περιοχές, [24].

Το φαινόμενο της συμβολής σημάτων σε μία εγκεφαλική περιοχή και ιδιαίτερα σε μεμονωμένους νευρώνες δεν είναι αποκλειστικό χαρακτηριστικό του ιπποκάμπου. Η μελέτη των Markram [126] και συνεργατών σε νευρώνες της πέμπτης στιβάδας του νεοφλοιού, έδειξε ότι τα αντίδρομα δυναμικά ενεργείας όταν υπερθέτονται με διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά, διαμορφώνουν την αποτελεσματικότητα των συναπτικών συνδέσεων μεταξύ των πυραμιδικών κυττάρων. Ακόμα όμως πιο προφανές γίνεται το αποτέλεσμα της συμβολής σημάτων, στην μελέτη των Larkum και συνεργατών σε κοντινούς και ακραίους ενδρίτες πυραμιδικών κυττάρων της πέμπτης στιβάδας του νεοφλοιού, στην οποία προτείνεται ένας μηχανισμός συσχέτισης εισόδων από διαφορετικές φλοιικές περιοχές [106], (αναλυτικότερα στο κεφάλαιο 7).

Στο ακουστικό στέλεχος τα προσαγωγά σήματα δεν εκπορεύονται από έταιρες φλοιϊκές πηγές αλλά από τα αυτιά. Κάθε δενδρίτης ενός δίπολου νευρικού κυττάρου, δέχεται είσοδο μόνο από το ένα αυτί. Ο νευρώνας τότε ενεργεί ως ανιχνευτής γεγονότων εν συμπτώσει (*coincidence detector*). Χρησιμοποιώντας τον μεσολαβόντα χρόνο μεταξύ των δύο ερεθισμάτων τα θηλαστικά και τα πουλιά εντοπίζουν ένα ηχητικό γεγονός [2]. Μελέτη *in vitro* σε πυραμιδικούς νευρώνες του νεοφλοιού, έδειξε ότι η σωματική περιοχή και οι ακραίοι δενδρίτες του δενδριτικού θύσανου μπορούν να ολοκληρώνουν την εισερχόμενη πληροφορία ανεξάρτητα [206]. Η επικοινωνία μεταξύ των δύο διαμερίσεων πραγματοποιείται με πάνω από την ουδό σήματα, αντίδρομα δυναμικά ενεργείας, τα οποία διαδίδονται στο δενδριτικό σύμπλεγμα με την αρωγή διαύλων νατρίου στους κορυφαίους δενδρίτες [191] (*apical dendrites*). Μία δεύτερη ζώνη εκκίνησης δυναμικών γεγονότων παράγει ασβεστιακά δυναμικά ενεργείας στον ακραίο δενδριτικό θύσανο [106], (*apical tuft*).

Μέρος των παραπάνω πειραματικών μελετών αποδεικνύουν την λειτουργικότητα της άμεσης, εξωιπποκάμπειας φλοιϊκής προβολής επί της *CA1* περιοχής και την αναγκαιότητα πραγμάτωσης επικοινωνίας μεταξύ των δύο οδών για την επίτευξη μνημονικών διεργασιών. Οι δενδρίτες είναι οι χωρικοί αποδέκτες των απολήξεων των δύο προσαγωγών οδών, δηλαδή της κροταφοαμμονικής οδού και της οδού των παράπλευρων κλάδων *Schaffer* και μέσω αυτών επιτυγχάνεται η ολοκλήρωση του σήματος και η τελική απόκριση του νευρώνα. Υπενθυμίζεται ότι οι παράπλευροι κλάδοι *Schaffer* προβάλλουν σε δενδρίτες κοντά στη σωματική περιοχή, στην ακτινωτή στιβάδα (*SR*), ενώ η κροταφοαμμονική οδός προβάλλει στους ακραίους δενδρίτες, στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα, (*SLM*).

### 1.3.2 Υπολογιστικά μοντέλα για την μελέτη των ολοκληρωτικών ικανοτήτων των νευρώνων

Η σημασία της συναπτικής χωροθέτησης για τις ολοκληρωτικές ικανότητες ενός προσομοιωμένου νευρώνα, είχεδειχθεί από τον Rall το 1957. Ενεργοποίηση συνάψεων σε διαφορετικούς δενδρίτες κατέληγε στην γραμμική υπέρθεση των εισόδων [159], ενώ ενεργοποίηση γειτονικών συνάψεων στον ίδιο δενδρίτη κατέληγε σε πρόσθεση με υπομοναδιαίο κλασματικό εκθέτη (*sublinear summation*) σε μοντέλα που εμπεριείχαν μόνο παθητικές ιδιότητες [160]. Την ιδέα του χωρικού συνεντοπισμού των συνάψεων και της αποτελεσματικότητάς τους στην απόκριση του νευρώνα, συνέχισε ο Mel (1992) του οποίου η βασική ερώτηση ήταν, κατά πόσο εγγύς συνάψεις σε ένα δενδριτικό σύμπλεγμα με παθητικές ιδιότητες, είναι περισσότερο ή λιγότερο αποτελεσματικές από ότι ο ίδιος αριθμός συνάψεων διασκορπισμένων σε όλο το μήκος του μοντελοποιημένου νευρώνα [131], [132], [101]. Σε αυτή την περίπτωση η απόκριση του κυττάρου μειώνεται σε σύγκριση με την περίπτωση των διασκορπισμένων συνάψεων.

Η μελέτη των Poirazi και συνεργατών χρησιμοποίησε ένα λεπτομερές βιοφυσικό μοντέλο του CA1 πυραμιδικού νευρώνα για να διερευνήσει την ικανότητα χωρικής διαμερισματοποίησης του νευρώνα. Η μελέτη πρόβλεψε ότι κάθε κορυφαίος πλάγιος δενδρίτης (*apical oblique dendrite*) δρα ως μία ανεξάρτητη υπολογιστική μονάδα η οποία αθροίζει τις εισερχόμενες εισόδους χρησιμοποιώντας μία σιγμοειδή συνάρτηση ενεργοποίησης [153], [154]. Στη συνέχεια η έξοδος κάθε δενδρίτη αθροίζεται γραμμικά στο σώμα του νευρώνα για να ολοκληρωθεί η τελική απόκριση του νευρώνα.

Οι δενδρίτες παρουσιάζουν το ενδιαφέρον φαινόμενο γένεσης δυναμικών ενεργείας [94]. Ενώ η τελική έξοδος ενός νευρώνα είναι το δυναμικό ενεργείας το οποίο μεταβιβάζεται στη σύναψη διά μέσω του άξονα, οι δενδρίτες των νευρώνων έχει

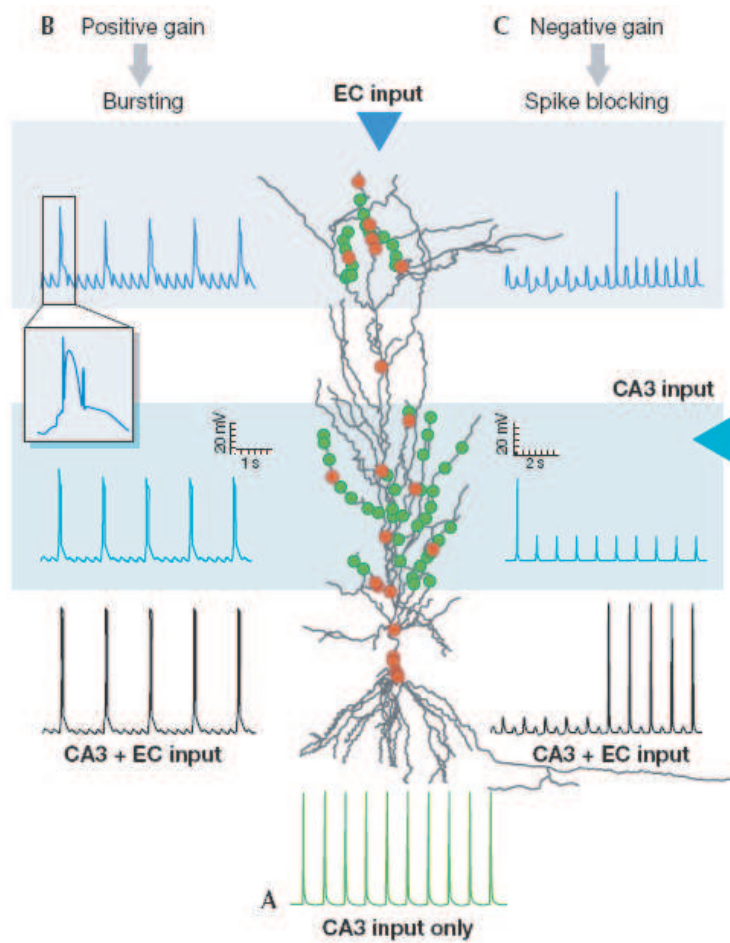


δειχθεί να υποστηρίζουν διάφορους τύπους δενδριτικής δραστηριότητας όπως τη γένεση δυναμικών ενεργείας υποστηριζόμενα από διαύλους νατρίου [141]. Η συναπτική διέγερση των ακραίων δενδριτών εκκινούν ασβεστικά δυναμικά ενεργείας τα οποία περιορίζονται στην περιοχή των ακραίων δενδριτών [175], [215]. Επιπλέον, σύμφωνα με την μελέτη των Schiller και συνεργατών, ενεργοποίηση γλουταματεργικών διαύλων *NMDA*, υποστηρίζουν δενδριτικά δυναμικά ενεργείας [174]. Η διεγερσιμότητα των δενδριτών πολλές φορές παραμένει ένα τοπικό φαινόμενο, ενώ αναφέρονται περιπτώσεις κατά τις οποίες τα δενδριτικά δυναμικά ενεργείας επηρεάζονται αλλά και διαμορφώνουν την δραστηριότητα άλλων περιοχών του δενδριτικού συμπλέγματος [75]. Επί παραδείγματι, η συναπτική αναστολή μπορεί να αποσυσχετίσει δενδριτικές περιοχές περιορίζοντας την διάδοση τόσο των αντίδρομων δυναμικών ενεργείας όσο και τη διάδοση των δενδριτικών δυναμικών ενεργείας [75]. Τα δενδριτικά δυναμικά ενεργείας είχαν προγενέστερα προβλεφθεί από το μοντέλο των Softky και Koch [184]. Οι συγγραφείς είχαν προτείνει ότι τα δενδριτικά δυναμικά δρουν ως ανιχνευτές συμπτωτικών εισόδων μεταξύ μέσων και ακραίων δενδριτών. Οι Larkum και συνεργάτες χρησιμοποιώντας ένα *integrate and fire* νευρώνα-μοντέλο διπλής διαμέρισης από την πέμπτη στιβάδα του νεοφλοιού, [107], έδειξαν ότι δενδριτικές ασβεστικά δυναμικά ενεργείας μη επαρκή να προκαλέσουν δυναμικά ενεργείας στο σώμα, υφίστατο ενίσχυση παρουσία αντίδρομων δυναμικών ενεργείας.

Λιγότερες ωστόσο είναι οι θεωρητικές μελέτες που διερευνούν την ολοκλήρωση σήματος, στην ειδική περίπτωση που οι ακραίοι δενδρίτες δέχονται συναπτική είσοδο από τον ενδορρινικό φλοιό και οι μέσοι δενδρίτες από την *Schaffer* οδό. Η μελέτη των Jarsky και συνεργατών χρησιμοποίησε μία διαμερισμένη υπολογιστική προσομοίωση του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα για να αναπαράγει την ιδιαιτερότητα των προσαγωγών προβολών επί του μελετούμενου κυττάρου [86]. Βασικό εύρημα της μελέτης είναι ότι η

έναρξη ενός δενδριτικού γεγονότος (ασβεστιακό δυναμικό ενεργείας) ως απόκριση σε ενεργοποίηση της κροταφοαμμονικής οδού, μπορεί να διαδοθεί στο σώμα του νευρώνα με την σύμπραξη της οδού *Schaffer* και της ενεργοποίησής της. Η ενεργοποίηση των ακραίων δενδριτών της στιβάδας *SLM* και των συνάψεών της, μειώνει τον απαιτούμενο αριθμό ενεργοποιημένων συνάψεων από την οδό *Schaffer*, για να προκληθεί ένα δενδριτικό δυναμικό ενεργείας. Οι συγγραφείς εκτιμούν ότι η κροταφοαμμονική οδός έχει ρόλο μάλλον διεγερτικό ενώ χαρακτηρίζουν το αποτέλεσμα της επί της διάδοσης των δενδριτικών δυναμικών ενεργείας ως πύλη ελέγχου η οποία ενδέχεται να συμμετέχει σε μνημονικές διαδικασίες επαγωγής πλαστικότητας. Ο Migliore χρησιμοποίησε μία λεπτομερή διαμέριση του *CA1* για να μελετήσουν την ολοκλήρωση των εισόδων από την οδό *Schaffer* και την τεμποροαμμονική οδό [135]. Καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η αυξημένη δενδριτική κατανομή δύο ρευμάτων, του  $I_h$  και του  $I_A$ , ενδέχεται να επηρεάζει το χρονικό παράθυρο ολοκλήρωσης των δύο εισόδων. Η εμφάνιση ενός δυναμικού ενεργείας είναι δυνατή μόνο όταν η ενεργοποίηση των δύο οδών λαμβάνει χώρα εντός μίας καθυστέρησης μερικών *msec*.

Η διάδοση και η ολοκλήρωση συναπτικών εισόδων από διαφορετικά μέρη του δενδριτικού θύσανου διερευνώνται στην μελέτη των *Kali* και συνεργατών [90] με τη χρήση ενός ανατομικά και βιοφυσικά λεπτομερούς μοντέλου του *CA1* νευρώνα. Οι συγγραφείς εστιάζουν στις συναπτικές εισόδους των δύο προσαγωγών οδών και συγκρίνουν την αποτελεσματικότητά τους, μετρώντας την απόκριση του μοντέλου μετά από την ενεργοποίηση μεμονωμένων ή πολλών συνάψεων. Αναδεικνύεται ότι οι σύγχρονες εισοδοί συνάψεων από την οδό *Schaffer* προσθέτονται γραμμικά, ώστε η απόκριση του νευρώνα να είναι ανάλογα ισχυρή με τον αριθμό των συνάψεων που ενεργοποιήθηκαν. Εντατική ενεργοποίηση συνάψεων σε δενδρίτες της στιβάδας *SR* αποβαίνει τελικά σε εμφάνιση δυναμικών ενεργείας. Τα παραπάνω δίνουν μία συμβατική εικόνα για



Σχήμα 1.2: Top-down διαμόρφωση του κέρδους στην απόκριση του CA1 νευρώνα. (A) Συναπτική ενεργοποίηση των μεσαίων δενδριτών που καταλήγει σε ρυθμική εκπόλωση 1Hz του νευρώνα. (B) Ισχυρή διέγερση με ριπές στους ακραίους δενδρίτες όταν συμπίπτει χρονικά με την ενεργοποίηση των συνάψεων στους μεσαίους δενδρίτες, προκαλεί την εκπόλωση του προσομοιωμένου νευρώνα με ριπές. (C) Όταν η ενεργοποίηση των ακραίων δενδριτών προηγείται κατά 400 (msec) της ενεργοποίησης των CA3 εισόδων, αναστέλλεται η γένεση δυναμικών ενεργείας στο σώμα. Πράσινη τελεία, διεγερτική είσοδος. Κόκκινη τελεία, ανασταλτική είσοδος, (αποκοπή από την μελέτη των Sidiroroulou και συνεργατών, 2007, [181])

την ολοκλήρωση συναπτικών εισόδων στην *SR* στιβάδα. Αντίθετα, η ενεργοποίηση της κροταφοαμμονικής οδού δύσκολα γίνεται αντιληπτή από το σώμα αφού υφίσταται ισχυρή εξασθένηση μέχρι να φτάσει εκεί. Όσο περισσότερες συνάψεις ενεργοποιούνται με σύγχρονο τρόπο τόσο περισσότερο μη γραμμική (*sublinear*) γίνεται η άθροισή τους και ακόμα λιγότερο πιθανή είναι η επαγωγή δυναμικού ενεργείας από το σώμα του μοντέλου. Αφού το σήμα από τους ακραίους δενδρίτες φτάσει στην ακτινωτή στιβάδα *SR* συνδυάζεται με γραμμικό τρόπο, με τις εισόδους από την στιβάδα *SLM*. Οι συγγραφείς δίνουν συμπεριφορικό περιεχόμενο στην ενεργοποίηση της κροταφοαμμονικής οδού και της συνέλιξής της με την *CA1* περιοχή προτείνοντας τη συμμετοχή της σε συμπεριφορές χωρικής εξερεύνησης.

Διατηρώντας το σχήμα της συναπτικής ενεργοποίησης σταθερό στην στιβάδα *SR* και μεταβάλλοντας το σχήμα ενεργοποίησης στην στιβάδα *SLM*, η τελική απόκριση του νευρώνα διαμορφώνεται σε σχέση με την ενεργοποίηση των ακραίων δενδριτών. Η εφαρμογή διέγερσης με παλμούς σε  $\theta$  συχνότητα, (*theta burst stimulation, TB-S*), πολλαπλασιάζει την απόκριση του νευρώνα, σχήμα 1.2, ενώ αντίθετα, φραγή των δυναμικών ενεργείας παρατηρείται στην περίπτωση που η ενεργοποίηση των ακραίων δενδριτών είναι πιο εντατική και πρωθύστερη της ενεργοποίησης των μέσων δενδριτών, [181].

Χαρακτηριστικό των προηγούμενων μελετών είναι η διερεύνηση των ολοκληρωτικών διεργασιών μετά την παράλληλη ενεργοποίηση συναπτικών εισόδων από τις δύο οδούς. Ή διαφορετικά, πώς ολοκληρώνονται τα σήματα από το πυραμιδικό μοντέλο, εστιάζοντας στο στηρικτικό υπόστρωμα συγκεκριμένων βιοφυσικών μηχανισμών (δενδρικά ασβέστιο-εξαρτώμενα δυναμικά ενεργείας, κατανομή διαύλων νατρίου, υπέρθεση μετασυναπτικών διεγερτικών δυναμικών).

## 1.4 Θέμα και κίνητρο της παρούσας διατριβής

Η παρούσα διατριβή διερευνά τη συσχέτιση ενός κυρίαρχου δομικού χαρακτηριστικού του ιπποκάμπου με μία εξειδικευμένη λειτουργική απόκριση των πρωτευόντων κυττάρων της περιοχής αυτής. Ειδικότερα, η κατανόηση της υπολογιστικής λειτουργικότητας των συναπτικών συνδέσεων που λαμβάνουν χώρα κατά στιβάδες, και συγκροτούν τα στερεότυπα φλοιικά μικροκυκλώματα [72], αποτελεί βασικό πεδίο έρευνας στις Υπολογιστικές Νευροεπιστήμες. Ένας από τους θεμελιώδεις στόχους της παρούσας μελέτης είναι η διερεύνηση της λειτουργίας του παραπάνω δομικού χαρακτηριστικού στο επίπεδο ενός και μόνο νευρώνα. Χρησιμοποιώντας ένα διαμερισματοποιημένο, βιοφυσικό μοντέλο του CA1 πυραμιδικού κυττάρου δύο υποδεκτικών στιβάδων, μελετάται το αποτέλεσμα της συμβολής συναπτικών σημάτων από την ένδο-ιπποκάμπεια περιοχή CA3, μέσω των παράπλευρων κλάδων Schaffer, και από τον (έξω-ιπποκάμπειο) ενδορρινικό φλοιό μέσω της κροταφοαμμονικής οδού.

Αρχικά, διερευνάται η επίδραση ενός βιοφυσικού ανασταλτικού μηχανισμού, αυτού του υποδοχέα *GABA<sub>B</sub>*, στην εμφάνιση ενός φαινομένου γνωστού στη βιβλιογραφία ως "φαινόμενο φραγής δυναμικών ενεργείας". Το συγκεκριμένο φαινόμενο έχει παρατηρηθεί πειραματικά και είναι απόρροια της σύγκλισης των δύο προσαγωγών οδών υπό ορισμένες συνθήκες. Στη συνέχεια εξετάζεται η διαμόρφωση του παραπάνω φαινομένου όταν στο σύστημα υπεισέρχεται μία δεύτερη δομική παράμετρος, ο συναπτικός συνεντοπισμός. Με αυτό τον όρο περιγράφεται η συνάνθροιση συγκεκριμένου αριθμού συνάψεων σε έναν περιορισμένο αριθμό δενδριτών, επιλεγμένων από το σύνολο των δενδριτών που συγκροτούν κάθε μία από τις δύο υποδεκτικές στιβάδες του προσομοιωμένου νευρώνα. Επιπροσθέτως, αναζητείται το πληροφορι-

ακό περιεχόμενο της απόκρισης του νευρώνα όταν προστίθεται μία τρίτη παράμετρος, αυτή του χρόνου. Η παράμετρος του χρόνου υπεισέρχεται στο σύστημα με τη μορφή της χρονοκαθυστερήσης. Ως χρονοκαθυστερήση ορίζεται το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των ενεργοποιήσεων των δύο προσαγωγών οδών. Η παρούσα μελέτη διερευνά την επίδραση της παραμέτρου του χρόνου (όπως αυτή ορίζεται παραπάνω) για ένα ευρύ φάσμα χρονοκαθυστερήσεων το οποίο κυμαίνεται από 0 έως 450 msec.

Η προσέγγιση των κινήτρων και των αρχικών υποθέσεων της παρούσας διδακτορικής διατριβής διεκπεραιώθηκαν υιοθετώντας την στρατηγική *bottom - up*. Χαρακτηριστικό αυτής της στρατηγικής είναι ότι το υπολογιστικό μοντέλο χτίζεται βασισμένο σε λεπτομερή βιολογικά δεδομένα και στη συνέχεια δια μέσου των υπολογιστικών προσομοιώσεων, αναδύονται οι λειτουργικές ιδιότητες του συστήματος (στην περίπτωση μας του μεμονωμένου νευρώνα) που υποστηρίζονται από το λεπτομερές βιολογικό υπόστρωμα [67]. Αν το υποκάρπιο κύκλωμα με σημείο αναφοράς το CA1 πεδίο είναι φορέας μιας ωφέλιμης λειτουργίας, τότε επίσης φορέας θα είναι και η στοιχειώδης μονάδα του CA1 πεδίου, δηλαδή ο πρωτεύων πυραμιδικός νευρώνας και η λεπτομερής, βιοφυσική υπολογιστική του αναπαράσταση.

Η μελέτη εστιάζεται στο ερώτημα **τι είδους** πληροφορίας γίνεται φορέας το πυραμιδικό κύτταρο και **τι τρόπους** χρησιμοποιεί για να την κωδικοποιήσει. Σε αντιδιαστολή με τις προηγούμενες μελέτες οι οποίες διερεύνησαν το **πώς** ολοκληρώνονται τα συγκλίνοντα σήματα, η παρούσα μελέτη θεωρεί τον πυραμιδικό νευρώνα ως έναν πολύπλοκο υπολογιστικό κόμβο, ο οποίος μετασχηματίζοντας τα εισερχόμενα σήματα, επιχρειαί την τελική απόκριση του κυττάρου με ένα ειδοποιό νευρωνικό απείκασμα. Διερευνά δύο σχετικά προβλήματα: αυτό της διαμόρφωσης της διεγερσιμότητας του μοντελοποιημένου CA1 νευρώνα υπό την επίδραση ετερόκλητων εισερχόμενων

συναπτικών ερεθισμάτων και, αυτό της μελέτης της χωρο-χρονικής συσχέτισης της πληροφορίας των εισερχόμενων σημάτων ερεθισμού η οποία εκφέρεται κατά την τελική απόκριση ενός μεμονωμένου νευρώνα.

## 1.5 Επισκόπηση της διατριβής

Μία γενική εισαγωγή στο χώρο των Νευροεπιστημών, παρουσιάζεται στο πρώτο κεφάλαιο, ενώ αναφορά γίνεται στην στρωματοποιημένη δομή του ιπποκάμπου. Παρουσιάζεται η μέχρι σήμερα έρευνα επί του κυκλώματος *CA3-CA1-EC* από τη σκοπιά αφενός των νευρωνικών δικτύων και αφετέρου των υπολογιστικών προσομοιώσεων σε μεμονωμένους *CA1* νευρώνες. Πειραματικές μελέτες αναφερόμενες στην διαμόρφωση των ολοκληρωτικών ικανοτήτων των μεμονωμένων νευρώνων και ειδικότερα του *CA1* κυττάρου ως αποτέλεσμα της χωροδιάταξης των συνάψεων, επίσης σχολιάζονται. Το πρώτο κεφάλαιο περιέχει το θέμα της παρούσας διατριβής και μία γενική επισκόπηση του συνόλου της διατριβής.

Στο δεύτερο κεφάλαιο γίνεται εκτενής αναφορά σε ανατομικά χαρακτηριστικά του ιπποκάμπου, ενώ το τρίτο κεφάλαιο ανασκοπεί τις μελέτες που αφορούν στην ηλεκτροφυσιολογία της κροταφοαμμονικής οδού.

Στο τέταρτο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στους διάμεσους νευρώνες της *CA1* περιοχής με έμφαση στους διάμεσους νευρώνες που ενδέχεται να διαμορφώνουν την κροταφοαμμονική έξοδο. Στη συνέχεια περιγράφεται ο υποδοχέας *GABA<sub>B</sub>* και η ανασταλτική δράση του. Στο πέμπτο κεφάλαιο περιγράφεται το μαθηματικό και βιοφυσικό υπόβαθρο στο οποίο στηρίζεται η υπολογιστική προσομοίωση του νευρώνα. Στο ίδιο κεφάλαιο περιγράφονται οι μέθοδοι με τις οποίες προσεγγίστηκαν τα ερωτήματα της παρούσας

διατριβής.

Τα αποτελέσματα επί της διαμόρφωσης της διεγερσιμότητας του προσομοιωμένου νευρώνα υπό την επίδραση ετερόκλητων εισερχόμενων συναπτικών ερεθισμάτων παρουσιάζονται στο έκτο κεφάλαιο.

Η μελέτη και τα αποτελέσματα από την χωρο-χρονική συσχέτιση της πληροφορίας των εισερχόμενων σημάτων διέγερσης του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα, παρουσιάζονται στο έβδομο κεφάλαιο.

Καταλήγοντας, τα συμπεράσματα και οι μελλοντικές προοπτικές από την παρούσα μελέτη παρουσιάζονται στο όγδοο κεφάλαιο.



## Κεφάλαιο 2

# Ανατομία - Συνδεσμολογία του ιπποκάμπου

### 2.1 Εισαγωγή

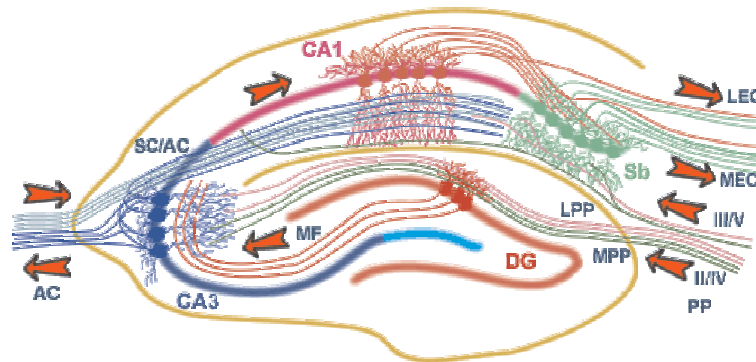
Οι περιορισμοί ενός υπολογιστικού μοντέλου όπως επιτάσσονται από τις ανάγκες του ερωτήματος, είναι ένα από τα πλέον θεμελιώδη βήματα για την προσαρμογή του μοντέλου και την ελαχιστοποίηση της πιθανότητας λάθους. Ένα βασικό χαρακτηριστικό που προσαρμόστηκε στο μοντέλο του μεμονωμένου *CA1* πυραμιδικού νευρώνα είναι τα ανατομικά χαρακτηριστικά της *CA1* περιοχής. Σε αυτή την ενότητα θα περιγραφεί η συνδεσμολογία της *CA1* με την περιοχή *CA3* και τον ενδορρινικό φλοιό. Αν και δεν αποτελεί άμεσο περιορισμό του μοντέλου, περιγράφεται η φυσιολογία των νευρώνων της δεύτερης και τρίτης στιβάδας αφού αποτελούν μέρος του μικροκύκλωματος και επιπλέον είναι μία εκ των υποδεχτικών περιοχών της εξόδου των *CA1* νευρώνων.

## 2.2 Γενική ανατομική περιγραφή του ιποκάμπου

Ο ιποκάμπος είναι μία σταθερή δομή για τον εγκέφαλο των θηλαστικών. Ο ιποκάμπος των τρωκτικών είναι μια δεσπόζουσα δομή, παρούσα και στα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Ο ιποκάμπος είναι μέρος του στεφανιαίου συστήματος το οποίο αποτελείται από τον στεφανιαίο λοβό και από τις εν τω βάθει δομές [140]. Ο ιποκάμπος σχηματισμός και η παραϊποκάμπεια έλικα είναι μέρος του στεφανιαίου λοβού. Εστιάζοντας στον ιποκάμπειο σχηματισμό, αυτός αποτελείται από τον ιποκάμπο, την οδοντωτή έλικα (*dentate gyrus*) και το υπόθεμα του ιποκάμπου (*subiculum*) [140]. Ωστόσο, σύμφωνα με τον Amaral [41], στον ιποκάμπειο σχηματισμό ανήκουν επίσης το προ-υπόθεμα (*presubiculum*), το παρα-υπόθεμα (*parasubiculum*) και ο ενδορρινικός φλοιός.

Ο ιποκάμπος υποδιαιρέθηκε από τον Lorente de Nó (1934) σε τέσσερις υποπεριοχές, κρίνοντας από το μέγεθος των κυττάρων στην κάθε περιοχή: *Cornu Ammonis* 1-4 ή *CA1*, *CA2*, *CA3*, *CA4*. Στην παρούσα μελέτη, οι υποδιαιρέσεις του ιποκάμπου θεωρείται ότι είναι τρεις, *CA1*, *CA2*, *CA3*, ακολουθώντας τις ανατομικές μελέτες των Amaral [41] και Lopes [34]. Ο ιποκάμπος σχηματισμός είναι μία επιμήκης δομή η οποία συναντάται συνήθως σε σχήμα C. Η μεγάλη διάσταση ονομάζεται επιμήκης άξονας ενώ η δεύτερη διάσταση με ορθογώνιο προσανατολισμό, εγκάρσιος άξονας. Προκειμένου να περιγραφούν περιοχές εντός του εγκάρσιου άξονα ο Amaral ορίζει ως εγγύς (*proximal*) τις γείτονες περιοχές στην οδοντωτή έλικα και ως ακραίες (*distal*) τις μακρινές ως προς την οδοντωτή έλικα περιοχές. Όσων αφορούν στον επιμήκη άξονα οι όροι που χρησιμοποιούνται είναι διαφραγματική περιοχή (*septal*) για να εντοπίσουν τις περιοχές κοντά στον πυρήνα διαφράγματος (*septal nuclei*) και χροταφική



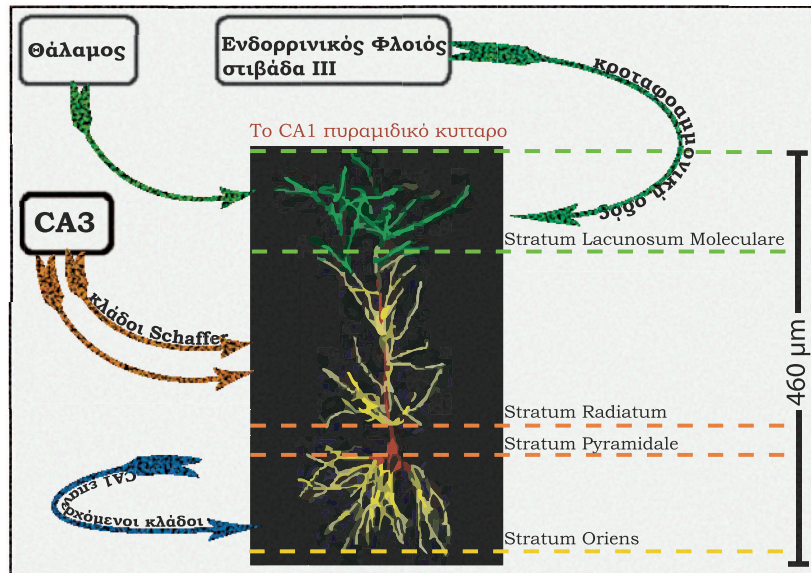


Σχήμα 2.1: Το ιπποκάμπειο κύκλωμα. Η είσοδος από τον ενδορρινικό φλοιό EC, σχηματίζει συνδέσεις με την οδοντωτή έλικα DG, και τους CA3 πυραμιδικούς νευρώνες δια μέσω της διατητραίνουσας οδού PP. Οι πυραμιδικοί νευρώνες CA3 προβάλλουν τους άξονές τους στα πυραμιδικά κύτταρα CA1 δια μέσου της οδού Schaffer και στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα του αντίθετου ημισφαιρίου AC. Οι CA1 νευρώνες λαμβάνουν άμεση είσοδο από τον ενδορρινικό φλοιό και προβάλλουν στο υπόθεμα Sb. Οι νευρώνες του υποθέματος προβάλλουν στον ενδορρινικό κλείοντας το κύκλωμα, (αποκοπή απο την ιστοσελίδα του Ινστιτούτου Νευροεπιστημών του Πανεπιστημίου του Bristol.)

*tralateral hippocampus*) διά μέσω του associational commissural pathway. Ωστόσο, την κύρια έξοδο του ιπποκάμπου αποτελούν οι άξονες των νευρώνων της CA1 περιοχής [195].

### 2.3.2 Είσοδοι και έξοδοι της περιοχής CA1 του ιπποκάμπου

Η φλοιική περιοχή με τον λιγότερο ετερογενή πληθυσμό είναι το ιπποκάμπειο πεδίο CA1.



Σχήμα 2.2: Οι βασικότερες προσαγωγές ίνες στον πυραμιδικό νευρώνα της CA1 περιοχής. Οι ακραίοι δένδριτες είναι αποδέκτες ιών οι οποίοι εκπορεύονται από το θάλαμο και τον ενδορρινικό φλοιό. Στους ακραίους δένδριτες, ωστόσο προσπίπτουν ίνες και από τον κάτω κροταφικό φλοιό, (δεν σημειώνεται στο σχήμα). Οι παράπλευροι κλάδοι Schaffer συγκροτούν την βασική πηγή διέγερσης του πυραμιδικού νευρώνα ενώ επανέρχόμενοι κλάδοι της CA1 περιοχής προβάλλουν στη στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων. (Η μορφολογική αναπαράσταση του πυραμιδικού νευρώνα έχει αποκοπεί από το δικτυακό αρχείο του Attila I. Gulyas, <http://www.koki.hu/gulyas/ca1cells/cellfiles.htm>)

Όπως προαναφέρθηκε, η έξοδος του ιπποκάμπου προς εξω-ιπποκάμπειες δομές διεκπεραιώνεται από την CA1 περιοχή. Ίνες της CA1 περιοχής προβάλλουν στο υπόθεμα. Αυτή η προβολή είναι από τις ισχυρότερες της CA1. Το υπόθεμα αποστέλλει άξονες σε υποφλοιικές περιοχές όπως στον επικλινή πυρήνα (*nucleus accumbens*), στον πρόσθιο πυρήνα του θαλάμου (*anterior thalamic nuclei*), στον έσω πυρήνα του μαστίου (*medial mammillary nucleus*) όπως επίσης στο προ-υπόθεμα και τον ενδορρινικό φλοιό [143]. Μία επίσης εύρωστη προβολή της CA1 είναι στις εν τω βάθει

στιβάδες *στιβάδες IV-VI* του ενδορρινικού φλοιού [77]. Νευρικοί άξονες της *CA1* περιοχής προβάλλουν άμεσα σε υποφλοιώδεις δομές. Ένας αξιολογος αριθμός νευρικών ινών απο την *CA1* περιοχή προβάλλει στον έσω και έξω προμετωπιαίο φλοιό (*medial, lateral prefrontal cortex*) [83].

Οι κύριες εισόδους προς την *CA1* προέρχονται από τους πυραμιδικούς νευρώνες της *CA3* περιοχής, τον θάλαμο, τα *CA1* πυραμιδικά κύτταρα και την αμυγδαλή [185]. Όπως προαναφέρθηκε στην ενότητα 2.3.3 η *CA1* λαμβάνει **άμεση** είσοδο από τους πυραμιδικούς νευρώνες της τρίτης στιβάδας του ενδορρινικού φλοιού οι οποίοι προβάλλουν στους ακραίους δένδριτες των πρωτευόντων νευρώνων της περιοχής, σχήμα (2.2). Αξίζει να σημειωθεί ότι νευρικές ίνες εκπορεύονται και προβάλλουν από τον συνδετικό πυρήνα (*nucleus reuniens*) του θαλάμου και τον κάτω κροταφικό φλοιό (*inferotemporal cortex*) [47], [210], [214] στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα της *CA1*. Ντοπαμινεργικοί άξονες προβάλλουν επί της *CA1* από τον μεσεγκέφαλο, νευρώνες νορεπινεφρίνης προβάλλουν από το locus coeruleus και σεροτονινεργικοί νευρώνες προβάλλουν από τους ραχιαίους πυρήνες ραφής (*dorsal raphe nuclei*) [147].

### 2.3.3 Είσοδοι και έξοδοι του ενδορρινικού φλοιού

Ο περιρρινικός (*perirhinal*) και ο μεταρρινικός (*postrhinal*) φλοιός είναι από τις κύριες εισόδους του ενδορρινικού. Ενώ ο περιρρινικός είναι αποδέκτης ως επί το πλείστον σωματισθητικής, ακουστικής, και οσφρητικής πληροφορίας, ο μεταρρινικός φλοιός είναι φορέας εισόδων που σχετίζονται με οπτικές περιοχές [77]. Επιπρόσθετα, ο περιρρινικός προβάλλει στον πλάγιο (*lateral*) ενδορρινικό σε αντίθεση με τον μεταρρινικό ο οποίος διανευρώνει τον έσω (*medial*) ενδορρινικό φλοιό. Ωστόσο, και στις δύο περιπτώσεις, οι επί πολλούς στιβάδες του ενδορρινικού φλοιού (*στιβάδες II-III*) είναι οι αποδέκτες και των δύο πηγών [16].

Επίσης, ο ενδορρινικός φλοιός είναι ένας από τους αποδέκτες της ιπποκάμπειας εξόδου. Η CA1 είναι η πρώτη και η μόνη περιοχή του ιπποκάμπου η οποία επιστρέφει προβολή σε εξωιπποκάμπεια περιοχή και ειδικότερα στις εν τω βάθει στιβάδες (κυρίως στην στιβάδα V) του ενδορρινικού φλοιού [192], ενώ εμφανίζεται να εκπορεύει ίνες κυρίως προς τον έσω (*medial*) και πολύ ασθενέστερα προς τον πλάγιο (*medial*) ενδορρινικό φλοιό [89]. Σχολιάζοντας αυτό τον διαχωρισμό, φαίνεται ότι διαφορετικά είδη πληροφορίας εισέρχονται και επεξεργάζονται παράλληλα από το ιπποκάμπειο σύστημα. Ενώ ο έσω ενδορρινικός φλοιός φέρει χωρική πληροφορία ο πλάγιος ενδορρινικός κομίζει μη χωρικά σχετιζόμενη πληροφορία [73] και επιπλέον προβάλλουν σε διακριτές υποπεριοχές του ιπποκάμπου. Δεδομένου επίσης ότι εσωτερική συνδεσμολογία του ενδορρινικού κατευθύνεται από τις εν τω βάθει στιβάδες στις επί πολλοίς ενδέχεται η παραπάνω συνδεσμολογία να διευκολύνει την αντήχηση (*reverberation*) των ιπποκάμπειων σημάτων [118].

## 2.4 Είσοδοι και έξοδοι της CA3 περιοχής του ιπποκάμπου

Τα νευρικά σήματα οδεύουν από τους άξονες των κοκκοειδών κυττάρων (*granule cells*) της οδοντωτής έλικας προς την CA3 περιοχή δια μέσου των βρυωδών ιών (*mossy fibers*). Έχει εκτιμηθεί ότι κάθε κοκκοειδές κύτταρο συνδέεται με 14 μόνο CA3 πυραμιδικά κύτταρα. Οι συνδέσεις των αξόνων από τα κοκκοειδή κύτταρα είναι ομοιόμορφα κατανεμημένες καθ' όλη την έκταση της εγκάρσιας τομής του CA3 πεδίου [41]. Στη συνέχεια τα πυραμιδικά κύτταρα της CA3 περιοχής δέχονται τις συναπτικές εισόδους από την οδοντώτη έλικα όπως επίσης και τους άξονες οι οποίοι συγκροτούν την διατιτραίνουσα οδό και εκπορεύονται από την δεύτερη στιβάδα του

ενδορρινικού φλοιού (ενότητα 2.3.1). Τα *CA3* πυραμιδικά κύτταρα, προβάλλουν στην *CA1* περιοχή μέσω της οδού των παράπλευρων κλάδων *Schaffer*, [41]. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι στην *CA1* περιοχή λαμβάνει χώρα η σύζευξη των εισόδων οι οποίες προέρχονται από την στιβάδα II και την στιβάδα III του ενδορρινικού φλοιού. Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό του *CA3* πεδίου είναι ο μεγάλος αριθμός παλίνδρομων παράπλευρων κλάδων, (*recurrent collaterals*). Κάθε *CA3* πυραμιδικό κύτταρο δύναται να αποδέχεται συναπτικές επαφές από το 4% περίπου των άλλων πυραμιδικών κυττάρων του πεδίου [49]. Επιπρόσθετα, κάθε *CA3* κύτταρο εγκαθιδρύει δύο με τρεις συνάψεις με κάθε άλλο *CA3* κύτταρο. Σε σύγκριση με την *CA1* περιοχή, στην οποία ελάχιστες επανερχόμενες συνάψεις έχουν παρατηρηθεί και οι οποίες εντοπίζονται στην στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων του ιπποκάμπου (*stratum oriens*) [56].

## 2.5 Η στρωματοποιημένη δομή του ιπποκάμπου

Ο ιπποκάμπος χωρίζεται σε πέντε στιβάδες. Κάθε στιβάδα διακρίνεται βάσει συγκεκριμένων χαρακτηριστικών των πυραμιδικών κυττάρων ή των προσαγωγών ινών. Ξεκινώντας από την κοιλιακή επιφάνεια, οι στιβάδες έχουν ως ακόλουθα:

- η σκάφη του ιπποκάμπου, (*alveus*), η οποία περιέχει τους άξονες των πυραμιδικών κυττάρων
- η στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων (*stratum oriens*), η οποία βρίσκεται μεταξύ της σκάφης και των σωμάτων των πυραμιδικών κυττάρων. Περιέχει τους δενδρίτες βάσης (*basal dendrites*) οι οποίοι εκφύονται από τα πυραμιδικά κύτταρα, καθώς επίσης τοπικούς διάμεσους νευρώνες
- η στιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων (*stratum pyramidale, SP*) η οποία κυρι-



αρχείται από τα πυραμιδικά σώματα των πρωτεύοντων νευρώνων

- η ακτινωτή στιβάδα (*stratum radiatum, SR*) των εγγύς ως προς τα πυραμιδικά σώματα, δενδριτών
- η βοθριώδης, μοριώδης στιβάδα (*stratum lacunosum Moleculare, SLM*) στην οποία εμβυθίζονται οι απομακρυσμένοι ως προς την στιβάδα των πυραμιδικών νευρώνων, δενδρίτες.

Αναφορικά με την *CA1* περιοχή, παρατηρείται ότι οι παράπλευροι κλάδοι *Schaffer*, με πεδίο εκκίνησης το *CA3*, προβάλλουν στην *SR* περιοχή του *CA1* πεδίου [195] και πολύ ασθενέστερα στην στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων [3]. Επίσης, η κροταφοαμμονική οδός προβάλλει στους δενδρίτες που εντοπίζονται στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα, *SLM*, του *CA1* πεδίου όπου και σχηματίζει συναπτικές συνδέσεις, [190]. Με αυτό τον τρόπο επιτυγχάνεται ο χωρικός διαχωρισμός των προσαγωγών εισόδων.

Περιγράφοντας την ανατομία του ιπποκάμπου, και ιδιαίτερα της *CA1* περιοχής, γίνεται φανερή η οργάνωση των προσαγωγών και απαγωγών οδών σε δεμάτια νευρικών ινών τα οποία προσπίπτουν επιλεκτικά τόσο σε περιοχές του φλοιού όσο και σε συγκεκριμένα δενδριτικά διαμερίσματα. Μία τέτοια οργάνωση μπορεί να ευνοεί την παράλληλη και ανεξάρτητη συγχρόνως επεξεργασία εισερχόμενης και αποθηκευμένης πληροφορίας. Παρόμοια αλλά πιο περίπλοκη οργάνωση περιγράφεται στον νεοφλοιό, συνιστώντας την μορφολογική, ηλεκτροφυσιολογική, και χωρική στερεοτυπία [119]. Ωστόσο, η αρχιτεκτονική του φυλογενετικά αρχαιότερου ιπποκάμπου είναι πιο απλή, καθιστώντας την συγκεκριμένη περιοχή ένα ισχυρώς συνιστώμενο μοντέλο [53] για τη μελέτη της λειτουργικότητας της οργάνωσης κατά στιβάδες.

## Κεφάλαιο 3

# Η σύναψη της κροταφοαμμονικής οδού με τους πυραμιδικούς νευρώνες της *CA1*

### 3.1 Εισαγωγή

Η πλειονότητα των νευρικών αξόνων του ενδορρινικού φλοιού καταλήγει σε ασύμμετρες συνάψεις στα κοκκειώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας. Η οργάνωση του συστήματος της οδοντωτής έλικας και του ενδορρινικού φλοιού είναι καλώς χαρακτηρισμένη ήδη από το 1972 με τις μελέτες των Hjorth-Simonsen and Jeune και αργότερα με τα ευρήματα των Steward και Scoville το 1976 [190]. Η εκτίμηση της λειτουργικότητας της άμεσης ενδορρινικής προβολής στην *CA1* περιοχή έρχεται αρκετά αργότερα από τον Witter [207], η μελέτη του οποίου αναγνώρισε ότι το πρόσθιο-πλάγιο (ros-

trolateral) μέρος του ιπποκάμπου αποστέλλει ίνες απευθείας στην *CA1* περιοχή. Οι Levy και συνεργάτες αναζήτησαν τον ηλεκτροφυσιολογικό χαρακτηρισμό της EC-*CA1* οδού [26], ενώ οι Desmond και συνεργάτες [37] εκτίμησαν ότι η πλειονότητα των ενδορρινικών αξόνων απολήγουν στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα της *CA1* περιοχής. Ωστόσο, ιδιαίτερα γόνιμη υπήρξε η μελέτη των Dvorak-Carbone και Schuman η οποία απέδειξε ότι η κροταφοαμμοσική οδός μπορεί αποτελεσματικά να ελέγξει την ολοκλήρωση του σήματος και την έξοδο του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα [47].

## 3.2 Οι προβλητικοί νευρώνες του ενδορρινικού φλοιού

Τα εν τω βάθει κύτταρα του ενδορρινικού φλοιού είναι παραλήπτες και επεξεργαστές πληροφορίας η οποία προέρχεται από την *CA1* περιοχή και το υπόθεμα. Κύτταρα των επί πολλοίς στιβάδων προβάλλουν σε φλοιικές και υποφλοιικές περιοχές, ωστόσο το κύριο ιδίωμα τους είναι η αποστολή δύο δεσμίδων νευρικών ινών προς τον ιπποκάμπο. Η μία από τις δεσμίδες προβάλλει από τα κύτταρα της δεύτερης στιβάδας, στην οδοντωτή έλικα και σε περιοχές της *CA3* περιοχής. Στην δεύτερη δεσμίδα ανήκουν τα κύτταρα της τρίτης στιβάδας του ενδορρινικού φλοιού, τα οποία προβάλλουν στην *CA1* περιοχή και το υπόθεμα [64]. Κρίνοντας από τα μορφολογικά χαρακτηριστικά, τα κύτταρα διακρίνονται σε εκείνα των οποίων οι άξονες παραμένουν εντός του ενδορρινικού φλοιού και σε εκείνα των οποίων οι άξονες προβάλλουν εκτός του ενδορρινικού φλοιού. Στην δεύτερη κατηγορία υπάρχει μία επιπλέον διάκριση στα τύπου I και τύπου II προβλητικά κύτταρα. Η απόκριση των κυττάρων τύπου I σε εκπολωτικούς παλμούς των δύο δευτερολέπτων συμβαίνει με υψηλής συχνότητας συρμούς δυναμικών ενεργείας, ακολουθούμενα από ένα μικρό μετα-υπερ-πολωτικό δυναμικό διάρκειας μισού με ένα δευτερόλεπτο. Επαναλαμβανόμενη, εκπολωτική συναπτική διέγερση του

πλάγιου ενδορρινικού (40Hz) προκαλεί ένα σύντομο συρμό δυναμικών ενεργείας (δύο έως τρία) ακολουθούμενο από ένα παρατεταμένο και ισχυρό, ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό. Τα κύτταρα τύπου II, στον εκπολωτικό παλμό των δύο δευτερολέπτων επιδεικνύουν ιδιαίτερη τάση για προσαρμογή (*accomodation*). Μετά την λήξη του εκπολωτικού ερεθίσματος, ακολουθεί μετα-υπερπολωτικό δυναμικό με μέγιστη τιμή  $-9.2\text{mV}$  και χρονική διάρκεια ενός περίπου δευτερολέπτου. Τα κύτταρα τύπου II, σε υψίσυχη διεγερση του πλάγιου ενδορρινικού φλοιού, δίνουν ένα ισχυρό μετά-υπερπολωτικό δυναμικό ενώ έχουν προηγηθεί δύο με τρία δυναμικά ενεργείας [66]. Κάνοντας μία συγκριτική αναφορά, τα κύτταρα της δεύτερης (II) στιβάδας του ενδορρινικού φλοιού, ανταποκρίνονται σε επαναληπτική, συναπτική διεγερση μεγαλύτερη των πέντε Hz, ενώ σε συχνότητες μικρότερες από αυτήν, παραμένουν σε κατάσταση ηρεμίας [65]. Η ίδια μελέτη δείχνει ότι η αντίστροφη κατάσταση ισχύει για τα κύτταρα της στιβάδας III του ενδορρινικού τα οποία αναστέλλουν την απόκριση τους κατά τη διάρκεια υψηλής συχνότητας εισόδου(μεγαλύτερης των 20 Hz. Συμπερασματικά, φαίνεται ότι σε περιόδους υψίσυχνης διεγερσης τα κύτταρα της στιβάδας III είναι λιγότερο πιθανόν να ενεργοποιηθούν. Δεδομένου ότι τα προαναφερθέντα κύτταρα, διανευρώνουν διάμεσους νευρώνες και κατά συνέπεια επιβάλλουν αναστολή τουλάχιστον στα CA1 πυραμιδικά κύτταρα, η αναστολή αυτή ανακόπτεται κατά τη διάρκεια υψηλής συχνότητας διεγερσης. Σε αντίθεση όμως, τα αστροκύτταρα της στιβάδας II (*stellate cells*) τα οποία προβάλλουν στην οδοντωτή έλικα και την CA3 περιοχή, είναι επιλεκτικότερα στις υψηλές συχνότητες. Αξίζει να αναφερθεί ότι τόσο τα κύτταρα τύπου I όσο και τα κύτταρα τύπου II στρατολογούν την GABA-εργική διαβίβαση στην ανασταλτική φάση της απόκρισής τους.

Μία πιθανή λειτουργική ικανότητα που αναδύεται από την παραπάνω περιγραφή ενδέχεται να σχετίζεται με την διευκόλυνση επαγωγής μακρόχρονης ενδυνάμωσης στον

ιπόκαμπο [65]. Η εντονή δραστηριότητα στην στιβάδα *SLM* της *CA1* περιοχής και η σύγχρονη παύση πυρός στην οδό *SC* έχειδειχθεί να σχετίζεται με συγκεκριμένες μνημονικές διαδικασίες, όπως έδειξαν πειράματα συμπεριφοράς με αυτοραδιογραφία σε πιθήκους [193] ή ενδέχεται να σχετίζεται με την αποτροπή συσχέτισης με άλλα εισερχόμενα ρεύματα πληροφορίας [203].

### 3.3 Η ηλεκτροφυσιολογική απόκριση της κροταφοαμμονικής οδού

Οι Colbert και Levy [26] ταυτοποίησαν ότι η κροταφοαμμονική οδός συμπεριλαμβάνει μονοσυναπτικές, γλουταματεργικές, διεγερτικές συνάψεις στην στιβάδα *SLM* της *CA1*. Γεγονός που είχε υποδειχθεί ήδη από τους Yeckel και Berger με *in vivo* πειράματα σε κουνέλια [213]. Ένα δεύτερο εύρημα αυτής της εργασίας είναι η εκτίμηση ότι δύο κύριες προσαγωγές οδοί προς την *CA1*, ονομαστικά οι παράπλευροι κλάδοι *Schaffer* και η κροταφοαμμονική οδός, ενεργοποιούν διακριτούς - ανεξάρτητους πληθυσμούς συνάψεων και παράγουν πληθυσμιακά διεγερτικά μετα-συναπτικά δυναμικά (*pEPSP*), χαρακτηριστικά για κάθε στιβάδα (*laminar profile*). Η ίδια μελέτη πρότεινε ότι ανασταλτικά δυναμικά συμβάλλουν επίσης στην είσοδο της κροταφοαμμονικής οδού προς την *CA1* περιοχή. Οι Empson και Heinemann απέδειξαν μέσω ενδοκυττάρων καταγραφών ότι η feedforward αναστολή, υποστηριζόμενη από *GABA<sub>A</sub>* και *GABA<sub>B</sub>* υποδοχείς, είναι η δεσπόζουσα συνισταμένη και μόνο υπό συνθήκες απομάκρυνσής της, γίνεται εμφανής η διεγερτική συνιστώσα [51]. Η διφασική απόκριση του μετασυναπτικού *CA1* πυραμιδικού νευρώνα μετά από ενεργοποίηση των *SLM* προσαγωγών παγιώθηκε με την μελέτη των Dvorak-Carbone και Schuman. Μεμονωμένες ενεργοποιήσεις των προσαγωγών προς το *SLM* παράγουν ένα μικρό διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό (*EPSP*) ακολουθούμενο από ένα ισχυρότερο και χρονικά παρατε-

ταμένο, ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (*IPSP*).

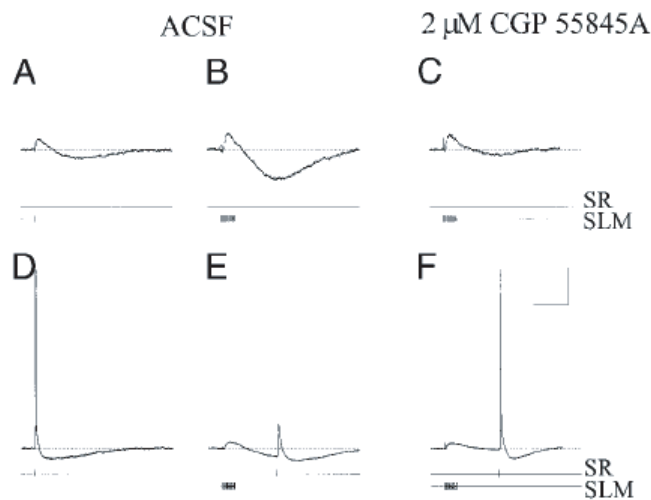
Επιπλέον, η παρατηρούμενη υπερπόλωση ενδυναμώνεται σε απόλυτο μέγεθος, όσο αυξάνει η συχνότητα ενεργοποίησης των *SLM* προσαγωγών, χαρακτηριστικό που δεν ισχύει για την διεγερτική φάση της ενεργοποίησης. Μία τέτοια απόκριση φέρεται να υποστηρίζεται από τους βήτα υποδοχείς του  $\gamma$ -αμινοβουτυρικού οξέος, *GABA<sub>B</sub>*, ανάλυτικότερα στην ενότητα 4.3.1. Η εκτίμηση της ικανότητας επαγωγής πλαστικότητας στην μελετούμενη οδό, είναι θεμελιώδους σημασίας προκειμένου να αποτιμηθεί η δυνατότητα συμβολής της σε μνημονικές ή μαθησιακές διαδικασίες. Οι Levy και συνεργάτες [111] έδειξαν ότι η κροταφοαμμονική οδός διαμορφώνει την πλαστικότητα των παράπλευρων κλάδων *Schaffer* ενώ προηγούμενη μελέτη ανέφερε την *in vitro* επαγωγή πλαστικότητας στην ίδια οδό, με την παρουσία ανταγωνιστή του υποδοχέα *GABA<sub>A</sub>* [27]. Την εξαρτωμένη από τους υποδοχείς *N*-μέθυλο-*D*-ασπαραγινικού οξέος (*NMDA*) επαγόμενη αποδυνάμωση (*LTD*) των συνάψεων της κροταφοαμμονικής οδού, ανέφεραν οι Remondes και Schuman [46]. Την αμφίδρομη ικανότητα των κροταφοαμμονικών-*CA1* συνάψεων να εκφράζουν μακρόχρονη ενδυνάμωση και αποδυνάμωση, αλλά και την ικανότητα της κροταφοαμμονικής οδού να διαμορφώνει την έξοδο του *CA1* κυττάρου ανάλογα με τον τύπο πλαστικότητας ο οποίος εγκαθιδρύεται στις κροταφοαμμονικές-*CA1* συνάψεις, έδειξαν οι Remondes και Schuman [163]. Διερευνώντας, τους μοριακούς μηχανισμούς οι οποίοι συνεισφέρουν στην μακροχρόνια πλαστικότητα των κροταφοαμμονικών-*CA1* συνάψεων, οι Remondes και Schuman λίγο αργότερα, διευκρινίζουν ότι η επαγωγή *LTP* στις κροταφοαμμονικών-*CA1* συνάψεις απαιτεί την ενεργοποίηση *NMDA* υποδοχέων και ασβεστοεξαρτώμενων διαύλων. Ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης ήταν ότι η προαναφερθείσα πλαστικότητα εξαρτάται από την αργή αναστολή που επάγει η ενεργοποίηση του υποδοχέα *GABA<sub>B</sub>* [164]. Ένα τέτοιο φαινόμενο όπως εξηγούν οι συγγραφείς, ενδέχεται να οφείλεται

στην αναστολή παραγωγής  $\gamma$ -αμινοβουτυρικού οξέος η οποία διεκπεραιώνεται από τους *GABAB* υποδοχείς.

### 3.3.1 Η κροταφοαμμονική είσοδος διαμορφώνει την έξοδο του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου

Η πρωτεύουσα διεγερτική είσοδος προς τα *CA1* πυραμιδικά κύτταρα προέρχεται από την ενεργοποίηση των παράπλευρων κλάδων *Schaffer*. Ωστόσο, το διεγερτικό αποτέλεσμα της ενεργοποίησης της οδού *SC* στην τελική απόκριση του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου, μπορεί να διαμορφωθεί από την ενεργοποίηση της κροταφοαμμονικής οδού ή διαφορετικά των συνάψεων στη στιβάδα *SLM*. Ειδικότερα, η υψίσυχη συναπτική διέγερση της στιβάδας *SLM*, είναι ικανή να εμποδίσει την εκπόλωση του πυραμιδικού νευρώνα, όπως αυτή προκαλείται από την ενεργοποίηση της *SC* οδού. Αυτό το φαινόμενο ονομάζεται "φραγή των δυναμικών ενεργείας" (*Spike Blocking*) και είναι εξαρτώμενο από την χρονική καθυστέρηση που παρεμβαίνει στη σύζευξη των δύο σημάτων [47].

Όταν η ενεργοποίηση των συνάψεων της κροταφοαμμονικής οδού προηγείται της ενεργοποίησης των συνάψεων της οδού *SC* περισσότερο από 200 ms, η πιθανότητα να εμφανισθούν δυναμικά ενεργείας μειώνεται. Η πιθανότητα φραγής των δυναμικών ενεργείας γίνεται μέγιστη για το χρονικό παράθυρο των 400 ms. Σύμφωνα με τους *Dvorak-Carbone* και *Schuman* το φαινόμενο αυτό έχει την ίδια χρονική εξέλιξη με αυτή της ενεργοποίησης των υποδοχέων *GABAB*. Στον αντίποδα της δυνατότητας φραγής των δυναμικών ενεργείας, βρίσκεται η διευκόλυνση της παραγωγής τους. Όταν ο σχετικός χρόνος ενεργοποίησης των συνάψεων στις στιβάδες *SR* και *SLM*, είναι σύντομος (20-80 ms), τότε ένα διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό προκλιθέν από την ενεργοποίηση της *SR* στιβάδας μόνο, μπορεί να εξελιχθεί σε δυναμικό ε-



Σχήμα 3.1: Επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση της στιβάδας SLM καταλήγει σε ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό μεσολαβούμενο από τον υποδοχέα  $GABA_B$  σε ένα CA1 πυραμιδικό νευρώνα όπως επίσης και σε φραγή των εισόδων από τις παράπλευρες κλάδους του *Schaffer*. (A) απόκριση σε μεμονωμένη διέγερση στη στιβάδα SLM. (B) διέγερση στη στιβάδα SLM με ριπές δίνει μεγαλύτερο ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό. (C) μείωση της αναστολής με την προσθήκη ανταγωνιστή του  $GABA_B$ . (D) Ισχυρή διέγερση της οδού *Schaffer* καταλήγει σε δυναμικό ενεργείας. (E) η ίδια διέγερση εφαρμόζεται 400 (*msec*) μετά την ενεργοποίηση της στιβάδας SLM και αποκόπτεται. (F) το δυναμικό ενεργείας επνέρχεται μετά την προσθήκη ανταγωνιστή του  $GABA_B$ . (αποκοπή και επικόλληση από την μελέτη των Dvorak-Carbone και Schuman, 1999)

νεργείας [163]. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η δυναμική του συστήματος όταν στις κροταφοαμμονικές-CA1 συνάψεις έχει επαχθεί LTP ή LTD. Η διαμόρφωση των κροταφοαμμονικών-CA1 συνάψεων ως αποτέλεσμα της πλαστικότητας, διαμορφώνει και την ικανότητα της οδού TA να ελέγχει την έξοδο ή και ακόμα την πλαστικότητα των SC-CA1 συνάψεων [163]. Ειδικότερα, μετά την επαγωγή LTP στην οδό TA, το μέγεθος της φραγής ή της ενίσχυσης της απόκρισης της SC οδού, αυξάνονται σημαντικά. Παράλληλα, η εγκαθίδρυση LTD, μειώνει σημαντικά τα προαναφερθέντα μεγέθη.



Ακόμα περισσότερο, μετά την επαγωγή LTP στις κροταφοαμμονικ'ες-CA1 συνάψεις, το μέγεθος της μείωσης του LTP στις SC-CA1 αυξήθηκε, όταν και οι δύο οδοί ήταν ενεργοποιημένες. Ανάλογα, μετά την επαγωγή LTD στην κροταφοαμμονική οδό, το μέγεθος της ελάττωσης στο LTP της SC οδού, μειώθηκε. Από τις παραπάνω περιγραφές γίνεται φανερό, ότι τόσο το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας όσο και η ελεγχόμενη πλαστικότητα στην SC-CA1 σύναψη, απαιτούν την διαμεσολάβηση διάμεσων ανασταλτικών νευρώνων [47], κεφάλαιο (4).

Η ανάδειξη της φυσιολογικής οργάνωσης και της ικανότητας διαβίβασης και επεξεργασίας σήματος του κροταφοαμμονικού-CA1 συστήματος, μπορεί να συνεισφέρει στην κατανόηση της ικανότητας και των συνθηκών αποθήκευσης πληροφορίας στο συναπτικό χώρο. Από τα παραπάνω υποδεικνύεται ότι η δράση της κροταφοαμμονικής οδού δεν περιορίζεται στο δενδριτικό διαμέρισμα στο οποίο προσπίπτει αλλά επηρεάζει κυτταρικούς μηχανισμούς στην επικράτεια του νευρώνα. Η ηλεκτροτονικά απομακρυσμένη, από το σώμα του νευρώνα, συναπτική είσοδος διαμορφώνει την τελική έξοδο του πυραμιδικού νευρώνα είτε επιστρατεύοντας ενδοκυττάριους μηχανισμούς (υποδοχέας *GABA<sub>B</sub>*) είτε μέσω εξωκυττάρων (διάμεσων νευρώνων) διαδικασιών.

## Κεφάλαιο 4

# Διάμεσοι νευρώνες στη στιβάδα *SLM* της *CA1* περιοχής

### 4.1 Εισαγωγή

Οι νευρώνες στον φλοιό μπορούν να διαχωριστούν στους πρωτεύοντες ή προβλητικούς νευρώνες (με πυραμιδοειδή σώματα) και στους τοπικούς διάμεσους νευρώνες. Ενώ η πρώτη ομάδα νευρώνων χρησιμοποιεί ως διεγερτικό νευροδιαβιβαστή το γλουταμινικό οξύ, οι διάμεσοι νευρώνες λειτουργούν κυρίως με το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (*GABA*), προκειμένου να επιφέρουν συννήχες αναστολής. Σε αντίθεση με τους προβλητικούς νευρώνες οι διάμεσοι εντοπίζονται σε όλες τις στιβάδες του φλοιού. Επιπλέον, διαχωρίζονται βάσει του σχήματος των συνδέσεων που εγκαθιδρύουν και των συμπληρωματικών νευροδιαβιβαστών που χρησιμοποιούν. Για παράδειγμα, οι άξονες των καλαθοφόρων (*basket cells*) καταλήγουν στη σωματική περιοχή των κυττάρων στόχων,

ενώ τα *chandelier cells* προβάλλουν τους άξονές τους επιλεκτικά στους άξονες των κυττάρων στόχων [92]. Οι διάμεσοι νευρώνες καταλαμβάνουν το 10-15 % του συνόλου των νευρώνων του εγκεφάλου. Πολλοί τύποι διάμεσων νευρώνων ταυτοποιούνται με εξειδικευμένους κυτταρικούς σηματοδότες και μπορεί να διεκπεραιώνουν διαφορετικές λειτουργίες κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης και της ενηλικίωσης [43].

Ο ρόλος των διάμεσων νευρώνων είναι ουσιαστικός ιδιαίτερα στη ρύθμιση πολύπλοκων αλληλεπιδράσεων μεταξύ των πρωτεύοντων νευρώνων. Τέτοιες αλληλεπιδράσεις συμπεριλαμβάνουν τις ταλαντώσεις πληθυσμού νευρώνων [100], τον συγχρονισμό νευρώνων και φλοιικών περιοχών κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων και ιδιαίτερα την επαγωγή πλαστικότητας. Οι διάμεσοι νευρώνες έχουν εξέχουσα λειτουργικότητα στην περιοχή του ιπποκάμπου, και εμπλέκονται με δυναμικό τρόπο στην επαγωγή πλαστικότητας [163], [164], [27].

Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει αναφορά στους διάμεσους νευρώνες του ιπποκάμπου και ειδικότερα της *CA1* περιοχής. Ακόμα περισσότερο, έμφαση θα δοθεί στους διάμεσους νευρώνες που σχετίζονται με το *SLM* πεδίο της *CA1* καθώς επίσης και στους GABA-εργικούς μετασυναπτικούς υποδοχείς του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα.

## 4.2 Διάμεσοι νευρώνες της *CA1*

Σε αντίθεση προς την ομοιομορφία των πυραμιδικών κυττάρων σε κάθε ένα από τα πεδία του ιπποκάμπου, διαφορετικοί τύποι διάμεσων νευρώνων καταγράφονται κατά μήκος της εγκάρσιας τομής του ιπποκάμπου.

### 4.2.1 Αξοαξονικοί διάμεσοι νευρώνες

Εστιάζοντας στην *CA1* περιοχή, ένας από τους βασικότερους διάμεσους νευρώνες είναι οι αξοαξονικοί, τα σώματα των οποίων εντοπίζονται στην στιβάδα των πυραμιδικών κυττάρων και ο άξονας τους συνάπτεται με τον άξονα των πυραμιδικών [89]. Οι δένδριτες τους κατανέμονται κατά μήκος όλων των στιβάδων, κατά συνέπεια είναι σε θέση να λαμβάνουν είσοδο από κάθε προσαγωγό οδό ακόμα και από την κροταφοαμμονική [56]. Η κινητική των ανασταλτικών μετασυναπτικών ρευμάτων (*Inhibitory Postsynaptic Currents, IPSC*) είναι ταχεία [121].

### 4.2.2 Καλαθιοφόροι διάμεσοι νευρώνες

Ένας δεύτερος διάμεσος νευρώνας ο οποίος εκτείνει το δενδριτικό του σύμπλεγμα μέχρι το *SLM* είναι τα καλαθιοφόρα κύτταρα. Αν και η συνδεσμολογία των παραπάνω νευρώνων είναι αρκετά ασαφής, ένα κοινό χαρακτηριστικό είναι ότι προβάλλουν τους άξονές τους στην περιοχή των πυραμιδικών σωμάτων. Είναι πολύ πιθανόν να λαμβάνουν διεγερτική είσοδο από τις παραπλευρες κλάδους *Schaffer*, από επανερχόμενες συνδέσεις *CA1* πυραμιδικών κυττάρων (από την στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων) ή ακόμα και από προσαγωγές ίνες του ενδορρινικού φλοιού [56]. Τα ανασταλτικά ρεύματα που υποστηρίζουν δεν εμφανίζουν προσαρμογή σε συνάρτηση με την συχνότητα, ενώ διάγουν περιόδους σιγής κατά τη διάρκεια παρατεταμένης διέγερσης.

### 4.2.3 O-LM διάμεσος νευρώνας

Ένας διάμεσος νευρώνας ο οποίος διακρίνεται σε σχέση με τους δύο προαναφερόμενους, είναι ο (*O-LM*). Το διακριτικό χαρακτηριστικό του, όπως περιγράφηκε από τους *Ramon y Cajal* (1893) και *Lorente de Nó* (1934) είναι ότι εκτείνουν και περιορίζουν τον αξονικό κορμό τους στην στιβάδα *SLM* ενώ το δενδριτικό σύμπλεγμα εντοπίζεται

στη στιβάδα των πολύμορφων κυττάρων [56], αναφερόμενοι πάντα στην *CA1* περιοχή. Μετασυναπτικοί στόχοι των O-LM νευρώνων εντοπίζονται στο στέλεχος ή στην άκανθα (*spine*) των δενδριτών της *SLM* [121]. Ειδικότερα, οι GABA-εργικές συνάψεις των O-LM νευρώνων φέρονται ως ρυθμιστές των διεγερτικών μετασυναπτικών δυναμικών των πυραμιδικών κυττάρων [120]. Από την παραπάνω περιγραφή του O-LM νευρώνα, φαίνεται ότι μπορεί να συνεισφέρει σε κάποιον μηχανισμό ο οποίος θα διαμόρφωνε την απόκριση του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου σε σχέση με την ενεργοποίηση της TA οδού. Ωστόσο, δεν υπάρχουν ηλεκτροφυσιολογικά ευρήματα τα οποία να είναι ενδεικτικά για την εγκαθίδρυση αξο-αξονικών συνάψεων με τους άξονες των πυραμιδικών νευρώνων της τρίτης στιβάδας του ενδορρινικού φλοιού.

#### 4.2.4 Διάμεσοι νευρώνες της βοθριώδους - μοριώδους στιβάδας

Διάμεσοι νευρώνες οι οποίοι διατρέχουν ισχυρή πιθανότητα να είναι αποδέκτες εισόδου από την κροταφοαμμονική όδο, είναι οι διάμεσοι νευρώνες της βοθριώδους-μοριώδους στιβάδας της *CA1* περιοχής (*SLM interneurons*). Παρουσιάζουν μορφολογία τυπικών αστεροειδών κυττάρων (*stellate cells*). Το δενδριτικό τους σύμπλεγμα κατανέμεται οριζόντια στο *SLM*, ενώ ο άξονάς τους εκφύεται από το σώμα ή έναν βασικό δενδρίτη και εντοπίζεται στο *SLM* ή στο *SR* [56],[6]. Για την φυσιολογία των LM νευρώνων οι Bertrand και Lacaille (2001) αναφέρουν ότι μεμονωμένα δυναμικά ενεργείας στους LM προκάλεσαν μοναδιαία ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά (*uIPSP*) στο μετασυναπτικό κύτταρο, τα οποία ανακόπτονταν με την χορήγηση ανταγωνιστή του *GABA<sub>A</sub>* ιοντοτρόπου υποδοχέα. Ωστόσο, στην ίδια μελέτη δεν παρατηρήθηκαν ανασταλτικά μετασυναπτικά ρεύματα προκαλούμενα από τον μεταβολοτρόπο υποδοχέα *GABA<sub>B</sub>*, έπειτα από επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση μεμονωμένων LM νευρώνων. Οι συγγραφείς ωστόσο υποθέτουν ότι η στρατολόγηση ανασταλτικών μετασυναπτικών

ρευμάτων από τα μετασυναπτικά πυραμιδικά κύτταρα, δια μέσου  $GABA_B$  υποδοχέων, ενδέχεται να απαιτεί την σύγχρονη ενεργοποίηση πολλαπλών προσυναπτικών  $GABA$ -εργικών ινών [6].

#### 4.2.5 Διάμεσοι νευρώνες νευρογλοιακού τύπου, NG

Η πρόσφατη μελέτη των Price και συνεργατών έριξε φως στο θέμα της πηγής από την οποία προέρχεται η ισχυρή και διαρκής ανασταλτική συνιστώσα της απόκρισης του  $CA1$  πυραμιδικού κυττάρου μετά από ενεργοποίηση της κροταφοαμμονικής οδού. Οι συγγραφείς παρέχουν ισχυρές ενδείξεις για τον τύπο των  $GABA$ -εργικών νευρώνων που μεσολαβούν για το προαναφερθέν υπερπολωτικό δυναμικό. Οι νευρώνες αυτοί δέχονται άμεση, διεγερτική είσοδο από την τρίτη στιβάδα του ενδορρινικού φλοιού. Οι νευρογλοιακού τύπου (*neurogliaform*,  $NG$ ) διάμεσοι νευρώνες διαθέτουν βραχείς ακτινωτούς δενδρίτες οι οποίοι περιβάλλουν το κυτταρικό σώμα και εντοπίζονται στο  $SLM$  και συχνά εισχωρούν στην μοριώδη στιβάδα της οδοντωτής έλικας. Ο άξονάς τους παραμένει στο  $SLM$  ενώ διατρέχει μεγάλες αποστάσεις κατά μήκος της στιβάδας [157]. Οι συγγραφείς καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι η ενεργοποίηση της άμεσης διατιτραίνουσας οδού, ή διαφορετικά της οδού  $TA$ , διεγείρει τους  $NG$  νευρώνες. Επιπλέον, γνωρίζοντας από *in vivo* πειράματα ότι το κύκλωμα του ιπποκάμπου-ενδορρινικού φλοιού ενεργοποιείται στις *theta* και *gamma* συχνότητες [24], δοκίμασαν διεγερτικό συναπτικό πρωτόκολλο (ευαίσθητο στο  $DNQX$ ) σε υψηλές συχνότητες (40 Hz). Τα ευρήματα αποκάλυψαν εξάρτηση από τη συχνότητα της διέγερσης. Τα διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά εξέφραζαν μία μορφή βραχυπρόθεσμης πλαστικότητας, η οποία κατέληγε στην αποδύναμωση των ρευμάτων, προοδευτικά με το χρόνο. Επιπρόσθετα, οι νευρώνες σχηματίζουν μεταξύ τους ένα νευρωνικό δίκτυο, η σύζευξη του οποίου λαμβάνει χώρα μέσω των  $GABA_A$  και  $GABA_B$  υποδοχέων. Σταχυολογώντας τα παραπάνω δεδομένα, προκύπτει ότι η επίτευξη του διαρκούς και ισχυρού υπερ-

πολωτικού δυναμικού που παρατηρείται στο δυναμικό του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου μετά από ενεργοποίηση της κροταφοαμμωνικής οδού [51], [47], είναι πιθανότερο να προκαλείται από ένα δίκτυο διάμεσων νευρώνων του *SLM*. Ο τρόπος δράσης είναι δια μέσου σύγχρονης απελευθέρωσης του διαβιβαστή GABA, ώστε η διάχυσή του προσυναπτικά να προκαλεί την ενεργοποίηση των υποδοχέων *GABAB* στο μετασυναπτικό *CA1* πυραμιδικό κύτταρο [157], [173]. Ένα τέτοιο δίκτυο δύναται να ασκεί έλεγχο επί των φλοιικών εισόδων στον ιππόκαμπο και στην *CA1* περιοχή.

### 4.3 Ο υποδοχέας GABA<sub>b</sub> και η αναστολή των ακραίων δενδριτών

Η παρουσία ανασταλτικών συνδέσεων σε δενδριτικές δεσμίδες, απομακρυσμένες από το κυτταρικό σώμα, επιφέρει αποτελέσματα διαφορετικά από εκείνα των ανασταλτικών συνδέσεων στο κυτταρικό σώμα και την αξονική περιοχή. Η διαφορετικότητα έγγειται στο γεγονός ότι στην πρώτη περίπτωση, η αναστολή διεκπεραιώνεται πριν την ολοκλήρωση του σήματος (*pre-integration inhibition*) [186]. Παράλληλα, είναι τοπικά εντοπισμένη και επηρεάζει τις κατά τόπους συναπτικές εισόδους. Κατά αντιπαράθεση, η σωματική και αξονική αναστολή, επιδρά στο ήδη ολοκληρωμένο σήμα (*post-integration inhibition*) [186]. Ένα παράπλευρο πλεονέκτημα από τον καταμερισμό αναστολής είναι η ενίσχυση της υπολογιστικής δύναμης σε επίπεδο ενός και μόνο μεμονωμένου νευρώνα [132], [104]. Η σύγχρονη ανταποκρισιμότητα σε πολλαπλά ερεθίσματα ή η διακριτικότητα ανάμεσα σε παρόμοια ερεθίσματα, γίνονται εφικτές σε ένα τεχνητό νευρωνικό δίκτυο μέσω της προ-ολοκληρωτικής αναστολής [186].

Ενδεικτική είναι η μελέτη των Miles και συνεργατών [137] κατά την οποία τα εκκινούμενα από σωματικά ανασταλτικά κύτταρα, ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά,

κατέστειλαν την κατ' επανάληψη γένεση νατριο-εξαρτώμενων δυναμικών ενεργείας. Ανάλογα, τα δενδριτικά ανασταλτικά μετασυναπτικά δυναμικά, κατέστειλαν τα ασβεστο-εξαρτώμενα δυναμικά ενεργείας στους δενδρίτες της CA3 περιοχής. Οι συγγραφείς υποθέτουν ότι ο λειτουργικός διαχωρισμός των ανασταλτικών προσυναπτικών νευρώνων κάνει εφικτό τον έλεγχο τόσο της εξόδου των πυραμιδικών κυττάρων όσο και της δενδριτικής ηλεκτρογένεσης.

Μία ανάλογη λειτουργία διαφάνηκε ότι υποστηρίζεται από το μικροκύκλωμα των διαμέσων νευρώνων ιδιαίτερα στη στιβάδα, *SLM* της CA1 περιοχής (παράγραφος 4.2). Την συμμετοχή των ανασταλτικών νευρώνων στην αποτροπή σύζευξης εισόδων από διαφορετικές φλοιικές στιβάδες υποστηρίζει η μελέτη των Larkum και συνεργατών η οποία αφορούσε πυραμιδικά κύτταρα από την V στιβάδα του νεοφλοιού [106]. Η ανεπαρκής αναστολή πιστεύεται ότι έχει πρωτεύοντα ρόλο στην επιληψία χροταφικού λοβού (*temporal lobe epilepsy, TLE*). Σε πειραματικά επαγόμενη επιληψία, η GABA-εργική αναστολή ήταν αυξημένη στην σωματική περιοχή αλλά μειωμένη στους δενδρίτες των πυραμιδικών κυττάρων [31]. Η ανεπάρκεια της δενδριτικής αναστολής μπορούσε να μειώσει το κατώφλι για την έναρξη κρίσης, ενώ η ενισχυμένη σωματική αναστολή μπορούσε να την αποτρέψει.

Από τα παραπάνω γίνεται σαφές ότι η υποστήριξη των πυραμιδικών κυττάρων από τους διαμέσους νευρώνες είναι θεμελιώδους σημασίας. Η τοπολογία των διαμέσων νευρώνων παρέχει στο χώρο μια επιμέρους μικροαρχιτεκτονική συμπληρωματική στην κυτταροαρχιτεκτονική και στον διαχωρισμό του φλοιού (νεοφλοιού και αλλοφλοιού) σε στιβάδες. Σε ένα τέτοιο περιβάλλον ο δενδριτικός θύσανος των πυραμιδικών κυττάρων, δεν είναι ένα νευρωνικό εξάρτημα αλλά ένας πολυπύρηνος χωρικός επεξεργαστής που συντονίζει τη λήψη αποφάσεων (όλον ή ουδέν).



Η ανασταλτική κατά τόπους εξειδίκευση, υποστηρίζεται από την μετασυναπτική τοπική οργάνωση των GABA-εργικών υποδοχέων του μετασυναπτικού κυττάρου στόχου. Στον ιππόκαμπο η δράση του νευροδιαβιβαστή GABA διαμεσολαβείται από δύο τύπους υποδοχέων. Η ενεργοποίηση των  $GABA_A$  υποδοχέων πυροδοτεί την ταχεία υπερπόλωση εξαιτίας της εισροής ιόντων χλωρίου ( $Cl^-$ ). Η επαγόμενη μετασυναπτική αγωγιμότητα έχει ταχύτερη ενεργοποίηση (ενός δευτερολέπτου) και απενεργοποιείται εντός 10-20 (ms) [101]. Εν αντιθέση, αργά αποτελέσματα έχει η ενεργοποίηση των συζευγμένων με  $G$ -πρωτεΐνες  $GABA_B$  υποδοχέων [6]. Σε μετασυναπτικό επίπεδο ενεργοποιεί διαύλους καλίου ( $K^+$ ) ενώ σε προσυναπτικό ανακόπτει τα ρεύματα ασβεστίου ( $Ca^{2+}$ ) [42].

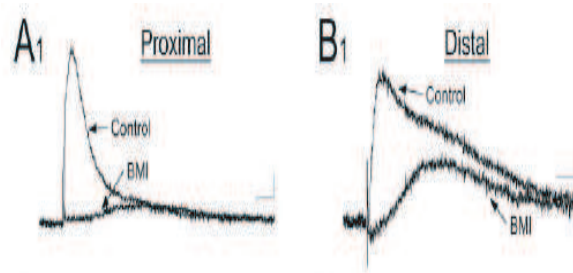
Εστιάζοντας στον μεμονωμένο  $CA1$  νευρώνα, η μορφολογική μελέτη των Megias και συνεργατών εκτιμά ότι το ποσοστό των ανασταλτικών συνάψεων (δηλαδή των θετικών για GABA τερματικών) επί του συνόλου των συνάψεων στους λεπτούς δενδρίτες της ακτινωτής στιβάδας είναι περίπου 3% ενώ το ποσοστό φτάνει το 16% στην βοθριώδη - μοριώδη στιβάδα [129]. Συστηματικές μελέτες συναπτικής διέγερσης κατά στιβάδα, στον ίδιο  $CA1$  νευρώνα, αποκάλυψαν ότι το ανασταλτικό μετασυναπτικό ρεύμα το οποίο υποστηρίζεται από τους  $GABA_B$  υποδοχείς είναι σημαντικά ενισχυμένο στους απομακρυσμένους δενδρίτες (συναπτική διέγερση σε απόσταση 250  $\mu m$  από το σώμα και καταγραφή δυναμικού στο σώμα) [211]. Η απόκριση των  $GABA_B$  υποδοχέων στους εγγύς δενδρίτες επισκιάζεται (*shunted*) από το ρεύμα των  $GABA_A$  υποδοχέων

$$\frac{I_{GABAa}}{I_{GABAb}} \simeq 7.5$$

Ωστόσο, η αναλογία ανασταλτικών ρευμάτων στους απομακρυσμένους δενδρίτες διαμορφώνεται ως εξής:

$$\frac{I_{GABAa}}{I_{GABAb}} \simeq 2$$

όπου  $I_{GABAa}$  και  $I_{GABAb}$  είναι οι τιμές των ρευμάτων στη μέγιστη απόκρισή τους. Έχοντας δώσει ένα στίγμα της κατανομής των ανασταλτικών, gaba-εργικών συνάψεων



Σχήμα 4.1: Η συναπτική απόκριση στον  $GABA$  νευροδιαβιβαστή περιέχει δύο συνιστώσες. Μία ταχεία απόκριση μεσολαβούμενη από τον  $GABA_A$  υποδοχέα και μία πιο αργή από τον  $GABA_B$  υποδοχέα. Φραγή της  $GABA_A$  συνιστώσας αποκαλύπτει ένα ρεύμα μικρής έντασης  $GABA_B$ , όταν η διέγερση λαμβάνει χώρα σε μέσους δενδρίτες ενώ πολλαπλασιάζεται όταν η διέγερση λάβει χώρα σε πιο απόμακρους δενδρίτες, βαθμονόμηση  $10pA$ ,  $40ms$ , η εικόνα προσαρτήθηκε από την μελέτη των Wu και συνεργατών, [211]

κατά μήκος του  $CA1$  πυραμιδικού, έμφαση θα δοθεί στη φυσιολογία και την περιγραφή της κινητικής του  $GABA_B$  ρεύματος.

### 4.3.1 Χαρακτηρισμός των συναπτικών $GABA_B$ αποκρίσεων

Το δυναμικό αναστροφής του  $GABA_B$  ρεύματος όπως προβλέπεται και από την εξίσωση  $Nernst$  είναι περίπου  $-97 mV$ . Η χρονική εξέλιξη του ρεύματος, μπορεί να περιγραφεί από μία τετάρτου βαθμού εκθετική συνάρτηση, ενώ η απενεργοποίηση από μία διπλή εκθετική [145]<sup>1</sup>. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η χρονική σταθερά ενεργοποίησης του

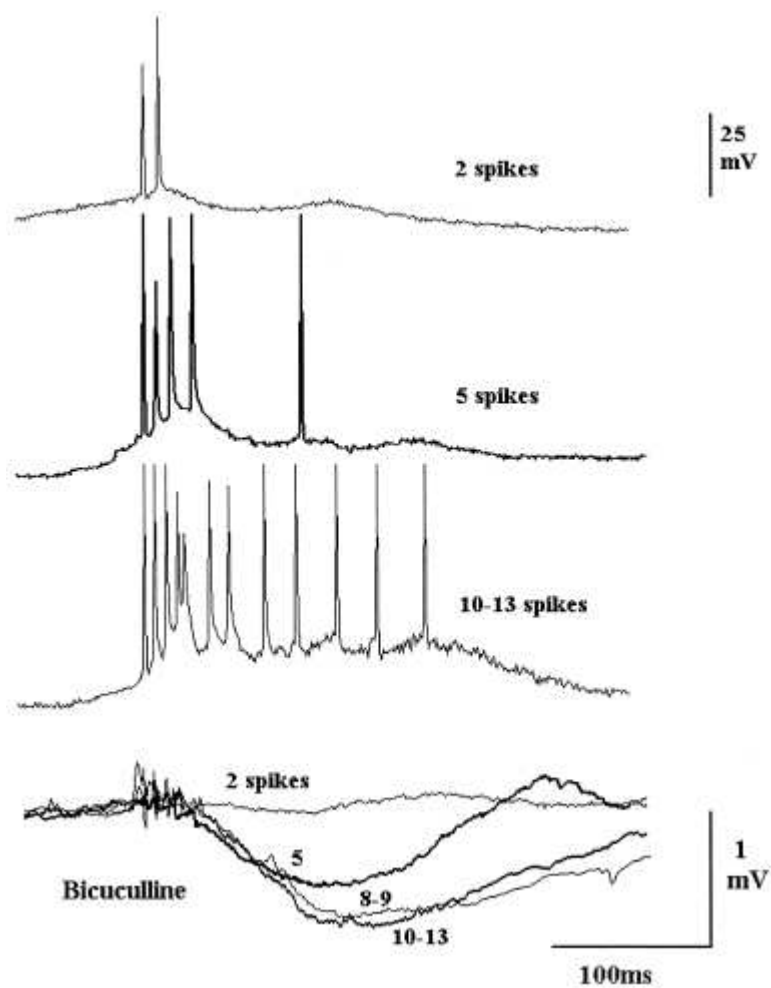
<sup>1</sup>

$$I(t) = 11.3 * [1 - \exp(-t/38.1)]^4 [10.2 * \exp(-t/122) + 1.1 * \exp(-t/587)]$$

μελετούμενου ρεύματος,  $\tau_m = 45.2$  ms ενώ οι χρονικές σταθερές απενεργοποίησης είναι  $\tau_{h_1} = 110.2$  ms  $\tau_{h_2} = 516.2$  ms [145]. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι το συναπτικό ρεύμα του  $GABA_B$  υφίσταται αποδυνάμωση όταν δέχεται διπλούς, ετεροχρονισμένους παλμούς (*paired-pulse*) ως αποτέλεσμα προσυναπτικών αναπροσαρμογών (ελαττωμένη απελευθέρωση νευροδιαβιβαστή, υπερπόλωση προσυναπτικών απολήξεων).

Οι Thomson και Destexhe, με διπλές ενδοκυττάρειες καταγραφές από *CA1* νευρώνες και καλαθιοφόρα διάμεσα κύτταρα, αποκάλυψαν την εξάρτηση του συγκερασμένου  $GABA_{A/B}$  ανασταλτικού δυναμικού και της αργής συνιστώσας του, από τον αριθμό των δυναμικών ενεργείας με τον οποίο εκपुरσοχροτεί ο προσυναπτικός ανασταλτικός νευρώνας [197].

Ειδικότερα, ο αριθμός των δυναμικών ενεργείας και του ανασταλτικού μετασυναπτικού  $GABA_B$  προκαλούμενου δυναμικού, προσεγγίζεται με μία σιγμοειδή συνάρτηση. Στις φυσιολογικές ιδιότητες του υποδοχέα  $GABA_B$  προστίθεται η μείωση του μετασυναπτικού δυναμικού του μετά από παρατεταμένη και επαναλαμβανόμενη διέγερση [47]. Επαναληπτική διέγερση του *SLM* με ριπές μείωνει προοδευτικά και κατά απόλυτη τιμή το ύψος του μετασυναπτικού δυναμικού. Ένας τέτοιος φαινότυπος περιγράφεται γενικότερα με τον όρο απευαισθητοποίηση (*desensitization*). Η απευαισθητοποίηση είναι χαρακτηριστικό των συστημάτων τα οποία χρησιμοποιούν δεύτερους αγγελιαφόρους, όπως τις G πρωτεΐνες στην περίπτωση του  $GABA_B$  υποδοχέα. Ορίζεται ως την προοδευτική απενεργοποίηση του υποδοχέα μετά από παρατεταμένη παρουσία του νευροδιαβιβαστή [92] και μπορεί να επιτευχθεί μέσω προσυναπτικών  $GABA_B$  υποδοχέων οι οποίοι αναστέλουν την εκ νέου απελευθέρωση GABA νευροδιαβιβαστή [199]. Επίσης η αναστολή της επαναπρόσληψης του GABA νευροδιαβιβαστή ενισχύει και την προσυναπτική δράση του, και το μετασυναπτικό  $GABA_B$  ρεύμα [82].



Σχήμα 4.2: Το αργό  $GABA_{A/B}$  ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό δείχνει εξάρτηση από από το πλήθος των προσυναπτικών δυναμικών ενεργείας. Μέγιστη απόκριση για 8-9 δυναμικά ενεργείας. Περισσότερα δυναμικά ενεργείας (10-13) προκαλούν παρατεταμένα ανασταλτικά δυναμικά τα οποία διαρκούν και μετά το τέλος της διέγερσης, (αποκοπή από την μελέτη των Thomson, Destexhe, 1999, [197]).

Η εμφάνιση των  $GABA_B$ -εργικών ανασταλτικών ρευμάτων φαίνεται να απαιτεί ισχυρή διέγερση [45]. Υπάρχουσες θεωρίες υποστηρίζουν ότι η ενεργοποίηση προσυναπ-

τικών και μετασυναπτικών υποδοχέων εξαρτάται από τη διάχυση του GABA από τις ανασταλτικές συνάψεις (*spillover hypothesis*) [82], [173] η οποία προκαλείται από την έντονη διέγερση των διάμεσων νευρώνων. Η υπόθεση των G-πρωτεϊνών προτείνεται για τη μη-γραμμική ενεργοποίηση των  $GABA_B$  υποδοχέων [40].

# Κεφάλαιο 5

## Προσεγγίσεις και Μέθοδοι

### 5.1 Εισαγωγή

Σε αυτό το κεφάλαιο θα γίνει αναφορά στην θεωρητική προσέγγιση η οποία επιστρατεύεται για την υλοποίηση της μαθηματικής και στη συνέχεια υπολογιστικής αναπαράστασης ενός νευρώνα. Θα διατυπωθούν οι βασικές βιοφυσικές ιδιότητες και μηχανισμοί του και θα γίνει αναφορά στην μαθηματική προσέγγιση και αναπαράσταση αυτών. Στη συνέχεια θα περιγραφεί η μέθοδος μοντελοποίησης του μεμονωμένου *CA1* νευρώνα και το μοντέλο του *CA1* νευρώνα. Εκτενής αναφορά θα γίνει στους βιοφυσικούς περιορισμούς και στον τρόπο με τον οποίο ενσωματώθηκαν στην προσομοίωση.

#### 5.1.1 Ηλεκτρικές ιδιότητες των νευρώνων

**Η κυτταρική μεμβράνη ως πυκνωτής** Η κυτταρική μεμβράνη είναι μία λιπιδική διπλοστιβάδα πάχους 3-4 nm, η οποία είναι μη διαπερατή για σχεδόν όλα τα φορτισμένα μόρια. Η ιδιότητα αυτή έχει χαρακτήρα μονωτή και προσδίδει στην μεμβράνη χαρακτηριστικά πυκνωτή αφού ένα λεπτό νέφος θετικών και αρνητικών ιόντων περιβάλλει την εσωτερική και εξωτερική πλευρά της κυτταρικής μεμβράνης [92], [35].

**Δίαυλοι ιόντων:** αντιστάτες και ηλεκτροκινητήρια δύναμη Εμβυθισμένοι στην κυτταρική μεμβράνη βρίσκονται οι διάυλοι ιόντων. Η ηλεκτρική αγωγιμότητα της μεμβράνης χωρίς τους διαύλους είναι περίπου 1 pS. Ωστόσο, η αγωγιμότητα της μεμβράνης σε κατάσταση ηρεμίας φτάνει τα 40 nS, δηλαδή 40.000 φορές μεγαλύτερη. Κατά συνέπεια ένας διάυλος ιόντων μπορεί να θεωρηθεί ως ένας αγωγός ή αντιστάτης. Επιπλέον, επειδή εκτέρωθεν του διαύλου δημιουργείται διαφορά ηλεκτρικού δυναμικού, ο διάυλος καθίσταται πηγή ηλεκτρικού δυναμικού ή διαφορετικά **ηλεκτροκινητήρια δύναμη** [92]. Η αγωγιμότητα της μεμβράνης εξαρτάται από την πυκνότητα και τον τύπο των τύπο των ιοντικών διαύλων.

**Επιλεκτικότητα διαύλων** Αρκετοί διαύλοι είναι διαπερατοί σε ένα μόνο τύπο ιόντων. Η ικανότητα των διαύλων να άγουν ιόντα δια μέσου της κυτταρικής μεμβράνης, διαμορφώνεται και εξαρτάται κατά περίπτωση από το δυναμικό της μεμβράνης, την ενδοκυττάρια συγκέντρωση διάφορων αγγελιαφόρων, ή την εξωκυττάρια συγκέντρωση νευροδιαβιβαστών [35].

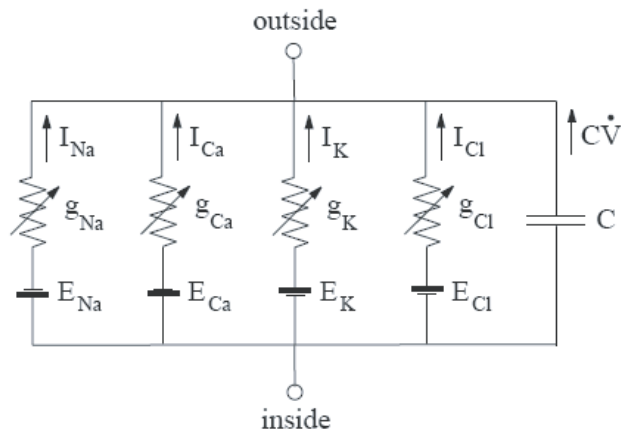
**Αντλίες ιόντων** Η μεμβράνη είναι επίσης φορέας αντλιών οι οποίες διατηρούν την διαφορά συγκέντρωσης ιόντων εκατέρωθεν της μεμβράνης *σιτε*ΔαψανΑββοττ. Η αντλία καταναλώνει ενέργεια η οποία προέρχεται από την υδρόλυση ATP [92].

**Δυναμικό μεμβράνης** Εξ' ορισμού το δυναμικό της μεμβράνης στον εξωκυττάρια χώρο του νευρώνα είναι μηδέν. Όταν ένας νευρώνας είναι ανενεργός, το δυναμικό εντός της κυτταρικής μεμβράνης είναι αρνητικό. Στο δυναμικό αυτό, κατά το οποίο η εισροή και η εκκροή ιόντων είναι ίσου μέτρου και αντίθετης φοράς, ορίζεται ένα σημείο ισορροπίας, γνωστό ως δυναμικό ηρεμίας. Το δυναμικό αυτό μεταβάλλεται με την αποσταθεροποίηση της ροής ιόντων. Υπό κανονικές συνθήκες το δυναμικό μεμβράνης ενός νευρώνα κυμαίνεται από -90 ως +50 mV.

**Η μεμβράνη ως ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα** Από τα παραπάνω φαίνεται ότι μπορούν με βέλτιστο τρόπο να συσχετιστούν οι φυσικές ιδιότητες της μεμβράνης

με τις ηλεκτρικές της ιδιότητες. Κατά συνέπεια ένα κομμάτι της κυτταρικής μεμβράνης μπορεί να αναπαρασταθεί με το ισοδύναμο ηλεκτρικό κύκλωμα όπως αυτό φαίνεται στο σχήμα (5.1).

Σύμφωνα με τον νόμο του *Kirchhoff*, το συνολικό ρεύμα το οποίο διέρχεται από ένα



Σχήμα 5.1: Ένα κομμάτι μεμβράνης αναπαριστάται με ένα ηλεκτρικό κύκλωμα, (αποκοπή από το βιβλίο του E.M. Izhikevich, 2004, [84])

μικρό κομμάτι της μεμβράνης, ισούται με το άθροισμα του ρεύματος του πυκνωτή και όλων των υπόλοιπων ιοντικών ρευμάτων.

$$I = C \frac{dV}{dt} + I_{Na} + I_{Ca} + I_K + I_{Cl}, \quad (5.1)$$

όπου  $C \approx 1.0 \mu\text{F}/\text{cm}^2$ ,  $I_{Na}$  το ρεύμα νατρίου,  $I_{Ca}$  το ρεύμα ασβεστίου,  $I_K$  το ρεύμα καλίου, και  $I_{Cl}$  το ρεύμα χλωρίου.

Διαφορετικά,

$$C \frac{dV}{dt} = I - g_{Na}(V - E_{Na}) - g_{Ca}(V - E_{Ca}) - g_K(V - E_K) - g_{Cl}(V - E_{Cl}) \quad (5.2)$$

όπου  $E_{Na}$ ,  $E_{Ca}$ ,  $E_K$ ,  $E_{Cl}$ , τα δυναμικά ισορροπίας του νατρίου, ασβεστίου, καλίου, και χλωρίου αντίστοιχα και  $V$  το δυναμικό της μεμβράνης. Ισχύει η σχέση

$$E_K < E_{Cl} < V < E_{Na} < E_{Ca}, \quad (5.3)$$



κατά συνέπεια τα ρεύματα  $I_{Na}$ ,  $I_{Ca} < 0$  είναι εισερχόμενα ενώ τα  $I_K$ ,  $I_{Cl} > 0$  είναι εξερχόμενα. Τα εισερχόμενα ρεύματα αυξάνουν το δυναμικό της μεμβράνης, (*depolarization*), ενώ τα εξερχόμενα το μειώνουν (*hyperpolarization*) [85].

### 5.1.2 Cable Theory

Μία κατηγορία μοντέλων τα οποία περιγράφουν το δυναμικό της μεμβράνης ενός νευρώνα με μία και μόνο μεταβλητή  $V$  ονομάζονται "μοντέλα μίας διαμέρισης" (*single-compartment model*) [35]. Για αυτά τα μοντέλα η εξίσωση που περιγράφει το δυναμικό της μεμβράνης είναι η παρακάτω:

$$C_m \frac{dV}{dt} = \frac{dQ}{dt} \quad (5.4)$$

Η εξίσωση ορίζει ότι ο ρυθμός μεταβολής του δυναμικού της μεμβράνης είναι ανάλογος με τον ρυθμό συσσώρευσης φορτίων στο εσωτερικό του κυττάρου ή διαφορετικά με το συνολικό ρεύμα που εισρέει στο κύτταρο. Τέτοια ρεύματα είναι τα συναπτικά και τα ρεύματα που άγουν οι διάυλοι, όπως επίσης και το ρεύμα των ηλεκτροδίων κατά τη διάρκεια ενός πειράματος. Η εξίσωση (5.4) μπορεί να γραφεί ως εξής:

$$c_m \frac{dV}{dt} = -i_m + \frac{I_e}{A} \quad (5.5)$$

όπου  $i_m$  είναι το ρεύμα που διαρρέει την μεμβράνη ανά μονάδα επιφάνειας και  $\frac{I_e}{A}$  είναι το ρεύμα του ηλεκτροδίου ανά μονάδα επιφάνειας [35]. Ωστόσο σε έναν πραγματικό νευρώνα το δυναμικό μεμβράνης μεταβάλλεται κατά μήκος της επιφάνειάς του. Τα ηλεκτρικά σήματα υφίστανται εξασθένηση και υπόκεινται σε χρονικές καθυστερήσεις όταν διατρέχουν δομές οι οποίες ομοιάζουν με καλώδια, όπως οι δενδρίτες ή ο άξονας των νευρικών κυττάρων. Για αυτό το λόγο ο μαθηματικός φορμαλισμός - ανάλυση που αφορά στη διάδοση σήματος, εντός των νευρώνων, λέγεται *cable theory* [161]. Το δυναμικό της μεμβράνης σε ένα νευρικό 'καλώδιο', εκφράζεται τώρα σαν

συνάρτηση του μήκους του καλωδίου  $x$  και του χρόνου  $t$  [78]:

$$\frac{\partial V}{\partial t} + I(V, t) = \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} \quad (5.6)$$

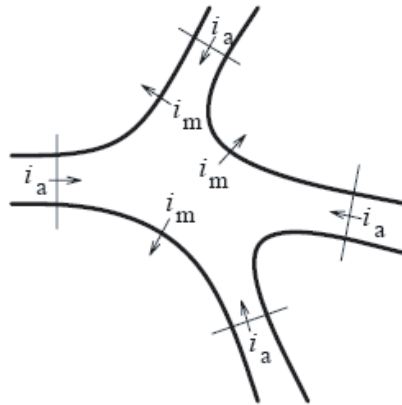
Η παραπάνω εξίσωση (*cable equation*) επιλύεται αναλυτικά σε απλές περιπτώσεις. Όταν συμπεριλαμβάνονται περίπλοκες αγωγιμότητες, τότε η επίλυσή της επιτυγχάνεται μόνο αριθμητικά.

### 5.1.3 Η μέθοδος της πολυδιαμέρισης μεμονωμένων νευρώνων

Η αριθμητική επίλυση της εξίσωσης (5.6) στην περίπτωση εισαγωγής περίπλοκων αγωγιμοτήτων, επιτυγχάνεται υπό την προϋπόθεση διαμερισμού του νευρώνα σε ένα σύνολο συνδεδεμένων στοιχείων [78]. Η προσέγγιση αυτή είναι γνωστή ως η *προσέγγιση της διαμερισματοποίησης*. Σε αυτή την περίπτωση, αντί να επιλύεται η συνεχής, γραμμική ή μη, μερική διαφορική εξίσωση, διακριτοποιείται σε ένα σύστημα συνήθων διαφορικών εξισώσεων. Κάθε συνήθης αντιστοιχείται σε μία διαμέριση του νευρώνα [102].

$$c_j \frac{dv_j}{dt} + i_{ion_j} = \sum_k \frac{v_k - v_j}{r_{jk}} \quad (5.7)$$

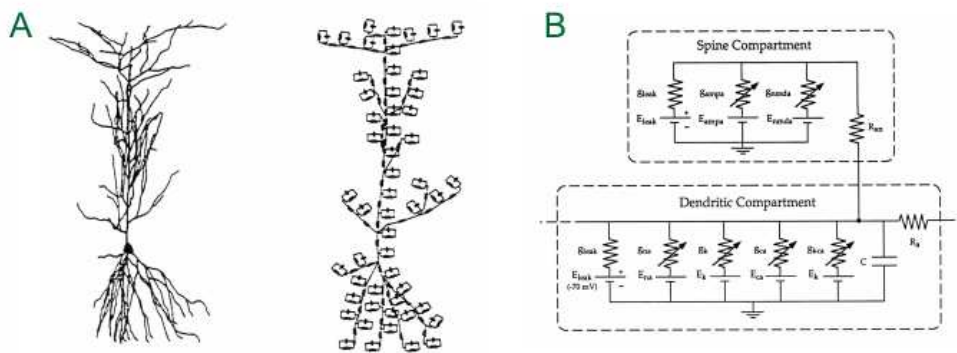
Η εξίσωση (5.7) υποδεικνύει ότι το διαμεμβρανικό ρεύμα το οποίο εγκαταλείπει την διαμέριση  $j$ , ισούται με το αξονικό ρεύμα που εισέρχεται σε αυτή τη διαμέριση από κάθε πηγή. Η εξίσωση (5.7) περιλαμβάνει δύο προσεγγίσεις: η πρώτη είναι ότι το αξονικό ρεύμα ορίζεται με όρους της πτώσης του δυναμικού μεταξύ των κέντρων γειτονικών διαμερίσεων. Η δεύτερη είναι ότι το μεμβρανικό ρεύμα αναπαριστάται με την τιμή που έχει στο κέντρο κάθε διαμέρισης [78]. Μία τέτοια προσέγγιση ξεφεύγει από την υπόθεση ότι κάθε διαμέριση είναι ισοδυναμική (*isopotential*). Σε αυτή την



Σχήμα 5.2: Το συνολικό ρεύμα που θα εισέρχεται σε μία περιοχή πρέπει να είναι μηδενικό. Η εικόνα προσαρτήθηκε από την μελέτη των Hines και Carnevale, [78]

περίπτωση το δυναμικό μεταβάλλεται γραμμικά μεταξύ παρακείμενων διαμερίσεων σύμφωνα με το νόμο του Ohm [35].

Η μέθοδος της πολυδιαμέρισης μεμονωμένων νευρώνων προσφέρει την δυνατότητα



Σχήμα 5.3: Η μέθοδος της πολυδιαμερισματοποίησης. (A) η μορφολογική ανακατασκευή του CA1 νευρώνα και η υπολογιστική προσομοίωση με βάσει την θεωρία των ισοδύναμων ηλεκτρικών κυκλωμάτων. (B) ο νευρώνας διαμερισματοποιείται σε επιμέρους κομμάτια στοιχεία. Κάθε στοιχείο περιγράφεται με ένα ηλεκτρικό κύκλωμα και όλα τα στοιχεία ενώνονται σειριακά, (αποκοπή από τον Zador, 1992).

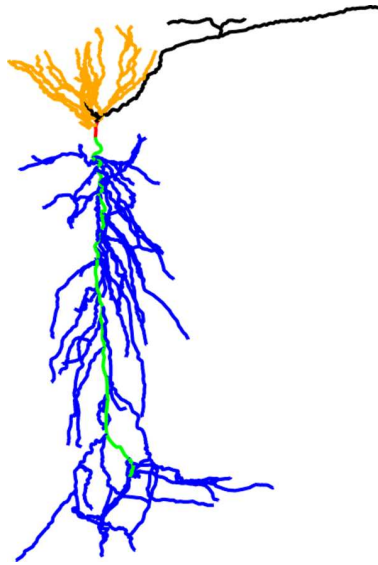
της υπολογιστικής αναπαράστασής τους με ιδιαίτερη λεπτομέρεια. Σε ένα μοντέλο πολυδιαμερισμένου νευρώνα, γίνεται δυνατή η ανακατασκευή της μορφολογίας του και επιμέρους περίπλοκων μορφολογικών χαρακτηριστικών. Επιπλέον, η συμπερίληψη πληθώρας ιοντικών αγωγιμοτήτων συνεισφέρει όχι μόνο στην ακρίβεια της αναπαράστασης αλλά και στην ανάδυση δυναμικών συμπεριφορών, ως αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασής τους.

#### 5.1.4 Το περιβάλλον προσομοίωσης NEURON

Για την υπολογιστική αναπαράσταση του νευρώνα χρησιμοποιήθηκε το περιβάλλον προσομοίωσης NEURON, από τους John W. Moore και Michael Hines. Το NEURON είναι ένα περιβάλλον προσομοίωσης κατάλληλο για την μοντελοποίηση μεμονωμένων νευρώνων και δικτύων από νευρώνες. Ενδείκνυται για προβλήματα τα οποία έχουν άμεση σχέση με πειραματικά δεδομένα και ιδιαίτερα για εκείνες τις περιπτώσεις οι οποίες εμπλέκουν κύτταρα με σύνθετες ανατομικές και βιοφυσικές ιδιότητες. Για την αριθμητική επίλυση των συνήθων διαφορικών εξισώσεων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος CVODE. Η μέθοδος CVODE είναι μία μέθοδος αριθμητικής ολοκλήρωσης η οποία προσαρμόζει την τάξη της ολοκλήρωσης και το βήμα της τόσο ώστε να ικανοποιείται ένα συγκεκριμένο περιθώριο λάθους [78].

## 5.2 Ο CA1 πολυδιαμερισμένος νευρώνας

Για την διερεύνηση των ερωτημάτων της παρούσας διατριβής επελέγη η μέθοδος της πολυδιαμερισμένης υπολογιστικής αναπαράστασης του νευρώνα. Η επιλογή του επιπέδου μοντελοποίησης, βασίστηκε στη φύση των ερωτημάτων τα οποία τέθηκαν προς διερεύνηση, και στην εκτίμηση του όγκου των πειραματικών δεδομένων. Δεδομένου ότι τα ερευνητικά ζητήματα είχαν άμεση και ουσιαστική συσχέτιση με την μορφολογία



Σχήμα 5.4: Η ανακατασκευή του CA1 πυραμιδικού νευρώνα η οποία χρησιμοποιήθηκε στην πολυδιαμερισμένη προσομοίωση του CA1 πυραμιδικού νευρώνα, (η μορφολογία του κυττάρου περιέχεται στο αρχείο μορφολογίας νευρώνων του Duke, Southampton, <http://neuron.duke.edu/cells/>)

του CA1 νευρώνα, απλουστευμένες προσεγγίσεις του μεμονωμένου κυττάρου, όπως η προσέγγιση *integrate and fire* ή νευρικά μοντέλα μίας διαμέρισης (*single - compartment neurons*) [35] δεν συγκεντρώνουν τα αναγνωριστικά χαρακτηριστικά <sup>1</sup>. Επιπρόσθετα, τα μοντέλα *Hodgkin - Huxley* ή *Connor - Stevens* υπολείπονται στο θέμα της ποικιλίας των αγωγιμοτήτων [35] <sup>2</sup>.

<sup>1</sup>Τα *integrate and fire* μοντέλα παράγουν δυναμικά ενεργείας όταν το δυναμικό της μεμβράνης ξεπεράσει μία τιμή κατωφλίου  $V_{th}$ . Μετά το δυναμικό ενεργείας, έπεται αναπροσαρμογή του δυναμικού  $V_{reset}$  σε μία τιμή μικρότερη της τιμής κατωφλίου  $V_{reset} < V_{th}$ .

<sup>2</sup>Τα *Hodgkin - Huxley* μοντέλα εκφράζουν το δυναμικό της μεμβράνης  $I_m$  ως ένα άθροισμα του παροδικού ρεύματος νατρίου  $I_{Na}$ , του βραδείως ανορθωτικού ρεύματος καλίου  $I_K$  και του ρεύματος διαρροής  $I_L$ :

$$I_m = \bar{g}_{Na}(V - E_{Na}) + \bar{g}_K(V - E_K) + \bar{g}_L(V - E_L),$$

Το υπολογιστικό μοντέλο που χρησιμοποιήθηκε στην παρούσα διατριβή είναι μία τροποποιημένη [124], βελτιστοποιημένη και προσαρμοσμένη στις ανάγκες των διερευνούμενων ερωτήσεων, έκδοση του λεπτομερούς υπολογιστικού μοντέλου πυραμιδικού νευρώνα *CA1*<sup>3</sup> των Poirazi και συνεργατών [153]. Περιγράφοντας το μοντέλο, πρόκειται για μία ανακατασκευή ενός *CA1* πυραμιδικού νευρώνα, αποτελούμενος από 183 διαμερίσεις. Περιέχει πληθώρα, ενεργών και παθητικών μεμβρανικών μηχανισμών όπως

- ρεύμα διαρροής,  $I_{leak}$
- δύο είδη ρευμάτων καλίου και νατρίου τύπου Hodgkin - Huxley, (σωματικό/αξονικό  $I_{Na}^{sa}$  και  $I_{Kdr}^{sa}$ , δενδριτικό  $I_{Na}^d$  και  $I_{Kdr}^{sa}$ )
- δύο είδη ρευμάτων τύπου A (εγγύς/ακραίοι δενδρίτες  $I_A^d$  και  $I_A^p$ )
- το m- τύπου ρεύμα καλίου ( $I_m$ )
- το ενεργοποιημένο σε υπερπολωτικά δυναμικά h ρεύμα
- τρία είδη τασοεξαρτώμενων ρευμάτων ασβεστίου, το  $I_{CaT}$ , το  $I_{CaR}$  το  $I_{CaL}$
- δύο είδη ασβεστοεξαρτώμενων ρευμάτων καλίου,  $I_{fAHP}$  και  $I_{mAHP}$
- το εξακολουθητικό (*persistent*) ρεύμα νατρίου  $I_{pNa}$
- τέσσερα είδη συναπτικών ρευμάτων ονομαστικά AMPA, NMDA,  $GABA_A$ ,  $GABA_B$

όπου  $\bar{g}$  είναι η μέγιστη αγωγιμότητα για κάθε διάυλο, και E το δυναμικό αναστροφής για κάθε ιόν. Το μοντέλο Connor - Stevens περιέχει μία ακόμη αγωγιμότητα καλίου ενώ έχει ταχύτερη κινητική.

<sup>3</sup>Το μοντέλο είναι δημοσιευμένο στη βάση δεδομένων του NEURON, στη διεύθυνση <http://senselab.med.yale.edu/ModelDB/>

### 5.2.1 Περιγραφή των ιοντικών ρευμάτων

Η γενική μορφή της εξίσωσης των ρευμάτων του μοντέλου είναι:

$$I_i = \bar{g}_i * m^M * h^N * (V - E_i), \quad (5.8)$$

όπου  $\bar{g}_i$  είναι η μέγιστη αγωγιμότητα του ρεύματος  $I_i$  και  $E_i$  είναι το δυναμικό αναστροφής. Η μεταβλητή  $m$  ανταποκρίνεται σε διαφορική εξίσωση πρώτης τάξης και περιγράφει την κατάσταση ενός νοητού σωματιδίου ενεργοποίησης του διαύλου. Ο αριθμός  $M$  περιγράφει το πλήθος των σωματιδίων που απαιτούνται για την ενεργοποίηση του διαύλου. Ανάλογα, η μεταβλητή  $h$  περιγράφει την κατάσταση του νοητού σωματιδίου απενεργοποίησης και ο αριθμός  $N$  περιγράφει τον αριθμό των σωματιδίων σε μία περιοχή της μεμβράνης ώστε να ενεργοποιηθεί ο δίαυλος ιόντων [80].

**Ρεύματα Νατρίου  $I_{Na}$**  Δύο λειτουργικά διακριτά κανάλια νατρίου έχουν καταγραφεί στους φλοιικούς νευρώνες. Τα δύο κανάλια διαφέρουν στη κινητική τους, αν και έχουν τον ίδιο ανταγωνιστή (TTX). Το γρήγορο  $I_{Na(fast)}$ , είναι το κανάλι το οποίο ευθύνεται για την παραγωγή των δυναμικών ενεργείας. Το αργό  $I_{Na(slow)}$ , είναι ένα αργά απενεργοποιημένο  $Na^+$  ρεύμα το οποίο συνεισφέρει στην επαναληπτική διέγερση και την συμπεριφορά του κυττάρου σε δυναμικά μικρότερα της τιμής κατωφλίου.

**Το γρήγορο ρεύμα νατρίου,  $I_{Na(fast)}$**  Η κατανομή του  $I_{Na(fast)}$  έχει ως ακόλουθα:

- στο σώμα και στον δενδριτικό κορμό:  $g_{Na(fast)}^s = 0.007 \text{ (mS/cm}^2\text{)}$
- στον άξονα:  $g_{Na(fast)}^a = 0.1 \text{ (mS/cm}^2\text{)}$

Οι εξισώσεις της κινητικής του διαύλου είναι [5]:

$$I_{Na(fast)} = \bar{g}_{Na(fast)} * m^2 * h * s * (V - E_{Na}) \quad (5.9)$$

$$m = \frac{m_{inf} - m}{t_0} \quad (5.10)$$

$$m_{inf} = \frac{1}{(1 + \exp((V + 40)/(-3(mV))))} \quad (5.11)$$

$$h = \frac{h_{inf} - h}{t_0} \quad (5.12)$$

$$h_{inf} = \frac{1}{(1 + \exp((V + 45)/(3(mV))))} \quad (5.13)$$

$$s = \frac{s_{inf} - s}{t_0} \quad (5.14)$$

$$s_{inf} = \alpha(V) + a_2 * (1 - \alpha(V)) \quad (5.15)$$

$$\alpha = \frac{1}{(1 + \exp((V + 58)/2))} \quad (5.16)$$

όπου  $E_{Na} = 50$  (mV)

$I_{Na(slow)}$  Οι διαύλοι αυτοί κατανέμονται στο απομακρυσμένο δενδριτικό θύσανο.

Οι εξισώσεις της κινητικής του διαύλου είναι:

$$I_{Na(slow)} = \bar{g}_{Na(slow)} * n^3 * (V - E_{Na}) \quad (5.17)$$

$$n = \frac{n_{inf} - n}{t_0} \quad (5.18)$$

$$n_{inf} = \frac{1}{(1 + (\exp(V_{half} - V)/K))} \quad (5.19)$$

όπου  $t_0 = 1$ ,  $K = 4.5$ ,  $V_{half} = -50.4$  mV.



**Ρεύματα καλίου** Τα ρεύματα καλίου εκφράζουν την μεγαλύτερη ποικιλία μεταξύ των τασοεξαρτώμενων διαύλων. Λειτουργικά, διαχωρίζονται σε τρεις κύριες κατηγορίες:

- εκείνα που συνεισφέρουν στο δυναμικό ηρεμίας
- στα χαμηλού κατωφλίου  $K^+$  ρεύματα, τα οποία ενεργοποιούνται σε δυναμικά μικρότερα του δυναμικού κατωφλίου
- στα υψηλού κατωφλίου ρεύματα, τα οποία ενεργοποιούνται από τα δυναμικά ενεργείας και συνεισφέρουν στην περίοδο μετά το δυναμικό ενεργείας και στην επαναλαμβανόμενη εκπόλωση

**Το βραδύ ανορθωτικό ρεύμα καλίου  $I_{Kdr}$**  Το κανάλι αυτό είναι παρόμοιο με αυτό που έχει περιγραφεί από τους Hodgkin και Huxley Η κινητική των διαύλων του βραδέως ανορθωτικού ρεύματος δίνεται από [5]:

$$I_{Kdr} = \bar{g}_{Kdr} * m^2 * (V - E_K) \quad (5.20)$$

$$m = \frac{m_{inf} - m}{t_0} \quad (5.21)$$

$$m_{inf} = \frac{1}{(1 + \exp((V + 42)/(-2(mV))))} \quad (5.22)$$

$$t_0 = 2.2(ms)$$

Ωστόσο, οι ιδιότητες του  $I_{Kdr}$  είναι διαφορετικές στο σώμα, τον άξονα και τον δενδριτικό κορμό. Σε αυτή την περίπτωση η συνάρτηση  $m_{inf}$  διαμορφώνεται ως εξής:

$$m_{inf} = \frac{1}{(1 + \exp((V + 46.3)/(-3(mV))))} \quad (5.23)$$

Για τις τιμές των αγωγιμότητων του  $I_{Kdr}$  ρεύματος ισχύει ότι:

$$\bar{g}_{Kdr}^a \sim 14 * \bar{g}_{Kdr}^s \quad (5.24)$$

$$\bar{g}_{Kdr}^a \sim 23 * \bar{g}_{Kdr}^d \quad (5.25)$$

όπου  $\bar{g}_{Kdr}^a$  η αγωγιμότητα στον άξονα,  $\bar{g}_{Kdr}^s$  η αγωγιμότητα στο σώμα και  $\bar{g}_{Kdr}^d$  η αγωγιμότητα στους δενδρίτες, σε μονάδες ( $mS/cm^2$ ).

**Το ταχύ παροδικό επαναπολωτικό ρεύμα καλίου  $I_A$**  Το  $I_A$  είναι ταχύ, παροδικό ρεύμα καλίου. Ενεργοποιείται κατά την φθείνουσα φάση του δυναμικού ηρεμίας και συμμετέχει στην επαναφορά του δυναμικού της μεμβράνης στο δυναμικό ηρεμίας. Επίσης καθορίζει το πλάτος των δυναμικών ενεργείας. Στο μοντέλο του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου, έχουν εισαχθεί δύο τύποι διαύλων για το ρεύμα τύπου A, το  $I_{A_{dist}}$  και το  $I_{A_{prox}}$ . Οι πρώτοι κατανέμονται στους μακρινούς δενδρίτες του μοντέλου και οι δεύτεροι στους εγγύς. Η κατανομή των ρευμάτων στο κύτταρο-μοντέλο έχει ως εξής [81], [136]: το ρεύμα  $I_{A_{prox}}$  κατανέμεται με σταθερή αγωγιμότητα στα πρώτα 100  $\mu m$  από το σώμα ενώ το ρεύμα  $I_{A_{dist}}$  αυξάνεται γραμμικά για αποστάσεις μεταξύ  $100 < x < 350$ . Για αποστάσεις  $x < 100 \mu m$  αγωγιμότητα των  $A_{dist}$  ρευμάτων μηδενίζεται, ενώ για  $x > 350 \mu m$  η αγωγιμότητα των  $I_{A_{dist}}$  ρευμάτων παραμένει σταθερή. Η κινητική των διαύλων διατυπώνεται παρακάτω:

$$I_{A_{prox}} = \bar{g}_{A_{prox}} * m * h * (V - E_K) \quad (5.26)$$

$$m = \frac{m_{inf} - m}{\tau_{m}} \quad (5.27)$$

$$m_{inf} = \frac{1}{1 + a} \quad (5.28)$$

$$a = a1(V) \quad (5.29)$$

$$a1(V) = \exp(1.e - 3 * \frac{Z * (V - V_{halfm}) * 9.648e4}{(8.315 * (273.16 + celsius))}) \quad (5.30)$$

$$Z = -1.5 + \frac{-1}{(1 + \exp((V - (-40))/5))} \quad (5.31)$$

$$\tau_m = \frac{B(V)}{q_t * 0.05 * (1 + a)} \quad (5.32)$$

$$q_t = q_{10}^{(celsius-24)/10(degC)} \quad (5.33)$$

όπου  $q_{10} = 5$ .

Για την απενεργοποίηση του διαύλου έχουμε:

$$h = \frac{h_{inf} - h}{\tau_{au_h}} \quad (5.34)$$

$$h_{inf} = \frac{1}{1 + a} \quad (5.35)$$

$$a = a2(V) \quad (5.36)$$

$$a2(V) = \exp\left(\frac{1.e - 3 * 3 * (V - V_{halfh}) * 9.648e4}{(8.315 * (273.16 + celsius))}\right) \quad (5.37)$$

$$\tau_{au_h} = 0.26(ms/mV) * (V + 50) \quad (5.38)$$

όπου  $V_{halfh} = -56mV$

Η κινητική του διαύλου για το ρεύμα  $I_{A_{dist}}$  παραμένει ίδια με διαφορά στην τιμή δυναμικού ημίενεργοποίησης  $V_{halfm} = -1mV$ .

## 5.2.2 Ρεύματα ασβεστίου

Τα ρεύματα ασβεστίου  $Ca^{2+}$  μοιράζονται αρκετές ομοιότητες με τα ρεύματα νατρίου. Τα ρεύματα ασβεστίου ενεργοποιούνται στην φάση της εκπόλωσης, έχουν φορά προς το εσωτερικό του κυττάρου σε φυσιολογικά δυναμικά μεμβράνης, και υφίστανται κάποιο βαθμό απενεργοποίησης [123]. Η διαφορά τους από τα ρεύματα νατρίου έγκυται αφενός στην επιλεκτικότητα του ιόντος αφετέρου στο γεγονός ότι η παρουσία τους γίνεται αισθητή στην μετα-υπερπολωτική (*afterhyperpolarization*) φάση του δυναμικού της μεμβράνης.

**Υψηλού κατωφλίου κανάλια ασβεστίου,  $I_{Ca(L)}$**  Τα υψηλού κατωφλίου κανάλια  $Ca^{2+}$ , ενεργοποιούνται σε δυναμικά μακριά από το δυναμικό ηρεμίας (τιμή μέγιστης μέσης απόκρισης  $-15$  mV). Η απενεργοποίησή τους εξαρτάται από τη συγκέντρωση ασβεστίου,  $[Ca^{2+}]$ , και δεν εξαρτάται από το δυναμικό. Το κανάλι τύπου L συνεισφέρει στην εμφάνιση  $Ca^{2+}$  δυναμικών στους νευρώνες και ενδέχεται να συμμετέχει στην σηματοδότηση μέσω  $Ca^{2+}$  στους δένδριτες. Η κατανομή του ρεύματος καθ' όλη την έκταση του κύριου δένδριτικού κορμού έχει ως εξής:

$$\bar{g}_{Ca(L)} = \begin{cases} \bar{g}_{Ca(L)_{soma}}/30 & \text{αν } d_x < 100 \mu m \\ \bar{g}_{Ca(L)_{soma}}/10 & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

όπου  $g_{Ca(L)_{soma}} = 0.416 \text{ mho/cm}^2$ .

Οι πλάγιοι και βασικοί δένδριτες αποκλείονται από την εισαγωγή διαύλων  $Ca(L)$ . Οι κινητικές εξισώσεις έχουν ως εξής:

$$\bar{g}_{Ca(L)} = (\bar{g}_{Ca(L)_{init}} * m_1 + s^S * 8 * \bar{g}_{Ca(L)_{init}}) * (V - E_{Ca}) \quad (5.39)$$

όπου

$$m_1 = m^2 * f([Ca]_i) \quad (5.40)$$

$$m = \frac{m_{inf} - m}{t_0} \quad (5.41)$$

$$m_{inf} = \frac{1}{1 + a} \quad (5.42)$$

$$a = alp(V) \quad (5.43)$$

$$alp(V) = exp\left(\frac{(1.e - 3 * zeta * (V - V_{half}) * 9.648e4)}{(8.315 * (273.16 + celsius))}\right) \quad (5.44)$$

$$f([Ca]_i) = k_i / (k_i + [Ca]_i) \quad (5.45)$$

όπου  $t_0 = 1.5$  (ms)  $k_i = 0.025$  (mM). Το ρεύμα απενεργοποιείται σύμφωνα με την συνάρτηση s, της οποίας ο εκθέτης S αναπαριστά τον αριθμό των πυλών απενεργοποίησης. Για την εξίσωση (5.39), το S=2. Οι συνάρτηση s περιγράφεται:

$$\frac{ds}{dt} = \frac{(s_{inf} - s)}{\tau_m} \quad (5.46)$$

$$s_{inf} = \frac{alpha}{alpha + 1} \quad (5.47)$$

$$alpha = \left(\frac{[Ca^{2+}]_i}{b}\right)^2 \quad (5.48)$$

$$\tau_m = taumin + \frac{1(ms) * 1(mM)}{([Ca^{2+}]_i + b)} \quad (5.49)$$

όπου  $\beta = 0.01$  (mM) και  $taumin = 180$  (ms).

**Χαμηλού κατωφλίου κανάλια ασβεστίου  $I_{CaT}$**  Το ρεύμα ασβεστίου χαμηλού κατωφλίου, (T), ενεργοποιείται σε δυναμικά κοντά στο δυναμικό ηρεμίας (μέγιστη τιμή μέσης ενεργοποίησης στα -40 mV. Εμφανίζει απενεργοποίηση ισχυρά εξαρτώμενη από το δυναμικό αλλά όχι από το ασβέστιο. Το  $I_{Ca(T)}$  είναι σημαντικό για την παραγωγή ριπών ενεργείας (bursts). Ακόμα, ενεργοποιείται σε δυναμικά μικρότερα του δυναμικού κατωφλίου εξαιτίας της μερικής απενεργοποίησης που υφίσταται κοντά στο δυναμικό ηρεμίας. Η κατανομή του διαύλου στον κύριο κορμό του νευρώνα είναι:

$$\bar{g}_{Ca(T)}(x) = \begin{cases} 0 & \text{αν } d_x < 100 \mu m \\ \bar{g}_{Ca(T)_{init}} * \bar{g}_{Ca(T)_{factor}} * \frac{d}{350\mu m} & \text{αν } d_x > 100 \mu m \end{cases}$$

όπου  $g_{Ca(T)_{init}} = 0.00005 (mS/cm^2)$  και  $g_{Ca(T)_{factor}} = 4$ . Το  $I_{Ca(T)}$  εισήχθηκε στην σωματική περιοχή με τιμή αγωγιμότητας  $g_{Ca(T)_{init}} = g_{Ca(T)_{init}}/2$  και στους πλάγιους δενδρίτες με τιμή αγωγιμότητας ίση με αυτήν ενός δενδρίτη αναφοράς. Οι κινητικές εξισώσεις έχουν ως εξής:

$$I_{Ca(T)} = g_{Ca(T)_{init}} * m^2 * h * (V - E_{Ca}) \quad (5.50)$$

$$\frac{dm}{dt} = \frac{m_{inf} - m(t, V)}{\tau_m(V)} \quad (5.51)$$

$$m_{inf} = \frac{1}{1 + a} \quad (5.52)$$

$$a = alpm(V) \quad (5.53)$$

$$alpm(V) = exp\left(\frac{(1.e - 3 * zetam * (V - V_{halfm}) * 9.648e4)}{(8.315 * (273.16 + celsius))}\right) \quad (5.54)$$

όπου  $\tau_m = 1.5 (ms)$   $zetam = -3$ ,  $V_{halfm} = -36 (mV)$ .

Οι εξισώσεις για την απενεργοποίηση στην εξίσωση (5.54) του διαύλου είναι:

$$\frac{dh}{dt} = \frac{(h_{inf} - h)}{\tau_h} \quad (5.55)$$

$$h_{inf} = \frac{1}{1 + b} \quad (5.56)$$

$$b = alph(v) \quad (5.57)$$

$$alph = exp\left(\frac{(1.e - 3 * zetah * (V - V_{halfh}) * 9.648e4)}{(8.315 * (273.16 + celsius))}\right) \quad (5.58)$$

όπου  $\tau_h = 10(ms)$   $zetah = 5.2$ ,  $V_{halfh} = -68 (mV)$

### 5.2.3 Ασβεστοεξαρτώμενα ρεύματα καλίου

**Ταχύ, ασβεστοεξαρτώμενο ρεύμα καλίου  $I_{KfAHP}$**  Το ταχύ υπερπολωτικό δυναμικό fAHP είναι ένα ασβεστοεξαρτώμενο δυναμικό το οποίο παράγεται από την οικογένεια των ασβεστοεξαρτώμενων, μεγάλης αγωγιμότητας ρευμάτων καλίων, γνωστών ως BK δίαυλοι. Δύο βασικά χαρακτηριστικά του "fAHP ρεύματος" είναι:

- η ταχεία υπερπόλωση εμφανίζεται ενισχυμένη μετά το πρώτο δυναμικό ενεργείας και στη συνέχεια προοδευτικά μειώνεται κατά τη διάρκεια υψίσυχνης διέγερσης [105].
- η ενεργοποίηση του ταχέος και παροδικού BK ρεύματος το οποίο υποστηρίζει το fAHP συμβάλλει ουσιαστικά στην διεύρυνση των δυναμικών ενεργείας μετά από επαναληπτική διέγερση [178].

Ο BK δίαυλος που χρησιμοποιήθηκε στο μοντέλο είναι μία προσαρμογή του μοντέλου που περιγράφηκε στην μελέτη των Shao και συνεργατών [178]. Το συγκεκριμένο μοντέλο διακρίνεται από τα προηγούμενα στο γεγονός ότι χρησιμοποιεί Markov κινητικές εξισώσεις, τριών καταστάσεων: ο BK δίαυλος μπορεί να είναι στην ενεργή κατάσταση (O), στην μη ενεργή κατάσταση (C) και στην κατάσταση απενεργοποίησης (I). Η μετάβαση C→O είναι  $Ca^{2+}$ - και τάσοεξαρτώμενη. Η μετάβαση O→I είναι ισχυρά τάσοεξαρτώμενη, και σε αυτή τη μετάβαση οφείλεται το fAHP. Η πιο αργή μετάβαση I→C είναι επίσης τάσοεξαρτώμενη. Η κατανομή των διαύλων κατά μήκος του κύριου δενδριτικού κορμού, έχει ως εξής:

$$\bar{g}_{fAHP} = \begin{cases} \bar{g}_{fAHP_{init}} * 0.03 & \text{αν } d_x < 100 \mu m \\ \bar{g}_{fAHP_{init}} & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

όπου  $\bar{g}_{fAHP_{init}} = 0.0003 \text{ mS/cm}^2$ . Η αγωγιμότητα  $\bar{g}_{fAHP}$  για τους δενδρίτες πέρα των  $300 \mu m$ , διαμορφώνεται ως εξής:

$$\bar{g}_{fAHP} = 0.35 * \bar{g}_{fAHP_{init}} \quad (5.59)$$

Αργό, ασβεστοεξαρτώμενο υπερπολωτικό ρεύμα,  $I_{K(AHP)}$  Το  $I_{K(AHP)}$  είναι ένα ασβεστοεξαρτώμενο ρεύμα καλίου. Είναι ένα ρεύμα σχετικά μικρής έντασης και ενεργοποιείται αργά μετά την είσοδο ασβεστίου ενδοκυττάρια. Η ενεργοποίηση του ρεύματος  $I_{K(AHP)}$  παράγει μία διαρκή και αργή υπερπόλωση (slow after-hyperpolarization, sAHP). Ωστόσο, το παρατηρούμενο sAHP είναι περισσότερο εμφανές μετά από συρμούς δυναμικών ενεργείας. Ο ρόλος του sAHP συσχετίζεται με την προσαρμογή (*accomodation*) των δυναμικών ενεργείας μετά από επαναληπτική εκφόρτιση. Οι διαύλοι του  $I_{K(AHP)}$  κατανέμονται ως εξής στον μοντελοποιημένο νευρώνα [169]:

$$\bar{g}_{sAHP} = \begin{cases} \bar{g}_{sAHP_{init}} * 0.03 & \text{αν } d_x < 100 \mu m \\ \bar{g}_{sAHP_{init}} & \text{διαφορετικά} \end{cases}$$

Η κινητική του διαύλου περιγράφεται από τις παρακάτω εξισώσεις:

$$I_{K(AHP)} = \bar{g}_{sAHP} * m^2 * (V - E_K) \quad (5.60)$$

$$\frac{dm(t, V)}{d(t)} = \frac{m_{inf} - m(t, V)}{\tau_m(V)} \quad (5.61)$$

$$m_{inf} = \frac{a}{(a + 1)} \quad (5.62)$$

$$a = [Ca^{2+}] / b \quad (5.63)$$

$$\tau_m = \tau_{min} + \frac{1(ms) * 1(mM)}{[Ca^{2+}]_i + b} \quad (5.64)$$

όπου  $\tau_{min} = 150 (ms)$  και  $\beta = 0.004$ .

#### 5.2.4 Το ρεύμα $I_h$

Το ρεύμα  $I_h$  ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια υπερπολωτικών δυναμικών. Πρόκειται για ένα εισερχόμενο ρεύμα κατιόντων το οποίο διεκπεραιώνει το παρατηρούμενο μετά από



παρατεταμένους υπερπολωτικούς παλμούς, εκπολωτικό sag [11]. Επίσης, συμμετέχει στο δυναμικό ηρεμίας. Η κατανομή του  $I_H$  δεν είναι ομοιόμορφη καθ' όλη την έκταση του μοντελοποιημένου νευρώνα: η κατανομή των διαύλων μεταβάλλεται σιγμοειδώς κατά μήκος τον νευρώνα [122].

$$\bar{g}_h = g_{h_{soma}} + \frac{g_{h_{end}} - g_{h_{soma}}}{(1.0 + \exp((280 - x)/50))} \quad (5.65)$$

όπου  $g_{h_{end}} = 9 * g_{h_{soma}}$

Η κινητική του διαύλου περιγράφεται από τις εξισώσεις:

$$I_h = \bar{g}_h * n * (V - E_h) \quad (5.66)$$

$$\frac{dn(t, V)}{d(t)} = \frac{n_{inf} - n(t, V)}{\tau_n(V)} \quad (5.67)$$

όπου

$$\tau_{n} = 2 * \left( \frac{1}{(\exp((V + 145)/ - 17.5) + \exp((V + 16.8)/16.5))} + 5 \right) \quad (5.68)$$

Ακόμα,

$$n_{inf} = \begin{cases} 1 & \text{αν } V = -30mV \\ 1 - (1/(1 + \exp((V_{half} - V)/K))) & \text{διαφορετικά} \end{cases} \quad (5.69)$$

Για το δυναμικό ηρεμίας του  $I_H$  ισχύει,  $E_H = -10 mV$ . Ακόμα,  $K = 8.5 mV$  και  $V_{half} = -90 mV$ .

### 5.2.5 Συναπτικοί μηχανισμοί

Σε αυτή την ενότητα θα αναφερθούν οι συναπτικοί μηχανισμοί όπως έχουν χρησιμοποιηθούν στο μοντελοποιημένο *CA1* πυραμιδικό νευρώνα. Ένας συναπτικός μηχανισμός είναι η μαθηματική αναπαράσταση του μετασυναπτικού υποδοχέα ενός νευροδιαβιβαστή. Στο μοντέλο έχουν ενσωματωθεί δύο είδη διεγερτικών υποδοχέων, ονομασ-

τικά ο υποδοχέας του α-άμινο-3-υδροξυ-5-μέθυλο-ισοξαζολο-προπιονικό οξέος (AMPA), και ο υποδοχέας του N-μέθυλο-D-ασπαργινικό οξέος, (NMDA). Δύο είδη ανασταλτικών υποδοχέων, ο υποδοχέας του γ-αμινοβουτυρικού οξέος A ( $GABA_A$ ) και ο υποδοχέας του γ-αμινοβουτυρικού οξέος B ( $GABA_B$ ), [92]. Ένας υποδοχέας ονομάζεται διεγερτικός όταν ενεργοποιείται με την παρουσία διεγερτικού νευροδιαβιβαστή (πιο συχνά το γλουταμινικό οξύ). Ανάλογα ένας ανασταλτικός υποδοχέας ενεργοποιείται με την παρουσία ανασταλτικού διαβιβαστή (γλυκίνη ή συχνότερα GABA).

**Ο συναπτικός μηχανισμός AMPA** Ο AMPA υποδοχέας είναι διαπερατός τόσο από ιόντα  $Na^+$  όσο και από ιόντα καλίου  $K^+$ . Οι υποδοχείς AMPA υποστηρίζουν γρήγορα διεγερτικά μετασυναπτικά ρεύματα ενώ ουσιαστικό ρόλο έχουν στην επαγωγή πλαστικότητας στον ιππόκαμπο [216]. Παρακάτω παραθέτονται οι εξισώσεις που περιγράφουν το συναπτικό ρεύμα του υποδοχέα AMPA [38], [39]:

$$I_{AMPA} = g * (V - E_{rev}) \quad (5.70)$$

$$g = (R_{on} + R_{off}) \quad (5.71)$$

$E_{rev}$  είναι το δυναμικό αναστροφής και ισούται με,  $E_{rev} = 0$ . Ο υποδοχέας ενεργοποιείται σύμφωνα με την μεταβλητή  $R_{on}$  και απενεργοποιείται κατά  $R_{off}$ . Ειδικότερα,

$$\frac{dR_{on}}{dt} = \frac{(R_{inf} - R_{on})}{R_{\tau}} \quad (5.72)$$

$$\frac{dR_{off}}{dt} = -B * R_{off} \quad (5.73)$$

όπου  $R_{inf}$  η ενεργοποίηση του υποδοχέα σε steady state:

$$R_{inf} = \frac{Cmax * Alpha}{Cmax * Alpha + Beta} \quad (5.74)$$

Η χρονική σταθερά δέσμευσης του νευροδιαβιβαστή στον διάυλο δίνεται από:

$$R_{tau} = \frac{1}{(Alpha * C_{max}) + Beta} \quad (5.75)$$

με  $C_{max} = 1mM$ , η μέγιστη συγκέντρωση του νευροδιαβιβαστή,  $Alpha = 10(1/ms)$ , ο ρυθμός δέσμευσης νευροδιαβιβαστή, και  $Beta = 0.5(1/ms)$ , ο ρυθμός αποδέσμευσης του νευροδιαβιβαστή.

**Ο συναπτικός μηχανισμός NMDA** Τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του γλουταματεργικού NMDA υποδοχέα είναι η αργή ενεργοποίηση και απενεργοποίηση του σε απόκριση της παρουσίας νευροδιαβιβαστή. Είναι διάυλος διεγερτικού μετασυναπτικού ρεύματος. Χαρακτηριστική είναι η παρουσία ιόντων μαγνησίου  $Mg^{2+}$ , τα οποία σε δυναμικά ηρεμίας προσδένονται στον υποδοχέα και παρεμποδίζουν την εισροή ιόντων. Σε υψηλότερα δυναμικά ωστόσο, το  $Mg^{2+}$  εκβάλλονται από την είσοδο του υποδοχέα, επιτρέποντας την είσοδο ιόντων νατρίου και ασβεστίου [92]. Η ιδιαιτερότητα αυτή του προσδίδει μη γραμμικές ιδιότητες [44]. Οι εξισώσεις που περιγράφουν τον NMDA υποδοχέα είναι ίδιες με εκείνες των AMPA υποδοχέων. Διαφέρουν στον ρυθμό αποδέσμευσης του νευροδιαβιβαστή όπου  $Beta = 0.0125(1/ms)$  και στην εξίσωση του συναπτικού ρεύματος:

$$I_{NMDA} = g * B * (V - E_{NMDA}) \quad (5.76)$$

όπου  $E_{NMDA} = 0$  και  $g$  η αγωγιμότητα του διαύλου, σύμφωνα με την εξίσωση ( 5.70).

Ο όρος  $B$  περιγράφει την φραγή από το ιόν μαγνησίου και δίνεται από τη σχέση:

$$mgblock = \frac{1}{(1 + exp(0.062 * (-V))) * (mg/3.57))} \quad (5.77)$$

**Ο συναπτικός μηχανισμός  $GABA_A$**  Ο ανασταλτικός υποδοχέας  $GABA_A$  ενεργοποιείται από την εξωσυναπτική απελευθέρωση  $GABA$  νευροδιαβιβαστή. Είναι

έναν ιοντοτρόπος υποδοχέας ο οποίος ελέγχει έναν διάυλο χλωρίου  $Cl^-$ . Έχει ταχεία κινητική και σύντομη διάρκεια [103]. Το συναπτικό ρεύμα του υποδοχέα περιγράφεται απο την εξίσωση:

$$I_{GABA_A} = g * (V - E_{rev}) \quad (5.78)$$

Η αγωγιμότητα  $g$  δίνεται από την εξίσωση ( 5.70) ενώ το δυναμικό αναστροφής είναι,  $E_{rev} = -80mV$ . Οι συναρτήσεις ενεργοποίησης και απενεργοποίησης του υποδοχέα δίνονται από τις εξισώσεις ( 5.72), ( 5.74), ( 5.75). Επίσης,  $C_{max} = 1(mM)$ ,  $C_{dur} = 1(ms)$ ,  $Alpha = 0.53(1/ms * mM)$ ,  $Beta = 0.18(1/ms)$ .

**Ο συναπτικός μηχανισμός  $GABA_B$**  Ο υποδοχέας  $GABA_B$  είναι μεταβολοτρόπος και ενεργοποιεί έναν καταρράκτη δεύτερου αγγελιαφόρου ( $G$ -protein) ο οποίος τελικά ενεργοποιεί ένα διάυλο καλίου. Η κινητική του  $GABA_B$  υποδοχέα είναι ιδιαίτερα αργή, κεφάλαιο ( 4). Ο μηχανισμός που περιγράφεται παρακάτω είναι μια παραμετρική προσαρμογή του μοντέλου  $GABA_B$  υποδοχέα που περιγράφεται στην μελέτη των Destexhe και Sejnowski [40] και έχει αρχικά υλοποιηθεί υπολογιστικά απο τον πρώτο συγγραφέα. Ο μηχανισμός  $GABA_B$  περιγράφεται από τις εξής εξισώσεις:

$$I_{GABA_B} = g * (V - E_{rev}) \quad (5.79)$$

όπου η αγωγιμότητα  $g$  περιγράφει το μέρος των ανοιχτών διαύλων:

$$g = \frac{G_n}{G_n + K_D} \quad (5.80)$$

όπου  $G$  είναι η ενεργοποιημένη  $G$  πρωτεΐνη και  $G_n$  το πλήθος των ενεργοποιημένων  $G$  πρωτεϊνών οι οποίες δεσμεύονται στον διάυλο καλίου. Οι κινητική εξίσωση των  $G$  πρωτεϊνών είναι:

$$\frac{dG}{dt} = K_3 * R - K_4 * G \quad (5.81)$$

όπου  $R$  το ποσοστό των ενεργοποιημένων υποδοχέων και  $R_{on}$  οι περιγραφή των υποδοχέων κατά τη διάρκεια της παραγωγής  $G$  πρωτεϊνών και  $R_{off}$  η περιγραφή των

υποδοχέων κατά τη διάρκεια της απενεργοποίησης των  $G$  πρωτεϊνών. Ισχύει ότι:

$$R = R_{on} + R_{off} \quad (5.82)$$

$$\frac{dR_{on}}{dt} = K_1 * C_{max} * (S - R_{on} - D) + K_3 * D \quad (5.83)$$

$$\frac{dR_{off}}{dt} = -K_2 * R_{off} \quad (5.84)$$

όπου  $K_1 = 0.52 (1/ms) * mM$ ,  $K_3 = 0.058 (1/ms)$ ,  $C_{max} = 0.5 (mM)$  και  $S$ . Η κινητική των  $G$  πρωτεϊνών δίνεται:

$$\frac{dG}{dt} = K_3 * R - K_4 * G \quad (5.85)$$

$K_4 = 0.0001 (1/ms)$ , ενώ η εξίσωση η οποία περιγράφει την απευαισθητοποίηση των υποδοχέων  $GABA_B$  δίνεται από:

$$\frac{dD}{dt} = d_1 * R - d_2 * D \quad (5.86)$$

με  $d_1 = 0.0065 (1/ms)$  και  $d_2 = 0.000033 (1/ms)$ . Αναλυτικότερα, η σταθερά  $K_1$  εκφράζει το ρυθμό πρόσδεσης στον υποδοχέα, η  $K_2$  τον ρυθμό απελευθέρωσης από τον υποδοχέα, η  $K_3$  εκφράζει το ρυθμό παραγωγής  $G$  πρωτεΐνης, η σταθερά  $K_4$  το ρυθμό αποδόμησης της  $G$  πρωτεΐνης, η σταθερά  $d_1$  το ρυθμό απευαισθητοποίησης και  $d_2$  το ρυθμό επανευαισθητοποίησης.

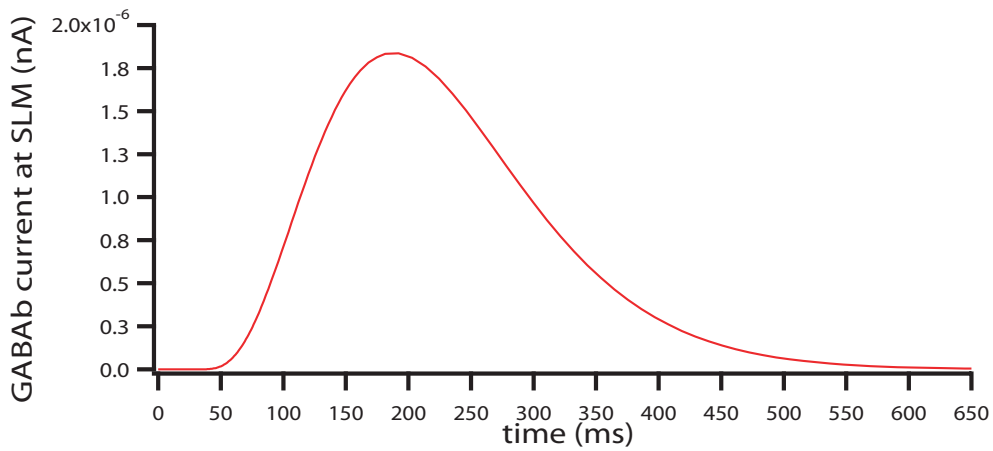
## 5.2.6 Η μορφολογία του $CA1$

Η μορφολογία του  $CA1$  πυραμιδικού κυττάρου είναι μία ανακατασκευή ενός πραγματικού  $CA1$  πυραμιδικού κυττάρου όπως βρίσκεται καταχωρημένη στη βάση δεδομένων του Duke ,Southampton <sup>4</sup>.

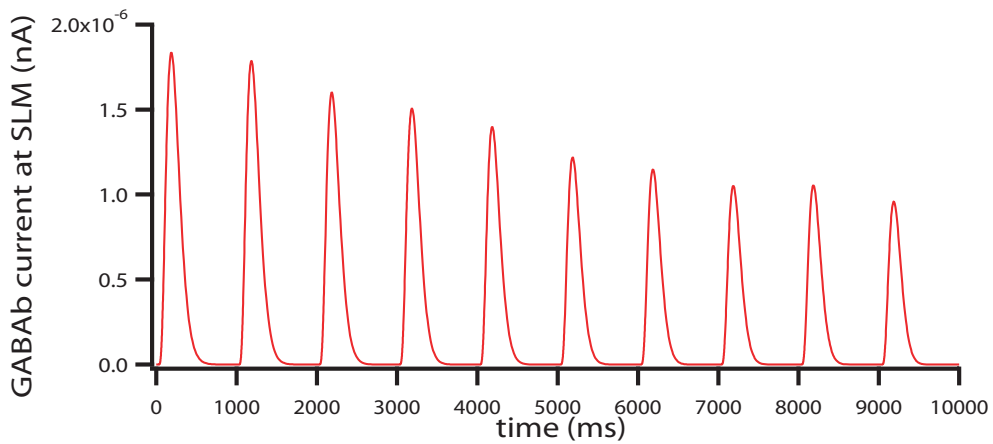
**Μορφολογική διαμέριση** Για τις ανάγκες των ερευνητικών ερωτήσεων της παρούσας

---

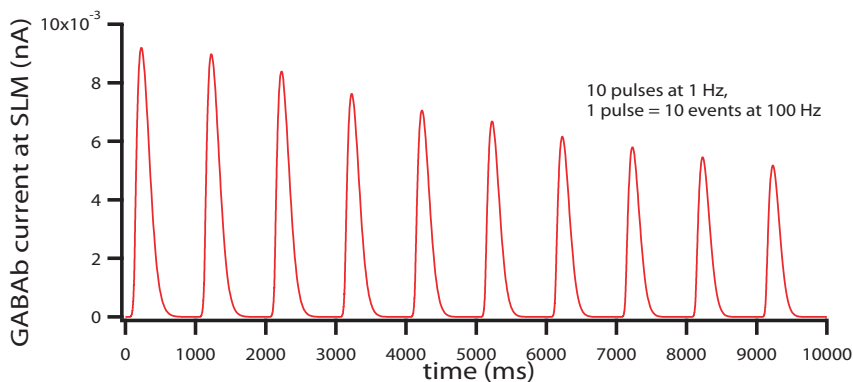
<sup>4</sup>[www.cns.soton.ac.uk](http://www.cns.soton.ac.uk)



Σχήμα 5.5: Ενδεικτική απόκριση του μηχανισμού  $GABA_B$ . Ο μηχανισμός είναι τοποθετημένος σε ακραίο δενδρίτη της στιβάδας  $SLM$  του νευρώνα. Η ενεργοποίηση και η απενεργοποίηση του ανασταλτικού μηχανισμού είναι αργές, όπως υποδηλώνει η καμπύλη του ρεύματος το οποίο άγει ο υποδοχέας  $GABA_B$ .



Σχήμα 5.6: Ενδεικτική απόκριση του υποδοχέα  $GABA_B$  μετά από επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση με συχνότητα ενός  $Hz$ . Το μέτρο του ρεύματος το οποίο άγει ο μηχανισμός προοδευτικά μειώνεται, προσομοιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την απευαισθητοποίηση που υφίσταται ο συγκεκριμένος συναπτικός μηχανισμός. Η ενεργοποιημένη σύναψη εντοπίζεται σε έναν ακραίο δενδρίτη της στιβάδας  $SLM$ .



Σχήμα 5.7: Ενδεικτική απόκριση του υποδοχέα  $GABA_B$  μετά από επαναλαμβανόμενη ενεργοποίηση με παλμούς υψίσυχνου περιεχομένου, σε συχνότητα ενός  $Hz$ . Η απόλυτη τιμή του μέτρου του ρεύματος το οποίο άγει ο μηχανισμός έχει αυξηθεί. Το συναπτικό ρεύμα προοδευτικά μειώνεται, προσομοιώνοντας με αυτόν τον τρόπο την απευαισθητοποίηση που υφίσταται ο συγκεκριμένος συναπτικός μηχανισμός. Η ενεργοποιημένη σύναψη εντοπίζεται σε έναν ακραίο δενδρίτη της στιβάδας  $SLM$ .

διατριβής, η μορφολογία του νευρώνα - μοντέλου έχει διαχωρισθεί σε δύο υποδεκτικές στιβάδες, στην  $SLM$  και στην  $SR$ . Ο διαχωρισμός αυτός είναι συμβατός με την ανατομία της  $CA1$  περιοχής όπως αναλυτικά περιγράφηκε στο κεφάλαιο (2). Ειδικότερα, το δενδριτικό σύμπλεγμα διαχωρίζεται ως εξής:

- η στιβάδα  $SR$  αποτελείται α) από τους δενδρίτες του δενδριτικού κορμού (*apical trunk*) οι οποίοι βρίσκονται σε απόσταση, μετρούμενη από τη σωματική περιοχή, μεγαλύτερη από  $13.40 \mu m$  και μικρότερη από  $292.06 \mu m$ ,  $13.40 < x < 292.06$ . β) από τους πλάγιους δευτεροταγείς, τριτοταγείς και τεταρτοταγείς δενδρίτες από  $0$  έως  $300.94 \mu m$  από το σώμα,  $(0 < x < 300.94)$ .
- η στιβάδα  $SLM$  αποτελείται α) από τους δενδρίτες του δενδριτικού κορμού, από το ύψος των  $324.53 \mu m$  έως το ύψος των  $346.84 \mu m$ ,  $324.53 < x < 346.84$ . β) από τους δευτεροταγείς, τριτοταγείς, τεταρτοταγείς δενδρίτες οι οποίοι βρίσκονται σε απόσταση μεγαλύτερη των  $419 \mu m$  από το σώμα του νευρώνα.

Παράλληλα με την μακροσκοπική δομή που υπεισέρχεται στον νευρώνα - μοντέλο από τον διαχωρισμό του σε επιδεικτικά πεδία - στιβάδες, μία δεύτερη μικροσκοπική δομή εγκαθιδρύεται στο δενδριτικό σύμπλεγμα του νευρώνα.

**Συναπτική κατανομή** Οι ολοκληρωτικές ικανότητες των νευρώνων εκφράζουν ισχυρή εξάρτηση από τον αριθμό, τον λόγο και την κατανομή των συναπτικών συνδέσεων [155], [133]. Ειδικότερα, οι διεγερτικοί και ανασταλτικοί μηχανισμοί (συνάψεις<sup>5</sup>), τοποθετούνται με μη ομοιόμορφη κατανομή κατά μήκος του κυττάρου, όπως υπογορεύεται από τις πειραματικές μελέτες των Megias και συνεργατών [129] και του [115]. Κατά συνέπεια, επί του συνόλου των συνάψεων που τοποθετούνται στην στιβάδα *SR* ισχύει:

$$SR_{synapses} = \begin{cases} 75\% & \text{διεγερτικές συνάψεις στον κύριο δενδριτικό κορμό} \\ 25\% & \text{ανασταλτικές συνάψεις στον κύριο δενδριτικό κορμό} \\ 97\% & \text{διεγερτικές συνάψεις στους πλάγιους δενδρίτες} \\ 3\% & \text{ανασταλτικές συνάψεις στους πλάγιους δενδρίτες} \end{cases}$$

Ανάλογα, επί του συνόλου των συνάψεων που τοποθετούνται στην στιβάδα *SLM* ισχύει ότι:

$$SLM_{synapses} = \begin{cases} 86\% & \text{διεγερτικές συνάψεις} \\ 16\% & \text{ανασταλτικές συνάψεις} \end{cases}$$

Το σύνολο των συνάψεων το οποίο τοποθετείται στην στιβάδα *SR* είναι 64, εκ των οποίων οι 55 διεγερτικές, ενώ στην *SLM* 32 εκ των οποίων οι 27 διεγερτικές. Η λόγος των διεγερτικών συνάψεων μεταξύ της *SLM* και του *SR* είναι 1:2. Η περίσσεια διεγερτικών συνάψεων στην στιβάδα *SR* προβλέπεται από την μελέτη των Megias και συνεργατών, η οποία σημειώνει ότι από τις περίπου 30.000 συναπτικές συνδέσεις που

<sup>5</sup>Με τον όρο σύναψη, εννοείται η αναπαράσταση του μηχανισμού - υποδοχέα, ο οποίος είναι φορέας ενός ανασταλτικού ή διεγερτικού ρεύματος. Μία διεγερτική σύναψη περιέχει έναν υποδοχέα AMPA και έναν υποδοχέα NMDA. Αντίστοιχα, η σύσταση μίας ανασταλτικής σύναψης είναι ένας υποδοχέας  $GABA_A$  ένας υποδοχέας  $GABA_B$

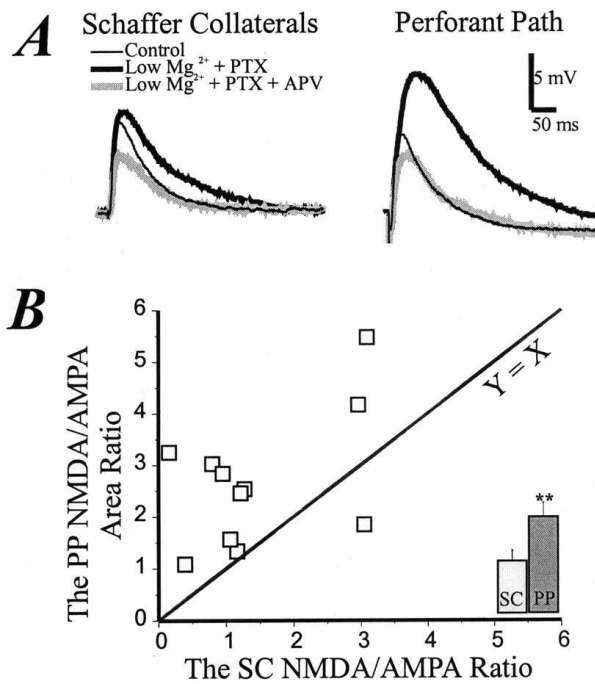


δέχεται ένα τυπικό *CA1* πυραμιδικό κύτταρο το 94.7% είναι διεγερτικό, και από αυτό το ποσοστό το 55% συγκεντρώνεται στην στιβάδα *SR* [129]. Με την παραπάνω συναπτική κατανομή υπαγορεύεται ότι η εξειδικευμένη συναπτική οργάνωση συνδέεται με συγκεκριμένους τύπους δενδριτών [129]. Κατά συνέπεια, ο νευρώνας - μοντέλο υπό τους παραπάνω περιορισμούς καθίσταται ικανός να ολοκληρώνει συναπτικά ερεθίσματα προερχόμενα από υποθετικές φλοιικές περιοχές με εξειδικευμένο τρόπο.

### 5.2.7 Φυσιολογία των συνάψεων - συναπτικά ρεύματα

**Ρεύματα που άγουν οι AMPA και NMDA υποδοχείς** Συγκλίνουσες μελέτες αποκαλύπτουν το γεγονός ότι ανεξάρτητες οδοί οι οποίες εγκαθιδρύουν συνάψεις σε διαφορετικές αποστάσεις από το σώμα, έχουν διαφορετικές NMDA και AMPA ιδιότητες. Οι Smith και συνεργάτες έδειξαν ότι ο αριθμός των μετασυναπτικών AMPA υποδοχέων ανά άκανθα, σε πυραμιδικούς *CA1* νευρώνες από αρουραίο, αυξάνει με την αύξηση της απόστασης από τη σωματική περιοχή [183]. Οι Otmakhova και συνεργάτες παρατήρησαν ότι η αναλογία *NMDA/AMPA* στην άμεση διαπιτράινουσα οδό ή χροταφοαμμονική οδό, ήταν σταθερά αυξημένη (διπλάσια) σε σύγκριση με την ίδια αναλογία στις παράπλευρες κλάδους (*Schaffer*) [146]. Ποιοτικές ενδείξεις παρέχουν και οι Petit και Augustine, σύμφωνα με τους οποίους οι πυκνότητα των υποδοχέων γλουταμινικού οξέος, αυξάνεται στους περιφεριακούς δενδρίτες [149]. Το μέγιστο ύψος των ρευμάτων που άγουν οι υποδοχείς AMPA, NMDA στο μοντέλο έχουν βαθμονομηθεί βάσει των παραπάνω μελετών.

**Ρεύματα που άγουν οι  $GABA_A$  και  $GABA_B$  υποδοχείς** Τα ανασταλτικά ρεύματα που άγουν οι υποδοχείς  $GABA_A$  και  $GABA_B$  ορίζουν μία σταθερή αναλογία μεταξύ τους όπως αυτή έχει ήδη περιγραφεί στην ενότητα (4.3).



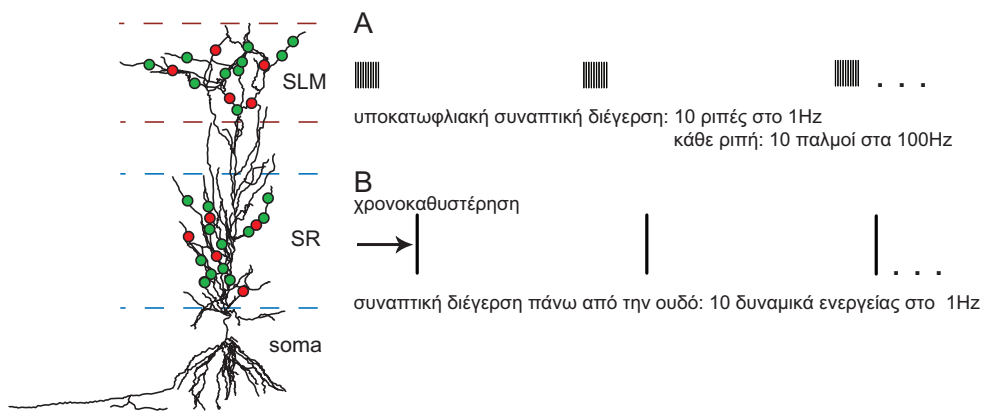
Σχήμα 5.8: Η αναλογία AMPA/NMDA χωρίς την παρουσία ιόντων μαγνησίου είναι υψηλότερη στις εισόδους της κροταφοαμμονικής οδού από ότι αυτής στην οδό *Schaffer*. (A) Τα διεγερτικά μετασυναπτικά συναπτικά στην κατάσταση ελέγχου, σε χαμηλή συγκέντρωση μαγνησίου και παρουσία πικροτοξίνης, και μετά την εφαρμογή APV (B) Η αναλογία του εμβადού AMPA/NMDA είναι στην είσοδο της κροταφοαμμονικής οδού είναι μεγαλύτερη από ότι στην είσοδο της οδού *Schaffer*, (αποκοπή από την μελέτη των Otmakova και συνεργατών, [146]).

### 5.2.8 Βαθμονόμηση του νευρώνα-πρωτόκολλο διεγερσης

Προκειμένου να αναπαραχθούν τα πειραματικά δεδομένα [47], και να εκτιμηθεί η αξιοπιστία του μοντέλου, βαθμονομήθηκαν συγκεκριμένοι παράμετροι του νευρώνα και ειδικότερα οι τιμές των αγωγιμοτήτων των ρευμάτων που άγουν οι AMPA, NMDA  $GABA_A$  και  $GABA_B$  υποδοχείς.

Ειδικότερα, η πρώτη βαθμονόμηση του νευρώνα - μοντέλου αφορά στις συνάψεις της *SR* στιβάδας. Οι αγωγιμότητες των διεγερτικών και ανασταλτικών ρευμάτων επελέγησαν κατάλληλα ώστε η ενεργοποίηση<sup>6</sup> και η ολοκλήρωση των συναπτικών ρευμάτων να καταλήγει στην εκπυρσοκρότηση του νευρώνα με ένα δυναμικό ενεργείας.

Στη συνέχεια η ενεργοποίηση των συνάψεων επαναλαμβάνεται κάθε ένα δευτερόλεπ-

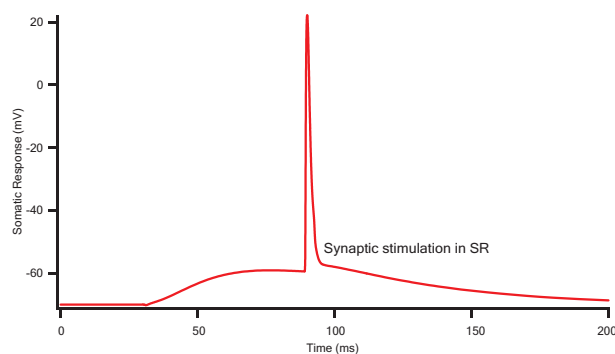


Σχήμα 5.9: Το πρωτόκολλο διέγερσης. Οι συνάψεις κάθε στιβάδας του νευρώνα ενεργοποιούνται με διαφορετικό πρωτόκολλο. Οι ακραίοι δενδρίτες δέχονται ισχυρό ερέθισμα, μη ικανό να προκαλέσει ένα δυναμικό συμβάν. Οι συναπτικοί μηχανισμοί των μέσων δενδρίτων δέχονται ερέθισμα ικανό να προκαλέσει δυναμικό ενεργείας

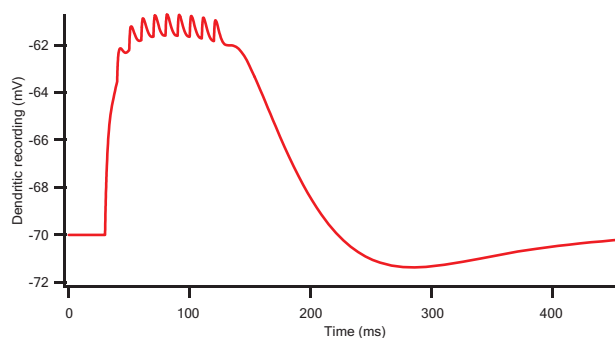
το για 10 συνεχόμενες φορές (συνολικός χρόνος 10sec) κατά τη διάρκεια μίας καταγραφής, και ο νευρώνας εκπυρσοκροτεί με συχνότητα 1-3 Hz.

Κατά τη διάρκεια αυτής της βαθμονόμησης, οι ενεργοποιημένες συνάψεις κατανέμονται με τυχαίο τρόπο στην *SR* στιβάδα. Η δεύτερη βαθμονόμηση του προσομοιωμένου νευρώνα αφορά στους συναπτικούς μηχανισμούς της *SLM* στιβάδας. Η βαθμονόμηση

<sup>6</sup>Οι συναπτικοί μηχανισμοί του μοντέλου ενεργοποιούνται με τη χρήση ψευδοπροσυναπτικών κυττάρων, και υποστηρίζεται από το προσομοιωτικό περιβάλλον του NEURON, ενότητα 5.1.4

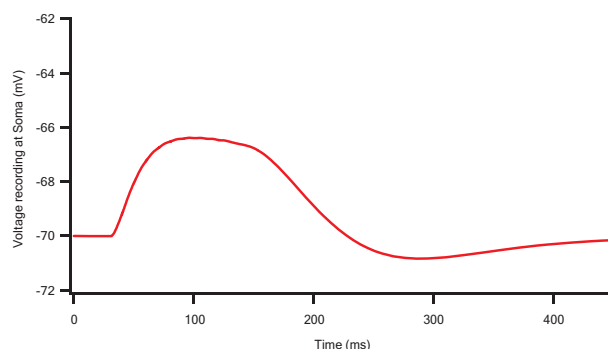


Σχήμα 5.10: Στιγμιότυπο ενδεικτικής καταγραφής δυναμικού από το σώμα του προσομοιωμένου νευρώνα, όταν η ένταση της ενεργοποίησης των συνάψεων στη στιβάδα SR είναι ικανή να προκαλέσει δυναμικό ενεργείας.



Σχήμα 5.11: Καταγραφή δυναμικού από έναν ακραίο δενδρίτη της στιβάδας SLM, όταν οι συνάψεις της τελευταίας ενεργοποιούνται με υπό του κατωφλίου 10 παλμούς, με συχνότητα 100 Hz. Μετά το τέλος της διέγερσης η μεμβράνη του δενδρίτη διατηρείται σε υπερπολωτικό δυναμικό ( $\sim -72$  mV).

των παραγόμενων διεγερτικών και ανασταλτικών ρευμάτων είχε ως σκοπό την διφασική απόκριση του νευρώνα, μετρούμενη στην περιοχή του σώματος. Ειδικότερα, η ενεργοποίηση των *SLM* συνάψεων με έναν προσυναπτικό παλμό καταλήγει σε ένα σύντομο διεγερτικό μετασυναπτικό δυναμικό ακολουθούμενο από ένα μακράς διάρκειας ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό, επαγόμενο από την ενεργοποίηση του *GABA<sub>B</sub>* υποδοχέα.



Σχήμα 5.12: Καταγραφή δυναμικού στο σώμα κατά τη διάρκεια διέγερσης των συνάψεων της στιβάδας *SLM* με 10 παλμούς, συχνότητας 100 *Hz*. Το δυναμικό της μεμβράνης παραμένει για αρκετά *msec* μετά το τέλος της διέγερσης σε υπερπόλωση ( $\sim -71$  *mV*).

Επιπρόσθετα, ενεργοποίηση των συνάψεων της στιβάδας *SLM* με 10 προσυναπτικούς παλμούς στα 100*Hz* ενισχύει σε ένταση και διάρκεια το ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (η απόκριση του *GABA<sub>B</sub>* παρουσιάζει εξάρτηση από τη συχνότητα, ενότητα 4.3.1), μετρούμενο στην περιοχή του σώματος. Επανάληψη του προηγούμενου παλμικού σχήματος για 10 *sec* με συχνότητα ένα *Hz*, αποβαίνει σε προοδευτική με τον χρόνο αποδυνάμωση του ανασταλτικού δυναμικού. Ο συγκεκριμένος φαινότυπος οφείλεται στην υφιστάμενη απευαισθητοποίηση του *GABA<sub>B</sub>* υποδοχέα. Στη συνέχεια, τα συναπτικά σήματα από τις δύο στιβάδες του προσομοιωμένου νευρώνα συμβάλλονται χωρικά. Η χωρική συμβολή των σημάτων λαμβάνει χώρα σε έτερους χρόνους. Η ενεργοποίηση των συνάψεων της στιβάδας *SLM* προηγείται της ενεργοποίησης των συνάψεων στη στιβάδα *SR*. Το χρονικό διάστημα που διαχωρίζει την έναρξη της ενεργοποίησης σε κάθε στιβάδα ονομάζεται *χρονοκαθυστέρηση*.

## Κεφάλαιο 6

Η συμβολή των εισόδων από τον Ενδορρινικό φλοιό και την *CA3* περιοχή διαμορφώνει την διεγερσιμότητα του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα

### 6.1 Εισαγωγή

Η *CA1* περιοχή του ιπποκάμπου είναι αποδέκτης έξω-ιπποκάμπειων και ένδο-ιπποκάμπειων εισόδων από νευρώνες της τρίτης στιβάδας του Ενδορρινικού Φλοιού (*EC*) και της *CA3* περιοχής, αντίστοιχα. Νευρικές ίνες από τον *EC* προβάλλουν στους ακραίους δενδρίτες του πυραμιδικού νευρώνα της βοηθιάδου-μοριώδους στιβάδας, *SLM*, δια μέσω της κροταφοαμμονικής οδού *TA*. Τα *CA1* πυραμιδικά κύτταρα προβάλλουν σ-

το υπόθεμα, και τις εν τω βάθει στιβάδες του *EC* [89]. Οι νευρώνες από την *CA3* περιοχή προβάλλουν στους μέσους δενδρίτες του *CA1* νευρώνα παρέχοντας την κύρια διεγερτική είσοδο στην περιοχή [34]. Εν αντιθέσει, όπως αναφέρθηκε και στην ενότητα (3.3, η οδός *TA* φαίνεται ότι παρέχει ανασταλτική, κατά κύριο λόγο είσοδο. Παλαιότερες μελέτες έχουν υποδείξει την παρουσία ανασταλτικής συνιστώσας στην απόκριση του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου, παραγώμενης από την ενεργοποίηση της οδού, *TA* [26], [213]. Οι Empson και Heinemann κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι γλουταματεργικές συναπτικές εισόδους, προερχόμενες από την οδό *TA*, ενεργοποιούν διάμεσους νευρώνες, για να προκληθεί ανασταλτικό δυναμικό στον πυραμιδικό νευρώνα [51]. Αυτό υποδεικνύεται από την μελέτη των Dvorak-Carbone και Schuman και επιβεβαιώνεται από τη μελέτη των Price και συνεργατών [157], και ενότητα (4.2.5).

Η υπό συνθήκες συμβολή των εισόδων *TA* και *SC* στον *CA1* νευρώνα δύναται να προκαλέσει διαφορετικά σχήματα νευρικών αποκρίσεων. Ιδιαίτερα, η σχετική χρονική τοποθέτηση της ενεργοποίησης των δύο οδών φαίνεται να διαμορφώνει δυναμικά την διεγερσιμότητα του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα [47] και [163]. Το διεγερτικό αποτέλεσμα των εισόδων από την *SC* οδό υφίσταται ισχυρή εξασθένηση όταν προηγείται η ενεργοποίηση της *TA* οδού εντός ενός καλά ορισμένου χρονικού διαστήματος. Το φαινόμενο αυτό αναφέρεται ως φραγή των δυναμικών ενεργείας (*Spike Blocking*) [47] και ορίζεται ως (την πιθανότητα διέγερσης, ενεργοποιώντας μόνο την *SC* οδό) - (πιθανότητα διέγερσης με συζευγμένη ενεργοποίηση των *TA* και *SC* εισόδων). Τα ευρήματα των Dvorak-Carbone και Schuman υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα της φραγής δυναμικών ενεργείας βρίσκεται σε συνέπεια με το σηματοδοτικό μονοπάτι του *GABA<sub>B</sub>* υποδοχέα. Η παρουσία ανταγωνιστή του *GABA<sub>B</sub>* υποδοχέα εξαλείφει το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας.

Σε αυτό το κεφάλαιο, διερευνάται η συνεισφορά του  $GABA_B$  υποδοχέα στο προαναφερόμενο φαινόμενο. Για την διερεύνηση αυτή χρησιμοποιήθηκε μία βελτιστοποιημένη και κατάλληλα προσαρμοσμένη στις ανάγκες του πειράματος έκδοση του  $CA1$  πολυδιαμερισμένου νευρώνα [153], όπως περιγράφεται στην ενότητα (5.2). Στη συνέχεια διερευνάται η επιρροή του σχήματος της συναπτικής τοποθέτησης (συνεντοπισμένες ή διασκορπισμένες συνάψεις στους δενδρίτες του μοντέλου), στην αποτελεσματικότητα της φραγής δυναμικών ενεργείας.

## 6.2 Μέθοδοι

Η βιοφυσικά λεπτομερής, πολυδιαμερισμένη προσομοίωση του  $CA1$  πυραμιδικού κυττάρου η οποία περιγράφηκε στην ενότητα (5.2), υλοποιήθηκε και εκτελέστηκε εντός του λογισμικού περιβάλλοντος  $NEURON$  [78]. Επιγραμματικά αναφέροντας, το μοντέλο περιέχει 15 μηχανισμούς προσομοίωσης των ιοντικών ρευμάτων και τέσσερις διαφορετικούς συναπτικούς μηχανισμούς, όπως περιγράφεται στο πέμπτο κεφάλαιο, στις ενότητες 5.2.5, 5.2.6 και 5.2.7 και, [152].

### 6.2.1 Ο αργός ανασταλτικός υποδοχέας

Για την μελέτη της συνεισφοράς του υποδοχέα  $GABA_B$  στο φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας, στρατολογήθηκε ο μηχανισμός που περιγράφεται στην ενότητα (5.2.5). Η ιδιαιτερότητα του συγκεκριμένου μηχανισμού έγκειται στην ικανότητά του να εκφράζει βραχείας διάρκειας πλαστικότητα. Έκφραση της πλαστικότητας αυτής είναι η απευαισθητοποίηση που επάγεται μετά από επαναληπτική και μακράς διάρκειας διέγερση, εξισώσεις (5.86) και (5.83). Η βαθμονόμηση του συγκεκριμένου μηχανισμού έγινε έτσι ώστε να παράγει την ελάχιστη δυνατή φραγή των δυναμικών ενεργείας. Με αυτή την παραμέτρηση, η εμφάνιση της μέγιστης δυναμικής του φαινομένου της



φραγής δυναμικών ενεργείας μετατοπίστηκε στα  $240ms$ . Προηγούμενη βαθμινόμηση [151], παρήγαγε μέγιστη φραγή στα  $400ms$ , όμοια χρονική τοποθέτηση με το χρόνο που αναφέρεται στη μελέτη [47].

## 6.2.2 Συναπτική τοποθέτηση και συναπτικά ρεύματα

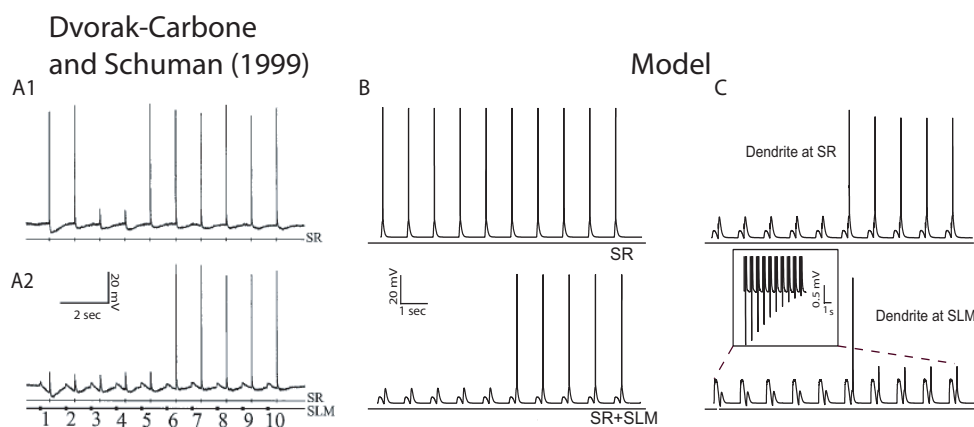
Οι συναπτικοί μηχανισμοί στο παρόν κεφάλαιο τοποθετήθηκαν με τον τρόπο που περιγράφεται στην ενότητα (5.2.6). Τα συναπτικά ρεύματα των οποίων φορείς είναι οι γλουταματεργικοί και GABA-εργικοί υποδοχείς - μηχανισμοί, περιγράφονται στην παράγραφο (5.2.7).

## 6.2.3 Πρωτόκολλο διέγερσης

Για να αναπαραχθεί το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας όπως περιγράφεται στο [47], ο προσομοιωμένος νευρώνας περιορίστηκε βάσει των κριτηρίων που αναφέρονται στην ενότητα (5.2.8). Επιπρόσθετα, για τη διέγερση του νευρώνα - μοντέλου αναπαρήχθη το πρωτόκολλο διέγερσης των [47]. Οι συνάψεις στην στιβάδα *SR*, ενεργοποιήθηκαν με συχνότητα ένα  $Hz$ , ενώ οι συνάψεις στην στιβάδα *SLM* διεγέρθηκαν με 10 ριπές στη συχνότητα του ενός  $Hz$ . Κάθε ριπή συγκροτείται από 10 παλμούς στα  $100Hz$ , (γράφημα 5.9). Για την ανάκτηση των δεδομένων του παρόντος κεφαλαίου, κάθε πείραμα πραγματοποιήθηκε 10 φορές.

## 6.2.4 Αποτελέσματα και συζήτηση

Η αποτελεσματικότητα του φαινομένου φραγής δυναμικών ενεργείας είναι ισχυρά εξαρτώμενη από το διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ της ανεξάρτητης ενεργοποίησης κάθε οδού. Στο 6.1 φαίνεται ότι το μοντέλο - νευρώνας, τελώντας υπό τους προαναφερόμε-



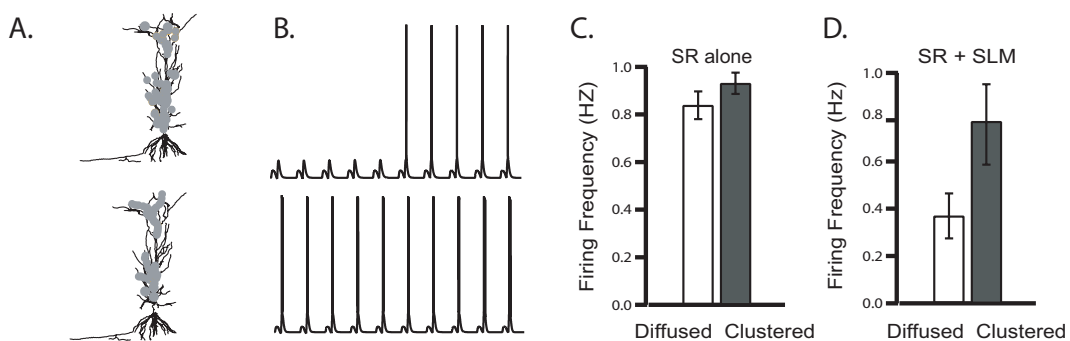
Σχήμα 6.1: Η επαλήθευση του μοντέλου: (A1) παράδειγμα ενός συρμού δυναμικών ενεργείας όταν ενεργοποιούνται οι παράπλευροι κλάδοι *Schaffer*, (A2) όταν οι δύο προσαγωγικοί οδοί συμβάλλονται με 400 msec χρονοκαθυστέρηση. Μετά από τις ριπές στην βοθριώδη-μοριώδη στιβάδα τα πρώτα σωματικά δυναμικά ενεργείας αναστέλλονται ενώ τα υπόλοιπα παραμένουν αναλοίωτα, (B) καταγραφές δυναμικών από το σώμα του μοντέλου. Χρησιμοποιώντας το ίδιο πρωτόκολλο ενεργοποίησης, ο νευρώνας - μοντέλο επαληθεύει τα πειραματικά δεδομένα, (C) καταγραφές δυναμικών από έναν μέσο και έναν ακραίο δενδρίτη όταν και οι συνάψεις και των δύο στιβάδων είναι ενεργοποιημένες. Το ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό σταδιακά μειώνεται στον ακραίο δενδρίτη της στιβάδας *SLM*

νους περιορισμούς, αναπαρήγαγε τα πειραματικά δεδομένα των Dvorak-Carbone και Schuman. Τα πρώτα δυναμικά ενεργείας του συρμού, ανακόπτονται ενώ τα υπόλοιπα παραμένουν αναλοίωτα, όταν η ενεργοποίηση των συναπτικών μηχανισμών της *SLM* στιβάδας, προηγείται κατά 240ms της ενεργοποίησης της *SR* στιβάδας. Χαρακτηριστικό είναι ότι η αποτελεσματικότητα της φραγής φθίνει σε συνάρτηση με την μείωση του ανασταλτικού μετασυναπτικού δυναμικού. Στη συνέχεια διερευνάται η επίδραση του συναπτικού συνεντοπισμού και της συναπτικής διάχυσησ-διασκόρπισης στο μελετούμενο φαινόμενο.

Ενεργοποίηση των τυχαίως τοποθετημένων συνάψεων της στιβάδας *SR*, προκαλεί εκπόλωση του νευρώνα με μέση συχνότητα,  $0.84 \pm 0.05 Hz$ , σχήμα (6.2). Ετεροχρονισμένη συναπτική ενεργοποίηση ( $240ms$ ), των τυχαίως διασκορπισμένων συνάψεων και στις δύο στιβάδες, μειώνει τη συχνότητα εκπόλωσης στα  $0.37 \pm 0.09 Hz$ . Ωστόσο, όταν οι συνεντοπισμένες συνάψεις σε οκτώ δενδρίτες της στιβάδας *SR* δέχονται ερέθισμα, ο νευρώνας εκπολώνεται με μέση συχνότητα  $0.93 \pm 0.04 Hz$ . Η αισθητή αύξηση της μέσης συχνότητας μπορεί να αποδοθεί στην ενεργοποίηση τασοεξαρτωμένων δενδριτικών μηχανισμών [86]. Ετεροχρονισμένη ενεργοποίηση ( $240ms$ ) των συνεντοπισμένων συνάψεων της *SR* και *SLM* στιβάδας καταλήγει σε μείωση της μέσης συχνότητας εκπόλωσης στα  $0.77 \pm 0.17 Hz$ , (6.2B). Όπως υποδεικνύεται από την πειραματική μελέτη [47], ο έλεγχος του *SLM* επί της διεγερτικής δράσης του *SR* μπορεί να στοιχειοθετεί έναν επιλεκτικό τρόπο ρύθμισης της διεγερσιμότητας των *CA1* πυραμιδικών νευρώνων.

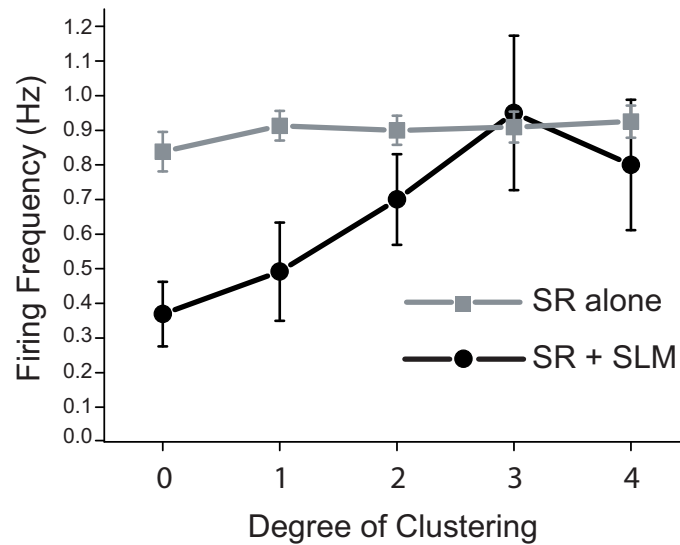
Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι πέρα από την χρονοεξαρτώμενη διαμόρφωση που επιβάλλει η ενεργοποίηση συνάψεων στους απομακρυσμένους δενδρίτες [47], η χωρική διάταξη των συναπτικών εισόδων ρυθμίζει την νευρική διεγερσιμότητα, δια μέσω των ίδιων οδών. Ενισχυμένη αποτελεσματικότητα της φραγής δυναμικών ενεργείας συσχετίζεται με διασκορπισμένη συναπτική τοποθέτηση. Ο δενδριτικός συνεντοπισμός συναπτικών μηχανισμών αποδυναμώνει την εμφάνιση του φαινομένου.

Στη συνέχεια διερευνάται η διακριτική ικανότητα του προσομοιωμένου νευρώνα, να εντοπίζει όχι μόνο την ύπαρξη αλλά και τον βαθμό των συναπτικών συναθροίσεων. Η διερεύνηση γίνεται με μέτρο αναφοράς την φραγή δυναμικών ενεργείας για τις παρακάτω περιπτώσεις: α) πλήρης συνεντοπισμός στους δενδρίτες και των δύο στιβάδων, β) πλήρης διασκορπισμός στους δενδρίτες και των δύο στιβάδων, γ) ενδιάμε-



Σχήμα 6.2: Συχνότητα εκπόλωσης και συναπτική τοποθέτηση: (A) η συναπτική τοποθέτηση στην περίπτωση των διασκορπισμένων (πάνω) και συνεντοπισμένων (κάτω) συνάψεων, (B) χαρακτηριστικά σχήματα εκπόλωσης για χρονοκαθυστέρηση 240 msec. Άνω μέρος, πλήρως διασκορπισμένες συνάψεις, κάτω μέρος, πλήρως συνεντοπισμένες, (C) η συχνότητα του νευρώνα όταν ενεργοποιούνται οι συνάψεις της στιβάδας SR, στην περίπτωση των συνεντοπισμένων και διασκορπισμένων συνάψεων, (D) οι διασκορπισμένες συνάψεις μειώνουν την μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα όταν και οι δύο στιβάδες είναι ενεργοποιημένες ενώ οι συνεντοπισμένες συνάψεις δεν μεταβάλλουν ιδιαίτερα την απόκριση του νευρώνα

σοι βαθμοί συνεντοπισμού. Αρχικά, εξετάστηκε η απόκριση του μοντέλου σε σχέση με τους διαφορετικούς βαθμούς συναπτικού συνεντοπισμού μόνο στην στιβάδα SR, σχήμα(6.3) και βρέθηκε να είναι παρόμοια. Ωστόσο, η μέση συχνότητα εκπόλωσης του κυττάρου διαμορφωνόταν ως συνάρτηση των προοδευτικά αυξανόμενων δενδριτικών συναπτικών συνεντοπισμών. Ειδικότερα, όταν όλες οι συνάψεις είναι διασκορπισμένες, η μέση συχνότητα εκπόλωσης είναι κατά πολύ μειωμένη, άρα η φραγή των δυναμικών ενεργείας που επάγεται από την ενεργοποίηση της στιβάδας SLM είναι η μέγιστη. Ενεργοποιώντας προοδευτικά περισσότερους δενδρίτες με συνεντοπισμένες συνάψεις, προοδευτικά αυξάνεται η μέση συχνότητα απόκρισης του κυττάρου, ενώ επίσης προοδευτικά μειώνεται η αποτελεσματικότητα της φραγής των δυναμικών ενεργείας σχήμα(6.3).



Σχήμα 6.3: Βαθμός συνεντοπισμού και συχνότητα εκπόλωσης. Στο γράφημα απεικονίζεται η συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα ως συνάρτηση της αύξησης των δενδριτών με συνεντοπισμένες συνάψεις. Το μηδέν, (0) αντιστοιχεί στην περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων και στις δύο στιβάδες, το ένα, (1) αντιστοιχεί την περίπτωση που οι συνάψεις είναι συνεντοπισμένες σε έναν δενδρίτη, ενώ το τέσσερα (4) είναι η περίπτωση στην οποία όλες οι συνάψεις είναι συνεντοπισμένες σε τέσσερις δενδρίτες κάθε διαμέρισης του νευρώνα

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης υποδεικνύουν ότι η ενεργοποίηση διασκορπισμένων συναπτικών μηχανισμών ευνοεί την εμφάνιση της φραγής των δυναμικών ενεργείας. Ο παραπάνω τρόπος συναπτικής ενεργοποίησης αναπαριστά την τυχαίότητα με την οποία δέχεται συναπτική είσοδο ένας νευρώνας. Υποθέτουμε ότι αυτός ο τρόπος συναπτικής τοποθέτησης και διέγερσης ενδέχεται να είναι αντιπροσωπευτικός ασθενών ή μικρής σημασίας εισερχόμενων σημάτων. Ακόμα, σήματα που είναι φορείς πληροφορίας ή γενικότερα ισχυρά σήματα, εμφανίζονται ως ενεργοποιητές συνεντοπισμένων συνάψεων. Τα ευρήματα υποδεικνύουν ότι τέτοιου είδους εισόδοι μεταβιβάζον-

ται περισσότερο αξιόπιστα στην σωματική περιοχή. Μία πιθανή λειτουργική ιδιότητα της φραγής δυναμικών ενεργείας είναι η άσκηση *veto* σε σήματα, ανάλογα με την χωροθέτηση των συνάψεων που ενεργοποιούν. Η παρατεταμένη ενεργοποίηση των υποδοχέων *GABA<sub>B</sub>* στον απομακρυσμένο δενδριτικό θύσανο φαίνεται να αποκόπτει τα ασθενή σήματα και την περαιτέρω διαβίβασή τους στο υπόθεμα ή στις ανώτερες φλοιικές περιοχές. Πειραματικές ενδείξεις υποδεικνύουν ότι οι συναπτικές συστάδες ενδέχεται να συσχετίζονται με την σταθεροποίηση των συνάψεων και την παγίωση μνήμης [68]. Επίσης, πειραματικά δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι συναπτικές τροποποιήσεις εξαρτώμενες από την δραστηριότητα, είναι συσχετισμένες με τη πρωτεϊνική σύνθεση στους δενδρίτες [189]. Επιπρόσθετα, έχειδειχθεί ότι η ενεργοποίηση της οδού *TA* είναι αναγκαία για την παγίωση χωρικής μνήμης (*spatial memory*) [165]. Η συναπτική ομαδοποίηση παρέχει το κατάλληλο υπόστρωμα για την προσαύξηση της πρωτεϊνικής σύνθεσης [68]. Καταλήγοντας, η φραγή των δυναμικών ενεργείας μπορεί να είναι ένας δυναμικός μηχανισμός ο οποίος διακρίνει συναπτικές συσπειρώσεις ή διαφορετικά ενδυναμωμένες συνδέσεις έναντι πρόσφατων, διατηρώντας ή περιορίζοντας αντίστοιχα την συνεισφορά τους στην εκπόλωση του νευρώνα [110].

## Κεφάλαιο 7

# Χωρική και χρονική κωδίκευση από έναν μεμονωμένο *CA1* πυραμιδικό νευρώνα

### 7.1 Εισαγωγή

Ένα πλήθος μελετών υποδεικνύει ότι η συμβολή εισερχόμενων σημάτων από ετερόκλητες προσαγωγές οδούς, διαμορφώνει το σχήμα της εκπόλωσης των *CA1* πυραμιδικών κυττάρων [47], [4], [86]. Έχει δειχθεί ότι νεοφλοιικά πυραμιδικά κύτταρα της πέμπτης στιβάδας, εκφράζουν την ικανότητα να ανιχνεύουν σύγχρονα σήματα τα οποία καταφθάνουν από διαφορετικές φλοιικές περιοχές, μέσω της παραγωγής δενδριτικών ασβεστιακών δυναμικών ενεργείας. Τα ασβεστιακά δυναμικά ενεργείας ενεργοποιούνται από αντίδρομα (*backpropagated*) δυναμικά τα οποία τελικά επάγουν την εκπόλωση του κυττάρου με ριπές (*bursts*) [106]. Η ιδιότητα του μεμονωμένου νευρώνα να συσχετίζει εισερχόμενα σήματα, περιορίζεται με την παρουσία *GABA-*

εργικής αναστολής. Σε αυτή την περίπτωση ανακόπτονται τα δενδριτικά ασβεστιακά δυναμικά ενεργείας, υποδεικνύοντας έναν μηχανισμό ικανό να διαχωρίζει εν δυνάμει συνεργαζόμενες εγκεφαλικές περιοχές [106], [20]. Επίσης, δενδριτικές ασβεστιακές αγωγιμότητες στους ακραίους δενδρίτες ενός φλοιικού νευρώνα-μοντέλου, μη ικανές να εκκινήσουν δυναμικά ενεργείας στο σώμα, ενισχύουν την ένταση τους από την παρουσία αντίδρομων δυναμικών [107]. Η γένεση δενδριτικών δυναμικών ενεργείας ως αποτέλεσμα ενεργοποίησης της κροταφοαμμονικής οδού στον CA1 πυραμιδικό νευρώνα, προωθείται στη σωματική περιοχή, με την ενεργοποίηση της οδού των παράπλευρων κλάδων Schaffer [86]. Οι Καλι και συνεργάτες εστιάζουν στον υπογραμμικό (*sub-linear*) τρόπο υπέρθεσης των μετασυναπτικών δυναμικών τα οποία προέρχονται από την ενεργοποίηση της κροταφοαμμονικής οδού [90]. Τόσο οι πειραματικές όσο και οι θεωρητικές μελέτες που προαναφέρθηκαν, είναι ενδεικτικές για την ικανότητα των πυραμιδικών κυττάρων και των CA1 νευρώνων, να διαμορφώνουν την τελική τους απόκριση ως αποτέλεσμα συναπτικής εισόδου από ανώτερα φλοιικά κέντρα, (*top-down modulation*). Ακόμα περισσότερο, συμβαλλόμενη πληροφορία από έταρες φλοιικές πηγές μπορεί να συνεισφέρει σε μία μη γραμμική νευρική επίδοση δίνοντας έρισμα σε *gain modulation* μηχανισμούς [170], [22].

Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι η *top-down* διαμόρφωση του εκπολωτικού σχήματος ενός πυραμιδικού κυττάρου, σχετίζεται με συγκεκριμένες συμπεριφορικές καταστάσεις [61]. Οι O' Keefe και Nadel (1978) συνέδεσαν την συμπεριφορική κατάσταση πειραματικών υποκειμένων με συγκεκριμένες συχνότητες ταλαντώσεων στην δραστηριότητα του ιπποκάμπου [142]. Ενώ, ήδη από το 1973 ο J.R. Ranck ονόμασε *μικροφρενολογία* την συσχέτιση της μακροσκοπικής συμπεριφοράς με την απόκριση ενός και μόνο νευρώνα [162] και απέδωσε συμπεριφορικό περιεχόμενο στην εμφάνιση των **ριπών** από την CA1 περιοχή.



Οι ριπές ως τρόπος εκπόλωσης των νευρώνων, συγκεντρώνουν χαρακτηριστικά μίας πλούσιας και αξιόπιστης σε πληροφορία οντότητας [113] ικανές να κωδικοποιούν διαφορετικά χαρακτηριστικά των εισερχόμενων ερεθισμάτων σε συγκεκριμένα εκπολωτικά σχήματα [99]. Ενδεικτικά αναφέρεται η μελέτη των Harris και συνεργατών κατά την οποία οι ριπές τελούν ως υπό συνθήκη ανιχνευτές συγχρονισμού [74]. Ακόμα, η μελέτη των Buzsaki και συνεργατών αναφέρουν τις ριπές ως μέσο ανάδρασης για την επαγωγή πλαστικότητας [19]. Αυτό όμως που έχει δειχθεί από πολύ νωρίς είναι η ικανότητα των φλοιικών πυραμιδικών νευρώνων να εναλλάσσουν την απόκριση τους μεταξύ ριπών και μεμονωμένων δυναμικών ενεργείας [94].

Η κατανόηση των μηχανισμών οι οποίοι εμπλέκονται στην μετάβαση μεταξύ διακριτών σχημάτων απόκρισης των νευρώνων [179], [204], (από ριπές σε μεμονωμένα δυναμικά ενεργείας και αντίστροφα) συνιστά έναν σημαντικό στόχο αφού μπορεί να αποκαλύψει όχι μόνο τον τρόπο με τον οποίο κωδικοποιούνται χαρακτηριστικά ενός ερεθίσματος [29], αλλά και την πιθανή συμβολή νευρικών κυκλωμάτων σε αυτή την κωδικοποίηση [28].

Στο κεφάλαιο αυτό διερευνάται η χρονική και χωρική συμβολή έξω- και ένδο-ιπποκάμπειων προσαγωγών εισόδων ως ένας πιθανός υποστηρικτικός παράγοντας της προαναφερθείσας μετάβασης. Στη συνέχεια, προβλέπεται ότι ο μεμονωμένος *CA1* πυραμιδικός νευρώνας, μπορεί να εκκωδικοποιήσει χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά των εισερχόμενων σημάτων, με φορέα αυτών των χαρακτηριστικών, τις ριπές δυναμικών ενεργείας κατά τη διάρκεια της εκπόλωσης του.

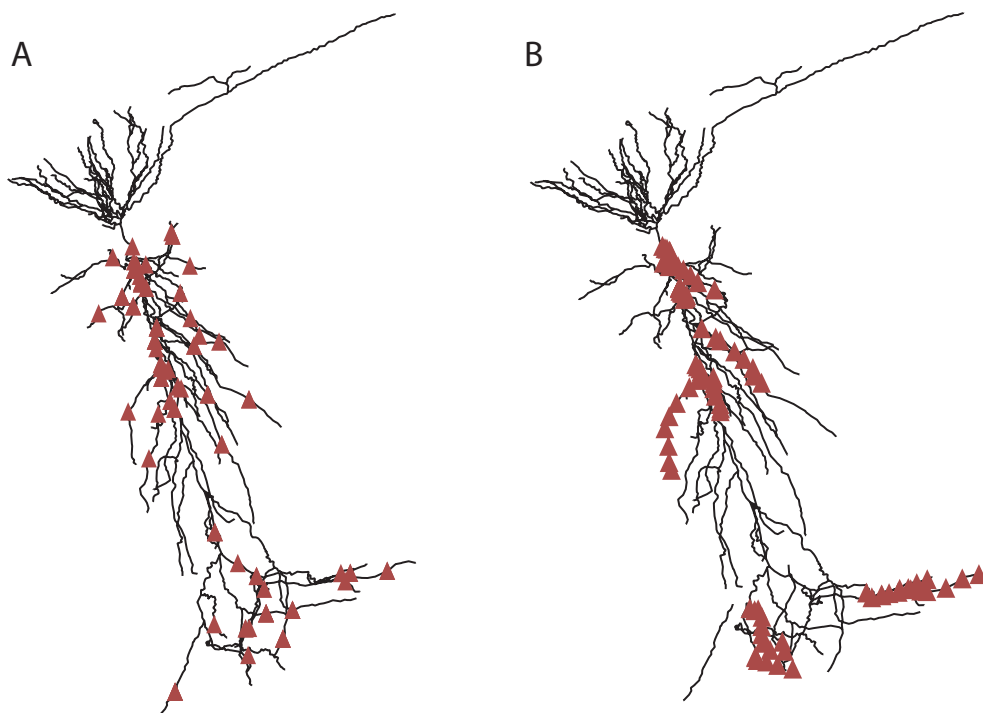
## 7.2 Μέθοδοι

### 7.2.1 Ανάκτηση δεδομένων και μέθοδοι ανάλυσης

Η ανάκτηση των δεδομένων αφορούσε στην συλλογή των αποκρίσεων του προσομοιωμένου νευρώνα, όπως αυτός περιγράφηκε στην ενότητα (5.2) κάτω από μία πληθώρα συνθηκών και παραμετροποιήσεων. Η βαθμονόμηση του μοντέλου παραμένει η ίδια με αυτή που περιγράφηκε στο κεφάλαιο των μεθόδων και στις ενότητες (5.2.8), (6.2.3). Η παράμετρος της χρονοκαθυστερήσης κυμαίνεται από 0 έως 450 *msec* με αυξητικό βήμα 10 ή 50 *msec*.

Κάθε ένα από τα πειράματα, τα οποία θα περιγραφούν παρακάτω, επαναλαμβάνεται 100 φορές. Σε κάθε επανάληψη επιλέγονται τυχαία οι δενδρίτες στους οποίους θα τοποθετηθούν οι συνάψεις και σε κάθε δενδρίτη η τοποθέτηση των συνάψεων γίνεται βάσει μίας ομοιόμορφης κατανομής στο διάστημα μηδέν έως ένα. Από τις 100 αυτές επαναλήψεις αποκλείονται οι περιπτώσεις στις οποίες διέγερση της στιβάδας *SLM* καταλήγει σε απόκριση με δυναμικά ενεργείας από τον νευρώνα. Το πλήθος των πειραμάτων είναι τέσσερα και το πλήθος των χρονοκαθυστερήσεων είναι 43. Συγκεντρώνονται  $4 \times 43 \times 100$  επαναλήψεις (σύνολο 17.200) από τις οποίες επιλέγονται για περαιτέρω ανάλυση οι 10.664.

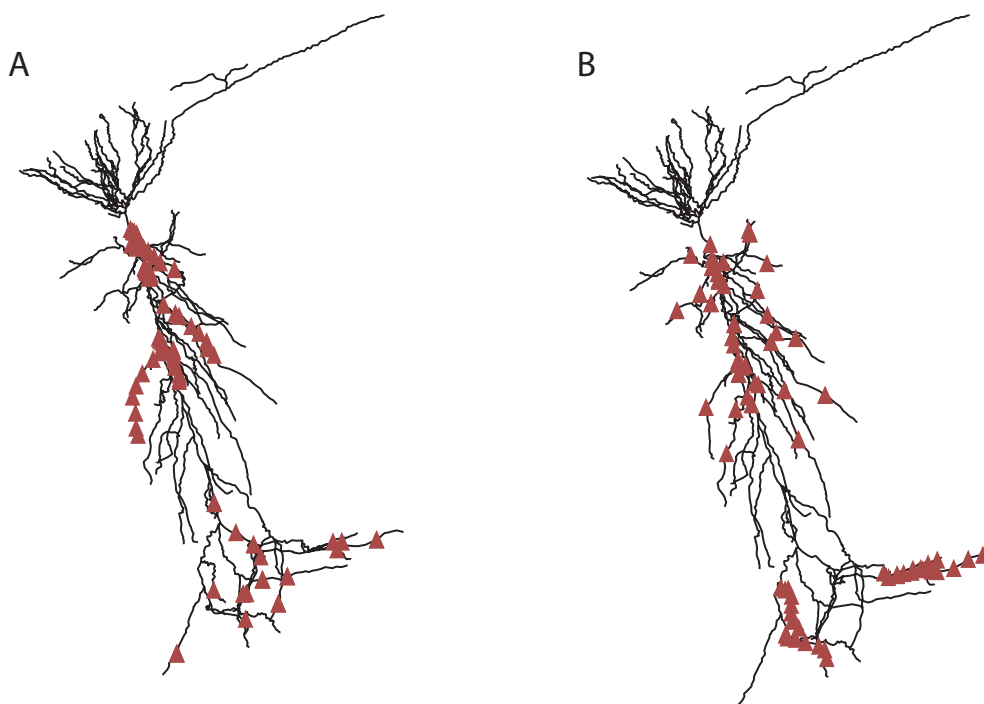
Ορίζεται ως πείραμα1, *Exp1*, το πείραμα διάρκειας 10.000 *msec*, στο οποίο οι συνάψεις τοποθετούνται με τυχαίο τρόπο, (*diffused synapses*), σε τέσσερις δενδρίτες της στιβάδας *SLM* και σε οκτώ δενδρίτες στην στιβάδα *SR*, σχήμα 7.1A. Οι δενδρίτες επιλέγονται τυχαία από το σύνολο των δενδριτών κάθε στιβάδας. Σε κάθε δενδρίτη τοποθετείται ένα πλήθος AMPA, NMDA  $GABA_A$  και  $GABA_B$  υποδοχέων, με τις αναλογίες που περιγράφονται στην ενότητα (5.2.6). Ορίζεται ως πείραμα2, *Exp2*, το πείραμα



Σχήμα 7.1: Παράδειγμα συναπτικής χωροθέτησης στον CA1 πυραμιδικό νευρώνα. Α, οι συνάψεις τοποθετούνται τυχαία στην έκταση των στιβάδων SLM και SR. Β, οι συνάψεις συνεντοπίζονται σε έναν περιορισμένο αριθμό δενδριτών σε κάθε μία από τις δύο στιβάδες του νευρώνα.

διάρκειας 10.000 msec, στο οποίο οι συνάψεις τοποθετούνται με *συνεντοπισμό*, (*clustered synapses*), σε τέσσερις δενδρίτες στην στιβάδα **SLM** και σε οκτώ δενδρίτες στην στιβάδα **SR**, σχήμα 7.1B. Οι δενδρίτες επιλέγονται τυχαία από το σύνολο των δενδριτών κάθε στιβάδας. Σε κάθε δενδρίτη τοποθετείται ένα πλήθος AMPA, NMDA  $GABA_A$  και  $GABA_B$  υποδοχέων με τις αναλογίες που περιγράφονται στην ενότητα (5.2.6).

Ορίζεται ως πείραμα3, *Exp3*, το πείραμα διάρκειας 10.000 msec, στο οποίο οι συνάψεις *συνεντοπίζονται* σε τέσσερις δενδρίτες της στιβάδας **SLM**. Οι συνάψεις της στιβάδας



Σχήμα 7.2: Παράδειγμα συναπτικής χωροθέτησης στον *CA1* πυραμιδικό νευρώνα. Α, οι συνάψεις τοποθετούνται τυχαία στην έκταση της στιβάδας *SLM* και με συνεντοπισμό σε δένδριτες της στιβάδας *SR*. Β, οι συνάψεις συνεντοπίζονται σε έναν περιορισμένο αριθμό δένδριτών της στιβάδας *SLM* ενώ τοποθετούνται τυχαία σε δένδριτες της στιβάδας *SR*.

*SR* τοποθετούνται τυχαία σε οκτώ επιλεγμένους δένδριτες. Οι δένδριτες επιλέγονται τυχαία από το σύνολο των δένδριτών κάθε στιβάδας. Σε κάθε δένδριτη τοποθετείται ένα πλήθος *AMPA*, *NMDA* *GABA<sub>A</sub>* και *GABA<sub>B</sub>* υποδοχέων με τις αναλογίες που περιγράφονται στην ενότητα (5.2.6).

Ορίζεται ως πείραμα4, *Exp4*, το πείραμα διάρκειας 10.000 *msec*, στο οποίο οι συνάψεις συνεντοπίζονται σε οκτώ δένδριτες της στιβάδας **SR**. Οι συνάψεις της στιβάδας *SLM* τοποθετούνται τυχαία σε τέσσερις δένδριτες. Οι δένδριτες επιλέγονται τυχαία από το σύνολο των δένδριτών κάθε στιβάδας. Σε κάθε δένδριτη τοποθετείται ένα πλήθος *AMPA*, *NMDA* *GABA<sub>A</sub>* και *GABA<sub>B</sub>* υποδοχέων με τις αναλογίες που περιγρά-

φονται στην ενότητα (5.2.6).

Για κάθε πείραμα,  $ExpM$ , με  $M=1,2,3,4$  υπολογίζεται ο αριθμός των παραγόμενων δυναμικών ενεργειών  $NoS$  (*number of spikes*), για κάθε επανάληψη  $i$  (*iteration*), μίας χρονοκαθυστέρησης,  $d$  (*Temporal offset*). Η μέση συχνότητα απόκρισης  $ff_{average}$  του προσομοιωμένου νευρώνα δίνεται από τη σχέση:

$$ff_{average} = \frac{1}{10N} \sum_{i=1}^N NoS_{ExpM_i} \quad (7.1)$$

όπου  $N$  ο αριθμός των επαναλήψεων ( $N=62$ ) και  $M=1,2,3,4$ .

Για κάθε πείραμα, ο υπολογισμός της μέσης τιμής του διαστήματος μεταξύ διαδοχικών δυναμικών ενεργειών (*Inter-Spike Interval, ISI*), για όλες τις επαναλήψεις  $i$ , για  $M=1,2,3,4$  και για μία χρονοκαθυστέρηση  $d$  υπολογίζεται ως εξής:

$$ISI_{average} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N ISI_{ExpM_i} \quad (7.2)$$

Η παράμετρος της χρονοκαθυστέρησης κυμαίνεται από 0 έως 450 *msec*.

Για τη διερεύνηση πιθανής ύπαρξης ακολουθιακής συσχέτισης ανάμεσα σε διαδοχικά  $ISI$ , κατασκευάστηκαν τα γραφήματα των επανερχόμενων απεικονίσεων (*Return Maps*). Για την παραγωγή των *Return Maps* ακολουθήθηκε η εξής διαδικασία: Κατασκευάστηκε ένα διάνυσμα το οποίο περιείχε τα  $ISI$  όλων των επαναλήψεων των πειραμάτων,  $Exp1$  και  $Exp2$  για μία χρονοκαθυστέρηση:

$$V_d = [V_{d_1}, V_{d_2}, V_{d_3}, V_{d_4}, \dots, V_{d_{62}}] \quad (7.3)$$

το διάνυσμα αυτό κατασκευάστηκε επαναληπτικά για κάθε διαδοχική χρονοκαθυστερήση μέχρι  $d = 160ms$ . Τα *Return Maps* έγιναν στον τρισδιάστατο χώρο. Κάθε σημείο του διανύσματος  $V_d$  (δηλαδή κάθε  $ISI$ ), απεικονίζεται σε αντιπαράσταση με το επόμενο

και το προηγούμενό του.

Προκειμένου να εξεταστεί η πιθανότητα ύπαρξης αιτιοκρατικής δομής στα δεδομένα των *ISI* χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος για μη γραμμική πρόβλεψη από τους Kantz και Schreiber [95]. Η ανάλυση των χρονοσειρών *ISI* βασίστηκε στη θεωρία των μη γραμμικών αιτιοκρατικών δυναμικών συστημάτων ή διαφορετικά θεωρία του χάους. Η εφαρμογή της παραπάνω θεωρίας πραγματοποιήθηκε με το λογισμικό *TISEAN*<sup>1</sup>. Παρακάτω περιγράφεται σύντομα η μέθοδος. Αυτό το οποίο παρατηρείται σε ένα πείραμα είναι μια χρονοσειρά ή μία ακολουθία από μετρήσεις - παρατηρήσεις [95] και όχι ένα αντικείμενο του χώρου των φάσεων (*phase space*). Η απεικόνιση στον χώρο των φάσεων, είναι αναγκαία για την ανάλυση των παρατηρήσεων με μη γραμμικές μεθόδους, οι οποίες βασίζονται στην θεωρία των δυναμικών συστημάτων. Οι χρονοσειρές είναι μία ακολουθία από μετρήσεις κάποιας ποσότητας του συστήματος της οποίας το μέτρο εξαρτάται από την τρέχουσα κατάσταση του συστήματος:

$$s_n = s(\mathbf{x}(n\Delta t)) + \eta_n \quad (7.4)$$

όπου  $\eta_n$  ο θόρυβος, και  $n\Delta t$  οι  $n$  δειγματοληψίες μήκους  $\Delta t$  επί της χρονοσειράς. Στη συνέχεια, αγνοώντας τον παράγοντα του θορύβου, παράγεται ένα διάνυσμα  $\mathbf{s}_n$  [52], [95] στο οποίο εκχωρούνται οι παρατηρήσεις  $s_n$  ως εξής:

$$\mathbf{s}_n = (s_{n-(m-1)\tau}, s_{n-(m-2)\tau}, \dots, s_{n-\tau}, s_n) \quad (7.5)$$

Η εξίσωση (7.5) αναφέρεται ως *delay reconstruction* σε  $m$  διαστάσεις. Η χρονική διαφορά  $\tau$  αναφέρεται ως χρονική καθυστέρηση (*delay time*), ή (*lag*). Για κάθε παρατήρηση,  $s_n$  ισχύει ότι  $n > (m - 1)\tau$ . Ειδικότερα, η μεταβλήτη  $m$ , (*embedding dimension*), καθορίζει το μέγεθος του ανακατασκευασμένου χώρου. Η τιμή της ορίζε-

---

<sup>1</sup>Το *TISEAN* 3.0.1 είναι διαθέσιμο από την δικτυακή σελίδα: <http://www.mpipks-dresden.mpg.de/tisean/>

ται να είναι διπλάσια από τους ενεργούς βαθμούς ελευθερίας του χώρου <sup>2</sup>. Η επιλογή των κατάλληλων  $\tau$  και  $m$  έχει σημασία για τη σωστή εφαρμογή της μεθόδου. Αν το  $\tau$  επιλεγεί πολύ μικρό, τότε δεν εξασφαλίζεται ανομοιομορφία μεταξύ των διανυσμάτων που συγκροτούν την αναπαράσταση του χώρου. Αν το  $\tau$  επιλεγεί πολύ μεγάλο, τότε τα διανύσματα θα είναι ασυσχέτιστα μεταξύ τους. Ένας συνιστώμενος τρόπος είναι η επιλογή του βάσει της συνάρτησης αυτοσυσχέτισης [1]. Η επιλογή του  $m$  γίνεται με τη μέθοδο των (*false nearest neighbours*) διατυπωμένη από τους Kennel, Brown και Abarbanel (1992). Η βασική ιδέα είναι η εύρεση σημείων από το σύνολο των δεδομένων τα οποία γειτνιάζουν στον embedding χώρο αλλά στην πραγματικότητα δεν έπρεπε να γειτνιάζουν εξ' αιτίας της μελλοντικής τους εξέλιξης [95]. Ή διαφορετικά, έστω δύο σημεία  $\alpha, \beta$  τα οποία απέχουν απόσταση  $\varepsilon > 0$  σε έναν τρισδιάστατο χώρο. Τα ίδια σημεία μελετούνται, αυτή τη φορά σε έναν μικρότερης διάστασης χώρο, στον χώρο δύο διαστάσεων. Η μεταφορά από τον ένα χώρο στον άλλο είναι μία προβολή, η οποία μειώνει το πλήθος των αξόνων. Αν στην νέα διάσταση η απόσταση των  $\alpha, \beta$  είναι μεγάλη, τότε τα  $\alpha, \beta$  χαρακτηρίζονται ως *false neighbours*.

Συμπερασματικά, δεδομένης μιας χρονοσειράς ή μίας σειράς από παρατηρήσεις, του delay time  $\tau$ , και της διάστασης  $m$  του embedding χώρου, ανακατασκευάζονται ο χώρος μέσω των διανυσμάτων  $s_{n-(m-1)\tau}, s_{n-(m-2)\tau}, \dots, s_{n-\tau}, s_n$ . Στη συνέχεια προκείμενου να γίνει πρόβλεψη σε  $\Delta k$  βήματα, για κάθε σημείο του  $m$ -διάστατου χώρου, γειτονικά του σημεία απεικονίζονται σε μία γειτονία  $\varepsilon$  του embedding χώρου. Βάσει αυτών των γειτόνων σχηματίζεται η πρόβλεψη για τα επόμενα  $\Delta k$  μελλοντικά βήματα, σύμφωνα με τη σχέση [95]:

$$\hat{s}_{n+\Delta k} = \frac{1}{|U_\varepsilon(\mathbf{s}_n)|} \sum_{s_i \in \mathbf{s}_n} s_{i+\Delta k} \quad (7.6)$$

<sup>2</sup>Σύμφωνα με το θεώρημα του Takens [172],  $m > 2D_0$  όπου  $D_0$  η *box counting* διάσταση του ατράκτορα

Το λάθος της πρόβλεψης  $PE_s(\Delta k)$ , υπολογίζεται ως τη μέση τιμή του τετραγώνου της διαφοράς μεταξύ των προβλεπόμενων και των πραγματικών μελλοντικών τιμών [52], [44]:

$$PE_s(\Delta k) = \langle [\hat{s}_{n+\Delta k} - s_{n+\Delta k}] \rangle \quad (7.7)$$

Η μη γραμμική ανάλυση σήματος και η εφαρμογή του λογισμικού *TISEAN* προκειμένου να εντοπιστεί πιθανή μη αιτιοκρατική δομή στα *ISI*, έγινε χρησιμοποιώντας τις παρακάτω παραμέτρους:

*time delay* = 6, όπως υπολογίστηκε από την συνάρτηση αυτοσυσχέτισης του λογισμικού *MATLAB 6.5*

*embedding dimension*,  $m = 10$ , όπως υπολογίστηκε από τη μέθοδο *false nearest neighbours* του λογισμικού *TISEAN*

πλήθος γειτόνων = 8

ορίζοντας πρόβλεψης,  $\Delta k = 10$

Η επιλογή της τιμής του ορίζοντα πρόβλεψης έγινε βάσει της χαρακτηριστικής ιδιότητας των χαοτικών συστημάτων να εξαλείφουν την προβλεψιμότητα τους με την πάροδο του χρόνου. Κατά συνέπεια αυξημένη αρνητική διαφορά μεταξύ του πρώτου και του τελευταίου βήματος, παρέχει ακόμα μία ένδειξη ύπαρξης μη αιτιοκρατικής δομής [44].

Προκειμένου να αποδοθεί ποσοτικά η πληροφορία που φέρουν τα γραφήματα των *Return Maps* για τα πειράματα *Exp1* και *Exp2*, χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος ιεραρχικής ταξινόμησης (δμπλετε λινκαγε, Σπεαρμαν Ρανκ σορρελατιον) και οπτικοποιήθηκε με την κατασκευή δενδρογράμματος. Παρακάτω περιγράφεται η είσοδος του δενδρογράμματος.



Για να απεικονισθεί το σχήμα της εκπόλωσης του προσομοιωμένου νευρώνα, όπως αυτό διαμορφώνεται από την συναπτική τοποθέτηση (διασκορπισμένες συνάψεις στις δύο στιβάδες ή συνεντοπισμένες στις δύο στιβάδες) και την χρονοκαθυστέρηση  $d$ , κατασκευάστηκε ο παρακάτω πίνακας:

$$A_{nm} = (\text{mean}(ISI)_{i=1}^N)_{d_n}^{t_m} \quad (7.8)$$

όπου  $N = 62$  το πλήθος των επαναλήψεων,  $t_m$  με  $m = 1, 2, \dots, 10$  τα *bins* στα οποία διαιρείται η καταγραφή κάθε πειράματος συνολικής διάρκειας  $10\text{sec}$ . Ακόμα,  $d_n$  με  $n = 0, 20, 40, 60, \dots, 160$  *ms* οι χρονοκαθυστερήσεις που χρησιμοποιήθηκαν. Ο πίνακας  $A$  περιέχει το σχήμα της εκπόλωσης και των δύο πειραμάτων, *Exp1* και *Exp2*. Στον πίνακα  $B$ , προστίθεται ένα ακόμα χαρακτηριστικό: η μέση τιμή της ποσότητας, *time-to-first-spike*, (TTFS), για κάθε χρονοκαθυστέρηση  $d = 0, 20, 40, 60, \dots, 160$  *ms*.

$$B = [A \quad TTFS] \quad (7.9)$$

Η ιεραρχική ταξινόμηση στον πίνακα  $B$  πραγματοποιήθηκε με την μετρική (*Complete linkage, Spearman Rank correlation*), στο λογισμικό περιβάλλον του *MATLAB 6.5*.

Για να μελετηθεί εκτενέστερα η συμπεριφορά του προσομοιωμένου νευρώνα κατά τη διάρκεια των ριπών *bursts* εκτιμήθηκε ο χρόνος εμφάνισης του πρώτου δυναμικού ενεργείας, στην πρώτη ριπή κάθε καταγραφής, για τα πειράματα *Exp1* και *Exp2* και για τις παρακάτω τιμές χρονοκαθυστέρησης:  $d = 0, 10, 20, \dots, 100$  *ms*. Η μελετούμενη παράμετρος είναι γνωστή ως *time-to-first-spike*. Η μέθοδος αναπαράστασης που χρησιμοποιήθηκε ήταν με την στατιστική ανάλυση των *boxplots*.

## 7.2.2 Απαγωγός ρεύματος, Current sink

Η ανασταλτική επίδραση της διέγερσης των ακραίων δενδριτών του προσομοιωμένου νευρώνα, είναι η υπερπόλωση του νευρώνα κατά  $3\text{-}4$  *mV*. Για να εξεταστεί η

παρουσία ή μη *current sink* ή *current source* στους ακραίους δενδρίτες του νευρώνα, εξισώθηκε το δυναμικό αναστροφής του ανασταλτικού μηχανισμού  $GABA_B$  με το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Σε αυτή την περίπτωση το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας καταργήθηκε. Αυτό βεβαιώνει το γεγονός ότι το φαινόμενο της φραγής των δυναμικών ενεργείας σχετίζεται με το δυναμικό της μεμβράνης, και συσχετίζει τις ακραίες συναπτικές εισόδους, με την ολοκλήρωση του σήματος στη σωματική περιοχή. Ακόμα, αυτή η επιβεβαίωση έρχεται σε συμφωνία με πειραματικά δεδομένα σύμφωνα με τα οποία διέγερση της οδού  $TA$  δεν επαρκεί για να παραχθεί *current sink* ή *current source* στην στιβάδα  $SLM$  [17], [12].

### 7.2.3 Υπολογιστική Δύναμη

Για την ολοκλήρωση αυτής της εργασίας χρησιμοποιήθηκαν ένας προσωπικός υπολογιστής *Pentium 2.4 GHz*, δύο servers με επεξεργαστές *xeon*, και ένα σύμπλεγμα, (*cluster*) από 64 *dual Opteron 242k*, 1 *Gbyte main memory CPU* συστήματα (σύνολο 128 επεξεργαστών) διασυνδεδεμένοι σε (*Gigabit Ethernet*) δίκτυο <sup>3</sup>.

## 7.3 Αποτελέσματα

Προκειμένου να διερευνηθεί η διαμόρφωση και οι ιδιότητες της απόκρισης των  $CA1$  πυραμιδικών νευρώνων σε σχέση με την κατά στιβάδα εξειδικευμένη συναπτική διέγερση, συνδυάζεται συναπτική διέγερση στο πεδίο  $SR$  και  $SLM$ , σε ένα μορφολογικά και βιοφυσικά λεπτομερές υπολογιστικό μοντέλο όπως περιγράφεται στην ενότητα (5.2.6) στο κεφάλαιο (5). Το διεγερτικό πρωτόκολλο το οποίο χρησιμοποιείται είναι το ίδιο με

---

<sup>3</sup>Το cluster ήταν μία πρωτότυπη υπερδομή, αρχιτεκτονημένη από την ερευνητική ομάδα του Δρ. Άγγελου Μπίλλα, στο εργαστήριο *CARV* του Ινστιτούτου Πληροφορικής, του Ιδρύματος Τεχνολογίας και Έρευνας.

αυτό που περιγράφηκε στην μελέτη [47] και αναπαράγεται όπως περιγράφεται στην ενότητα (7.2.1).

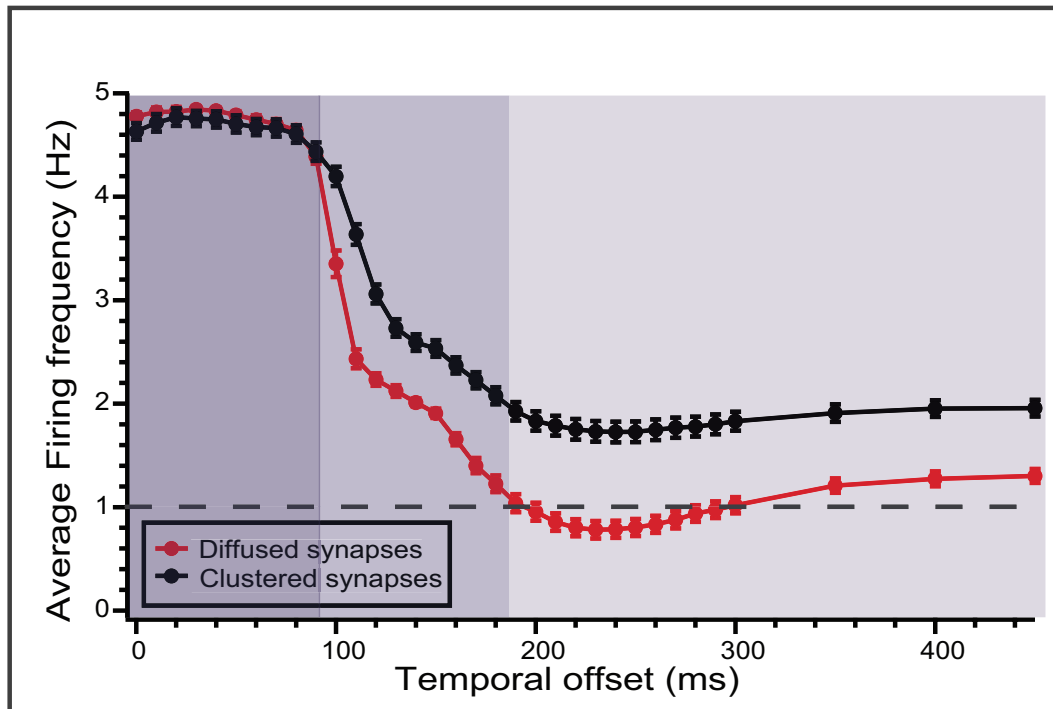
Για να διερευνηθεί η επίδραση της χρονικής καθυστέρησης (χρονική συνιστώσα) στην ενεργοποίηση των εισερχόμενων σημάτων, όπως επίσης και η συνεισφορά της συναπτικής τοποθέτησης (χωρική συνιστώσα) στην απόκριση του προσομοιωμένου νευρώνα, πραγματοποιείται μία σειρά από πειράματα, *Exp1*, *Exp2*, *Exp3*, *Exp4*, όπως περιγράφονται στις ενότητες (5.2.8 και (7.2.1), και αναλύεται με διαφορετικές προσεγγίσεις η τελική απόκριση του νευρώνα σε ένα πλήθος διαφορετικών καταστάσεων.

### 7.3.1 Η διαφορική επίδραση χωρικών και χρονικών ιδιοτήτων στο σχήμα απόκρισης του νευρώνα μοντέλου

Ενώ εφαρμογή μεγάλων χρονοκαθυστερήσεων στην ενεργοποίηση των συνάψεων στις στιβάδες *SR* και *SLM* έχειδειχθεί να μειώνουν την διεγερσιμότητα των *CA1* πυραμιδικών νευρώνων [165], [151], μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις φαίνεται να διευκολύνουν την συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα - μοντέλου, μέσω της επαγωγής ριπών. Η ενεργοποίηση του νευρώνα με ριπές είναι ισχυρότερη για χρονοκαθυστερήσεις από 0 έως  $100\text{msec}$  ενώ ο αριθμός των δυναμικών ενεργείας ανά ριπή μειώνεται με την αύξηση της χρονοκαθυστερήσης,  $100\text{-}190\text{msec}$ . Η διαμόρφωση της διεγερσιμότητας όπως επιβάλλεται από τη χρονική συμβολή των εισερχόμενων κατά στιβάδα σημάτων, επιδέχεται δεύτερο βαθμό διαμόρφωσης από την τρόπο χωροθέτησης των συνάψεων. Στο σχήμα (7.3) απεικονίζεται η μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα, (7.1) για τα πειράματα *Exp1* και *Exp2*,<sup>4</sup> ως συνάρτηση της χρονοκα-

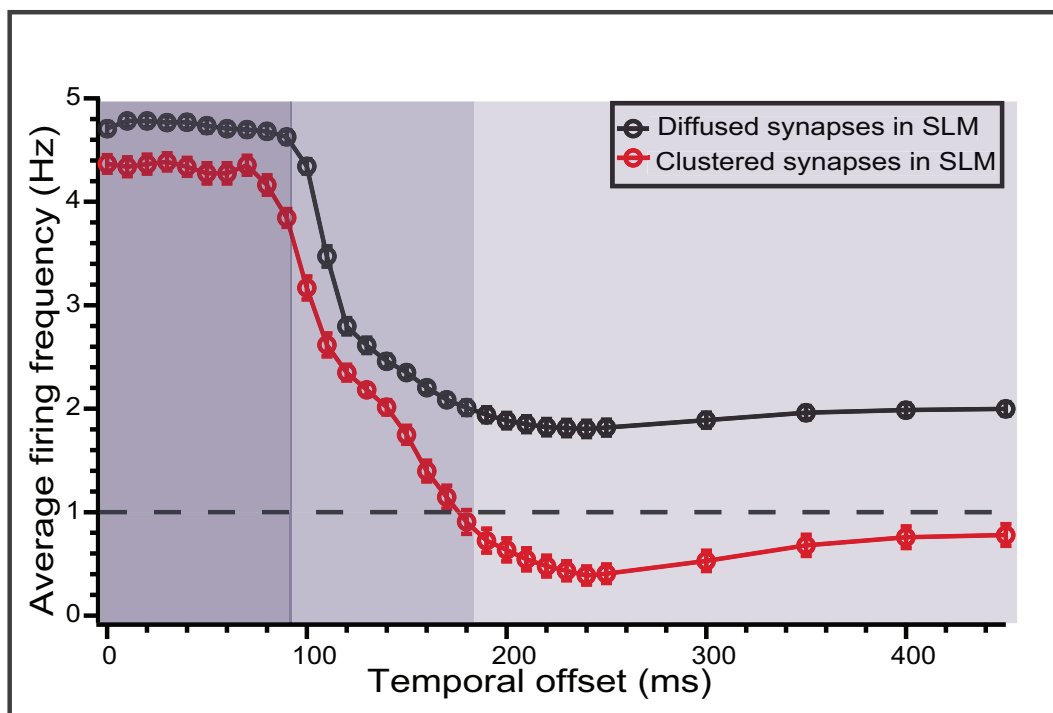
<sup>4</sup>Υπενθυμίζεται ότι το πείραμα *Exp1* αναφέρεται στην περίπτωση των τυχαίως καταναμημένων συνάψεων στην έκταση των δύο στιβάδων. Το πείραμα *Exp2* αναφέρεται στη

θυστέρησης. Όπως φαίνεται στο σχήμα (7.3), στην περίπτωση των διασκορπισμένων



Σχήμα 7.3: Η μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα για χρονοκαθυστερήσεις από 0-450 msec για δύο πειράματα. Στις δύο καμπύλες διακρίνονται τρεις φάσεις. Στην περίπτωση των διασκορπισμένων συνάψεων (κόκκινη καμπύλη) παρατηρείται φραγή των δυναμικών ενεργείας για χρονοκαθυστερήσεις από 190-290 msec. Για μικρές τιμές της χρονοκαθυστερέσης (0 έως 100 msec) η απόκριση του νευρώνα διευκολύνεται. Μεταξύ των δύο φάσεων παρεμβάλλεται μία μεταβατική περίοδος 80 msec περίπου. Οι συνεντοπισμένες συνάψεις (μαύρη καμπύλη) ελαττώνουν την μέση συχνότητα εκπόλωσης αλλά δεν παρουσιάζουν το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας.

συνάψεων (*Diffused Synapses*), ο προσομοιωμένος νευρώνας εκδηλώνει τριφασική  
ν περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων σε περιορισμένο αριθμό δενδριτών των δύο  
στιβάδων. Το πείραμα *Exp3*, στην περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων σε περιορισ-  
μένο αριθμό δενδριτών στη στιβάδα *SLM*. Το πείραμα *Exp4* αναφέρεται στην περίπτωση των  
συνεντοπισμένων συνάψεων σε περιορισμένο αριθμό δενδριτών στη στιβάδα *SR*



Σχήμα 7.4: Η μέση συχνότητα εκπόλωσης του νευρώνα για χρονοκαθυστερήσεις από 0-450 msec για δύο πειράματα. Οι δύο καμπύλες διακρίνονται σε τρεις φάσεις. Όταν οι συνάψεις συνεντοπίζονται στη στιβάδα SLM η αποτελεσματικότητα του φαινομένου φραγής δυναμικών ενεργείας εντείνεται και παρατείνεται (κόκκινη καμπύλη). Αντίθετα, συνεντοπίζοντας τις συνάψεις στη στιβάδα SR η καμπύλη ομοιάζει με την περίπτωση των πλήρως συνεντοπισμένων συνάψεων.

απόκριση. Χρονοκαθυστερήσεις μεταξύ 0 και 140msec επάγουν έντονη απόκριση με ριπές, χρονοκαθυστερήσεις μεταξύ 190 και 300 msec καταλήγουν σε μειωμένη διεγερσιμότητα, δηλαδή φραγή των δυναμικών ενεργείας *spike blocking*. Μεγαλύτερες χρονοκαθυστερήσεις δεν επηρεάζουν ιδιαίτερα την διεγερσιμότητα του κυττάρου. Στην περίπτωση που οι συνάψεις είναι συνεντοπισμένες (*Clustered Synapses*), σχεδόν ολοκληρωτικά περιορίζουν το φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας. Όπως φαίνεται από το γράφημα (7.4), η ενισχυμένη απόκριση του κυττάρου είναι αποτέλεσμα του συναπτικού συνεντοπισμού στην στιβάδα SR, ως *SR Clustered* στο σχήμα.

Συνεντοπισμός μόνο στην στιβάδα *SLM*, ενισχύει την αποδύναμωση του σήματος, όπως δείχνει η μέση τιμή της συχνότητας εκπόλωσης στο γράφημα (7.4) (κόκκινη καμπύλη).

Από τα παραπάνω ευρήματα φαίνεται ότι συνεντοπισμένες, σύγχρονες εισόδους σε απομακρυσμένους δενδρίτες του προσομοιωμένου νευρώνα, δρουν ως πύλη *AND* για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις, και ως πύλη *XOR* για μεγαλύτερους χρόνους. Επιπλέον, τα αποτελέσματα που περιγράφηκαν υποδεικνύουν ως πιθανό μηχανισμό μετάβασης της απόκρισης του νευρώνα μοντέλου από μία κατάσταση έντονης διεγερσιμότητας με ριπές, σε απόκριση με μεμονωμένα δυναμικά ενεργείας ή και πλήρη σιγή, τον χρονικό ετεροχρονισμό μεταξύ των προσαγωγών εισόδων.

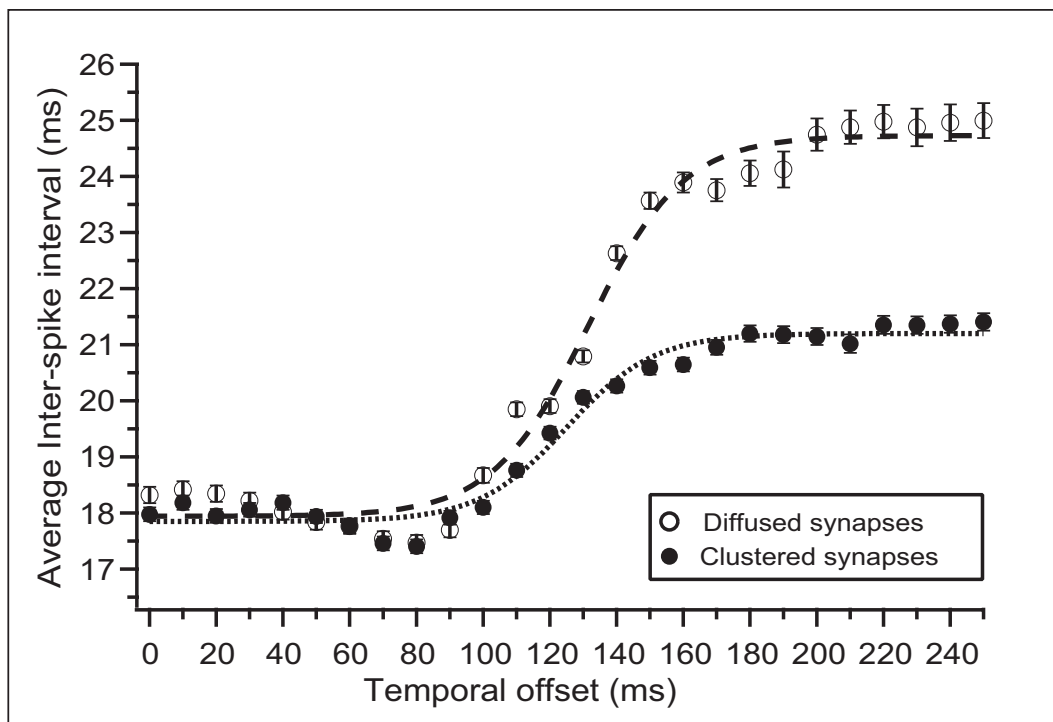
### 7.3.2 Ανάλυση κατά την περίοδο των ριπών:

#### Τα *ISIs* ως φορείς πληροφορίας

Όπως φάνηκε από την προηγούμενη παράγραφο, τόσο χωρικά όσο και χρονικά χαρακτηριστικά του εισερχόμενου σήματος επηρεάζουν την απόκριση του κυττάρου. Σε αυτή την ενότητα διερευνάται η πιθανότητα αυτά τα χαρακτηριστικά να κωδικοούνται στο σήμα εξόδου. Ειδικότερα, μελέτη θα γίνει για εκείνες τις χρονοκαθυστερήσεις κατά τις οποίες εμφανίζονται ριπές δυναμικών ενεργείας. Για να διερευνηθεί το είδος της πληροφορίας που περιέχεται εντός των ριπών, υπολογίζεται η μέση τιμή του *ISI* όπως περιγράφεται στην εξίσωση (7.2) για κάθε χρονοκαθυστερήση από 0 έως 250 *ms* και κάθε διαφορετικό πείραμα *Exp1*, *Exp2*, *Exp3*, *Exp4*. Τα γραφήματα (7.5), (7.6) δείχνουν τον τρόπο με τον οποίο η μέση τιμή των *ISI* διαμορφώνεται ως συνάρτηση των χρονοκαθυστερήσεων για κάθε πείραμα. Και στις τέσσερις

περιπτώσεις τα δεδομένα προσεγγίζονται καλά <sup>5</sup> από διαφορετικές σιγμοειδείς καμπύλες,  $rate_{Exp1} = 13.117 \pm 6$ ,  $rate_{Exp2} = 14.298 \pm 5.2$ ,  $rate_{Exp3} = 18.96 \pm 5.3$ ,  $rate_{Exp4} = 9.13 \pm 5.67$ . Όπως υποδεικνύεται από το γράφημα (7.6), η διαφορά των δύο ακραίων συναπτικών τοποθετήσεων, *Exp1* και *Exp2*, απεικονίζεται στην τιμή των *ISI* για μεγάλες χρονοκαθυστερήσεις (140 – 250msec), αλλά όχι για τις σύντομες. Ακόμα για χρονοκαθυστερήσεις από 100 έως 140 msec, ή αλλιώς κατά τη διάρκεια της μεταβατικής φάσης, (*transition phase*), διακρίνεται η ένα προς ένα απεικόνιση των χρονοκαθυστερήσεων με τη μέση τιμή του *ISI*. Συγκρίνοντας το γράφημα (7.5) με το (7.6) προκύπτει ότι οι μεγάλες μέσες τιμές των *ISI* οι οποίες αντιστοιχούν στις τυχαία κατανομημένες συνάψεις, *Exp1* οφείλονται στις διασκορπισμένες συνάψεις της στιβάδας *SR*. Αντίστοιχα, ο συνεντοπισμός συνάψεων στην στιβάδα *SLM* φαίνεται να ευθύνεται για τις μειωμένες τιμές των μέσων τιμών των *ISI* που παρατηρούνται στο (7.6), στην περίπτωση του πειράματος *Exp2*. Συμπερασματικά, τα παραπάνω αποτελέσματα υποδεικνύουν ότι χωρική και χρονική πληροφορία των εισερχόμενων σημάτων είναι δυνατόν να απεικονισθεί σε μία ενδογενή παράμετρο του συστήματος, όπως το *ISI*. Η διαφορετικά, μία εξωγενής και μεγάλου χρονικού εύρους παράμετρος, όπως η χρονοκαθυστερήση για τιμές μεταξύ (140-250msec), βρίσκει απεικόνιση σε μία ενδογενή και μικρού φάσματος παράμετρο, όπως το *ISI* και τη μέση τιμή του. Συγκρίνοντας τα γραφήματα (7.3) και (7.5, 7.5) φαίνεται ότι η χωρική κατανομή των ενεργοποιημένων εισόδων μπορεί να εν-κωδικοποιηθεί με ένα κώδικα συχνότητας, (*rate code*). Ωστόσο, αν και ο υπολογισμός της μέσης τιμής των *ISI* υπήρξε ιδιαίτερα πληροφοριακός, χαρακτηριστικά τρώτα ως προς ένα ολιστικό μέτρο (όπως η μέση τιμή), πιθανόν να διαφεύγουν της αποκάλυψής τους.

<sup>5</sup>Για το *Exp1*  $X^2 = 1.297$  ενώ  $Q_{0.99,25}^2 = 8.649$ , για το *Exp2*  $Q^2 = 3.491$  ενώ  $Q_{0.99,25}^2 = 8.649$ , για το *Exp3*  $Q^2 = 1,782$  ενώ  $Q_{0.99,25}^2 = 8.649$  και για το *Exp4*,  $Q^2 = 2.723$  ενώ  $Q_{0.99,25}^2 = 8.649$

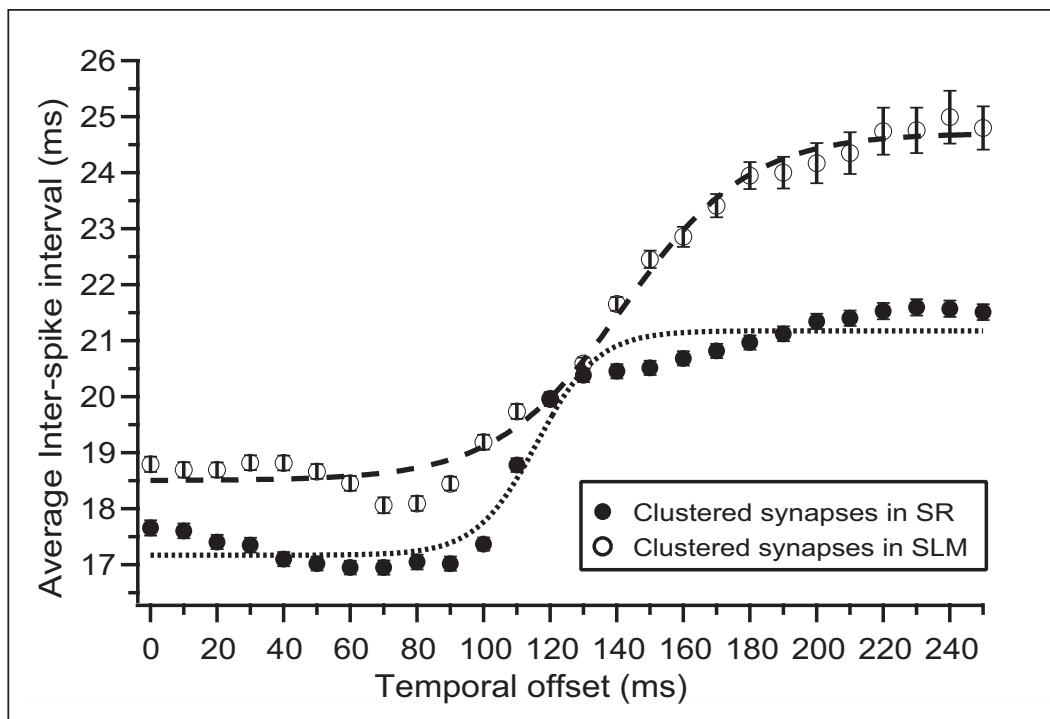


Σχήμα 7.5: Η μέση τιμή των *ISI* για δύο πειράματα και για χρονοκαθυστερήσεις από 0–250 *msec*. Για χρονοκαθυστερήσεις μεγαλύτερες των 120 *msec*, η μέση τιμή των *ISI* για τις συνεντοπισμένες συνάψεις διαχωρίζεται από τη μέση τιμή των *ISI* κατά την τυχαία συναπτική χωροθέτηση. Μεσαίες τιμές των χρονοκαθυστερήσεων απεικονίζονται σχεδόν ένα προς ένα με τη μέση τιμή των *ISI*. Οι τυχαία χωροθετημένες συνάψεις στη στιβάδα *SR* (*Clustered synapses in SLM*) συμβάλλουν στην αύξηση του μέσου *ISI*. Ο μερικός συνεντοπισμός φαίνεται να διαχωρίζει τις μέσες τιμές των *ISI* για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις

### 7.3.3 Χωρική και χρονική πληροφορία στο περιεχόμενο των ριπών

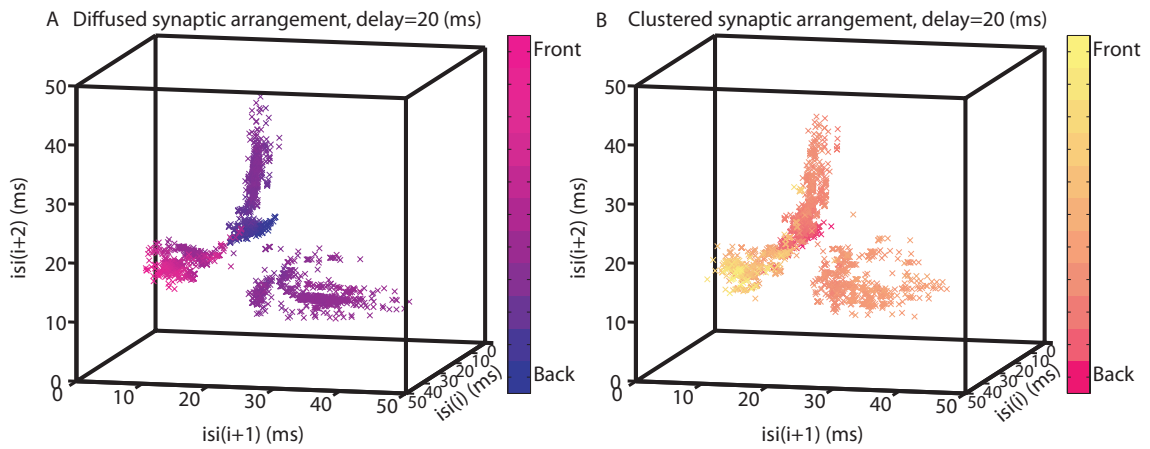
Προκειμένου να αποκτηθεί πρόσβαση στο δυναμικό περιεχόμενο των σχημάτων εκπόλωσης του νευρώνα, στρατολογείται η μέθοδος των *Return Maps* ή διαφορετικά των *Phase Portraits*. Με την μέθοδο αυτή επιτυγχάνεται η αναπαράσταση των δεδομένων, δηλαδή των χρονοσειρών, σε τρεις διαστάσεις, (αναλυτικότερη περιγραφή στην



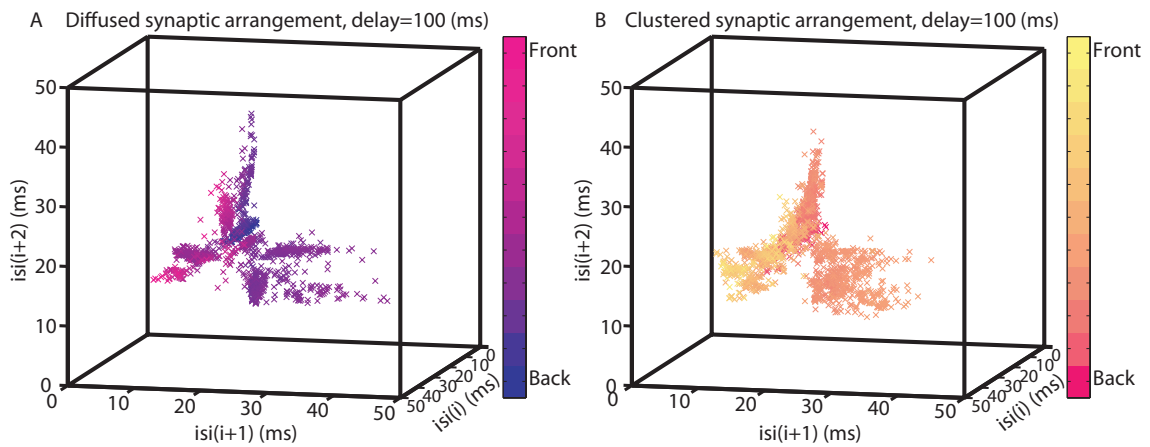


Σχήμα 7.6: Η μέση τιμή των *ISI* για δύο πειράματα και για χρονοκαθυστερήσεις από 0 – 250 msec. Οι τυχαία χωροθετημένες συνάψεις στη σιβάδα *SR* (*Clustered synapses in SLM*) συμβάλλουν στην αύξηση του μέσου *ISI*. Ο μερικός συνεντοπισμός φαίνεται να διαχωρίζει τις μέσες τιμές των *ISI* για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις

ενότητα 7.2.1 των μεθόδων). Στα γραφήματα (7.7), (7.8), (7.9), (7.10), αναπαριστώνται τα *Return Maps* για τέσσερις διαφορετικές χρονοκαθυστερήσεις: 0, 100, 120, 160 (msec) και για τα πειράματα *Exp1* και *Exp2*. Όπως φαίνεται από τα γραφήματα (7.7A) και (7.7B) η αλληλουχία των *ISI* σχηματίζει θορυβώδη κατανομή στο χώρο στην περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων *Exp2*, ενώ τα παρελθόντα με τα μελλοντικά *ISI* εμφανίζουν ισχυρά δείγματα συσχέτισης όπως υποδεικνύει η εμφάνιση διακριτών υποσυνόλων στο (7.7A), για την περίπτωση των τυχαίως χωροθετημένων συνάψεων. Με την αύξηση της χρονοκαθυστερήσης η ακολουθιακή σχέση των *ISI* και η συμπάγεια των σχηματιζόμενων υποσυνόλων, για το πείραμα *Exp1*, γραφήματα

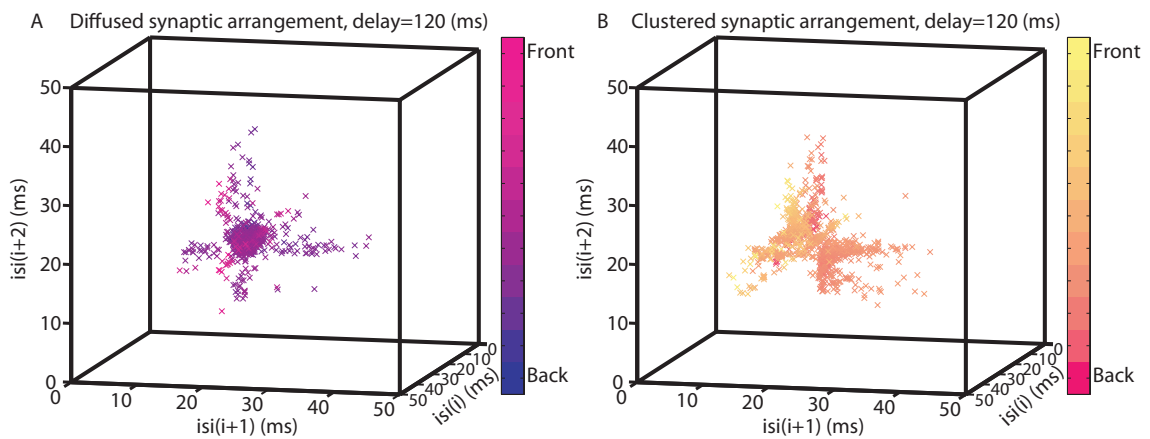


Σχήμα 7.7: Return Maps των *ISI*: (A), όταν οι συνάψεις είναι διασκορπισμένες για χρονοκαθυστέρηση 20 msec, σχηματίζονται ευδιάκριτα σύνολα. (B), όταν οι συνάψεις συνεντοπίζονται με την ίδια χρονοκαθυστέρηση η ακολουθία των *ISI* γίνεται ελαφρώς θορυβώδης και τα σύνολα λιγότερο ευδιάκριτα



Σχήμα 7.8: Return Maps των *ISI*: (A), όταν οι συνάψεις είναι διασκορπισμένες για χρονοκαθυστέρηση 100 msec, σχηματίζονται λιγότερο ευδιάκριτα σύνολα. (B), όταν οι συνάψεις συνεντοπίζονται με την ίδια χρονοκαθυστέρηση η κατανομή εξακολουθεί να είναι θορυβώδης, διατηρεί όμως τα αρχικά χαρακτηριστικά της

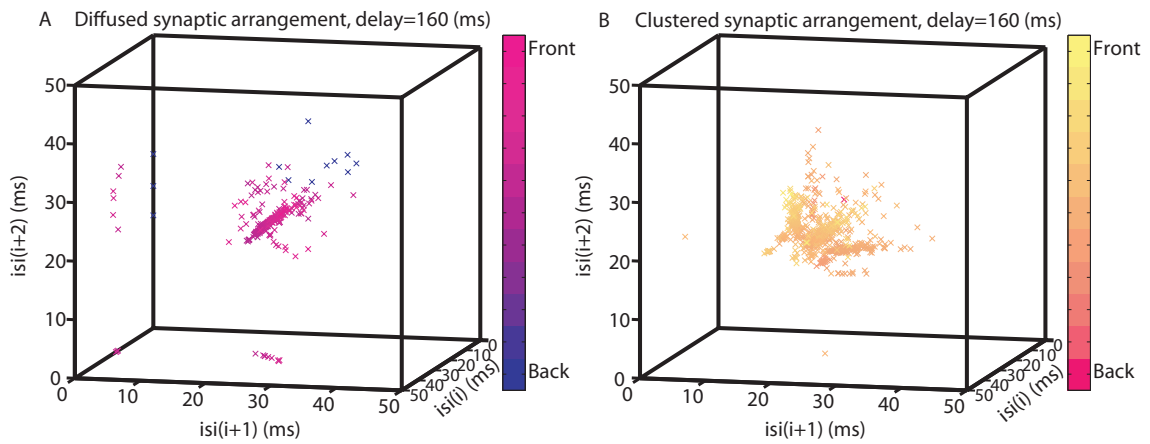
(7.8A) και (7.9A) εξουδετερώνεται, ενώ μεταπίπτει απότομα σε τυχαία ακολουθιακή σχέση για χρονοκαθυστέρηση ίση με 100 msec, γράφημα (7.10A). Σημειώνεται ότι,



Σχήμα 7.9: Return Maps των *ISI*: (A), όταν η χρονοκαυστήρηση είναι 120 msec, δηλαδή τα προσαγωγά σήματα δεν συμπίπτουν χρονικά, οι τυχαίως χρωματισμένες συνάψεις, από μία κατάσταση υψηλής διασποράς, καταλήγουν σε μία διαφορετική κατάσταση η οποία χαρακτηρίζεται από μία χωρική και χρονική συγκέντρωση. (B), η κατανομή των *ISI* για τις συνεντοπισμένες συνάψεις χάνει την δομή της με αργότερο ρυθμό

για χρονοκαυστερήσεις μέχρι και 100 (msec) τα συμβαλλόμενα σήματα από την στιβάδα *SR* και την στιβάδα *SLM* υπερθέτονται μεταξύ τους. Ανάλογα περιγράφονται τα *Return Maps*. Στην περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων, *Exp2*, τα *Return Maps* διακρίνονται από την προηγούμενη περίπτωση στον ρυθμό με τον οποίο διατηρούν την συμπάγεια των υποσυνόλων από ακολουθιακά *ISI*, όσο αυξάνεται η παράμετρος της χρονοκαυστήρησης. Διαδοχικά *ISI* εμφανίζονται να έχουν μικρότερο βαθμό συσχέτισης, όπως φαίνεται στα γραφήματα (7.7B), (7.8B). Όταν τα εισερχόμενα σήματα δεν υπερθέτονται, αλλοιώνεται η συσχέτιση των διαδοχικών *ISI*, γράφημα (7.9B), ενώ ενδεικτικό είναι ότι η παράμετρος της χρονοκαυστήρησης επιδρά στο μήκος των *ISI*, γράφημα (7.10B).

Το βασικό εύρημα αυτής της ανάλυσης είναι, ότι πέρα από την εντύπωση χωρικής φύσης χαρακτηριστικών στην έξοδο του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου, χρονικής φύσης



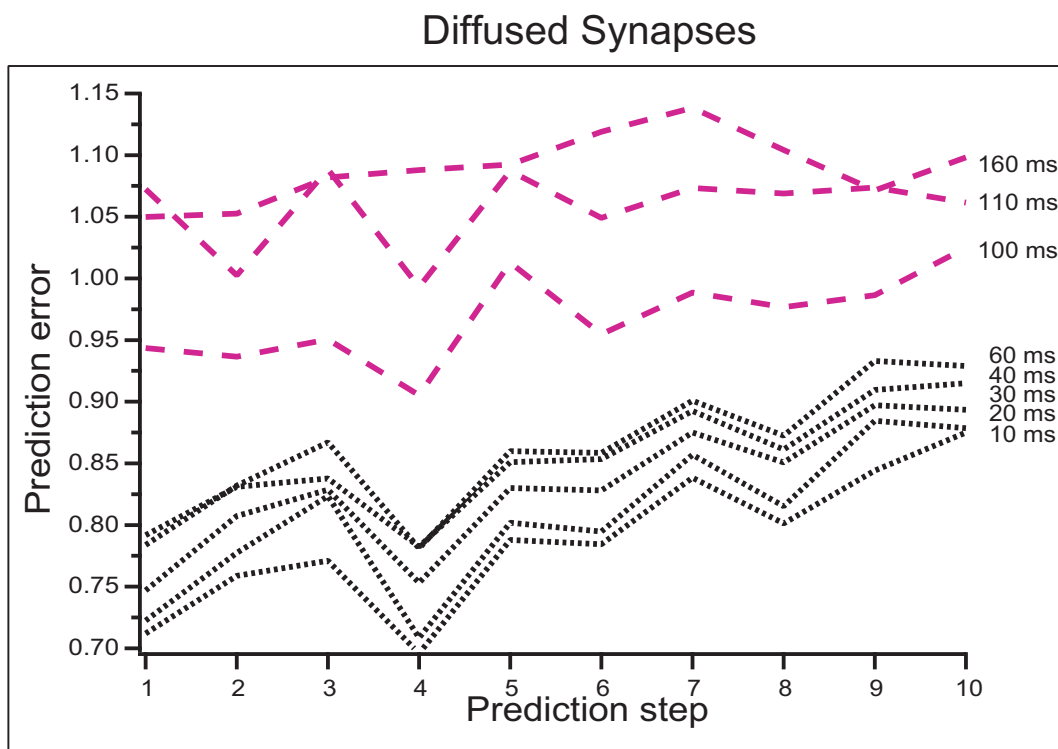
Σχήμα 7.10: Return Maps των  $ISI$ : (A), για την χρονοκαυστέρηση των 160 ( $msec$ ), το πλήθος των  $ISI$  που παράγονται κατά την τυχαία χωροθέτηση των συνάψεων έχει σημαντικά μειωθεί ενώ έχει αυξηθεί το μήκος τους. (B), η συνεντοπισμένες συνάψεις είναι πιο ανθεκτικές στην επιδραση της χρονοκαυστέρησης. Αφενός διατηρούν μέρος της αρχικής του δομής αφετέρου το πλήθος των  $ISI$  διατηρείται αυξημένο, ωστόσο με μεγαλύτερο μήκος συγκρινόμενο με τις προηγούμενες περιπτώσεις

χαρακτηριστικά των συμβαλλόμενων σημάτων είναι δυνατόν να εμβαπτιστούν. Κάνοντας χρήση ενός χρονικού κώδικα, (*temporal code*), η προσομοίωση του CA1 πυραμιδικού κυττάρου προβλέπει ότι πιθανώς, η νευρική απόκριση του αντίστοιχου πυραμιδικού κυττάρου είναι φορέας χωρικής και χρονικής πληροφορίας.

### 7.3.4 Πιθανή ύπαρξη αιτιοκρατικής δομής στην κατανομή των $ISI$

Η εμφάνιση κανονικότητας στην κατανομή ακολουθιακών  $ISI$ , ιδιαίτερα στην περίπτωση των τυχαίως διασκορπισμένων συνάψεων, ενδέχεται να υποστηρίζεται από έναν μη περιγεγραμμένο κανόνα του συστήματος ο οποίος και ορίζει μια αιτιοκρατική δομή. Για να διερευνηθεί η πιθανή ύπαρξη αιτιοκρατικής δομής αλλά και να εκτιμηθεί η ικανότητα πρόβλεψης μελλοντικών  $ISI$ , γίνεται χρήση μη γραμμικών μεθόδων

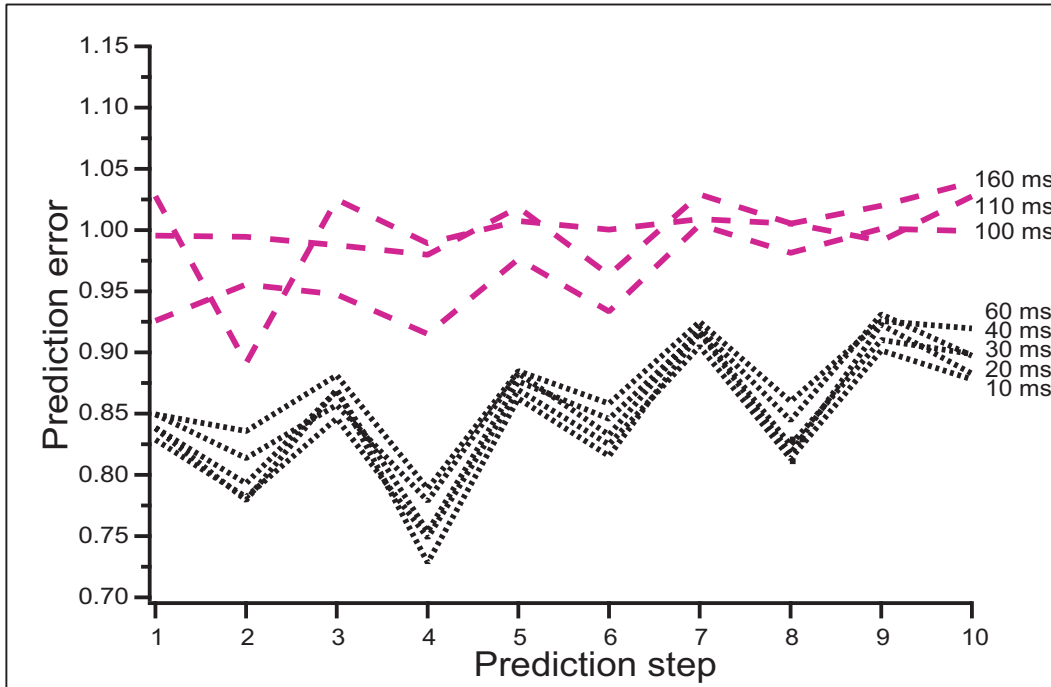
ανάλυσης χρονοσειρών. Ειδικότερα, για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό TISEAN από τους Hegger, Kantz και Shreiber [95], [76], όπως περιγράφεται στην ενότητα των μεθόδων. Στο γράφημα (7.11) υπολογίζεται το λάθος πρόγνωσης *Prediction Error*, (εξίσωση (7.7) και εκφράζεται ως συνάρτηση του ορίζοντα πρόβλεψης για την περίπτωση των διασκορπισμένων συνάψεων. Όπως φαίνεται από το σχήμα



Σχήμα 7.11: Το λάθος πρόβλεψης ως συνάρτηση του ορίζοντα πρόβλεψης, για το πείραμα *Exp1*, και για διάφορες τιμές της χρονοκαθυστερήσης. Η κατανομή των *ISI* για την περίπτωση των τυχαίως χωροθετημένων συνάψεων, εμφανίζει λάθος πρόβλεψης μικρότερο από 0.7, όπως φαίνεται από το πρώτο βήμα του ορίζοντα πρόβλεψης. Για μεγάλες τιμές της χρονοκαθυστερήσης, η σχέση διαδοχικών *ISI* διέπεται από τυχαιότητα.

(7.11), πείραμα *Exp1*, το λάθος πρόβλεψης για το πρώτο βήμα πρόβλεψης, προκύπτει σχετικά μικρό για χρονοκαθυστερήσεις μικρότερες από  $100\text{msec}$  ( $PE \sim 0.75$ ). Ωστόσο, αυξανόμενης της χρονοκαθυστερήσης ( $100 - 160\text{msec}$ ), αυξάνεται το  $PE$ ,

## Clustered Synapses



Σχήμα 7.12: Το λάθος πρόβλεψης ως συνάρτηση του ορίζοντα πρόβλεψης, για το πείραμα *Exp2* και για τιμές χρονοκαθυστερήσης μεταξύ 0 και 160 msec. Η κατανομή των *ISI* για την περίπτωση των συνεντοπισμένων συνάψεων, εμφανίζει λάθος πρόβλεψης μικρότερο από 0.85. Για χρονοκαθυστερήσεις μεταξύ 100 και 160 msec, η σχέση διαδοχικών *ISI* διέπεται από τυχαιότητα.

τόσο ώστε η προβλεπόμενη τιμή του επόμενου *ISI* να μην είναι διαφορετική από αυτή που προβλέπεται από τη μέση τιμή του, [52]. Το γράφημα (7.12) αναφέρεται στο *Exp2*. Σε αυτή την περίπτωση το *PE* είναι μεγαλύτερο για τις χρονοκαθυστερήσεις μικρής διάρκειας ( $PE \sim 0.85$ ) και, αυξημένο και μικρότερο για μεγάλες χρονοκαθυστερήσεις (100 – 160)msec σε σχέση με το αντίστοιχο *PE* του *Exp1*, του γραφήματος (7.11). Δηλαδή, και στα δύο πειράματα, η αιτιοκρατική δομή που υποστηρίζουν οι σύντομες χρονοκαθυστερήσεις, καταστρέφεται από την παρουσία παρατεταμένων χρονοκαθυστερήσεων [172]. Χαρακτηριστική ιδιότητα των χαοτικών συστημάτων εί-

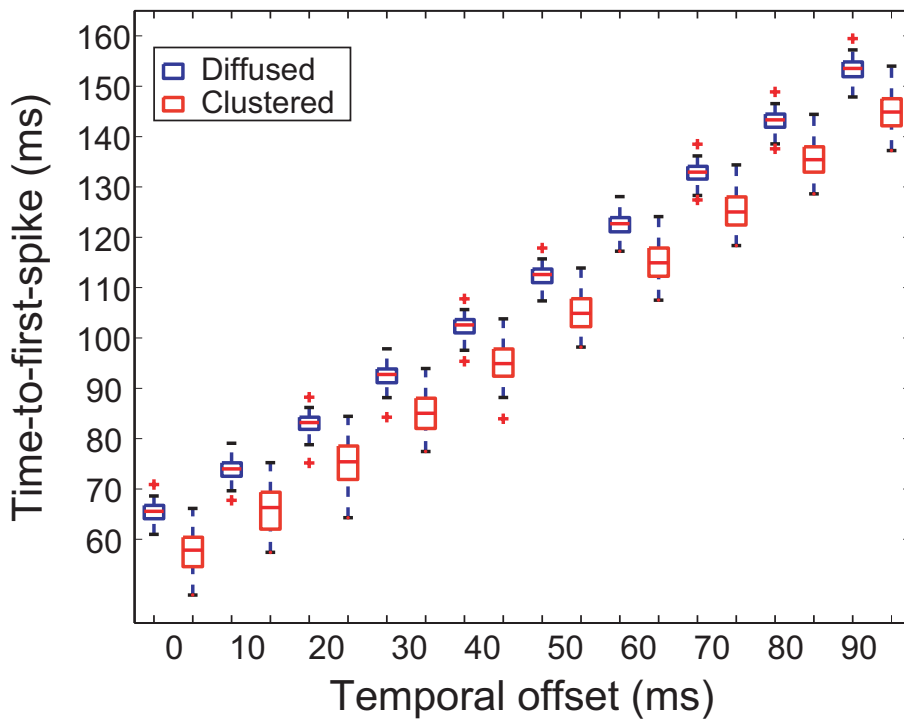
ναι να εξαλείφουν την προβλεψιμότητα τους με την πάροδο του χρόνου, γεγονός που επιβεβαιώνεται και στο γράφημα (7.11A,B), [95]. Τα παραπάνω αποτελέσματα έρχονται σε ομοφωνία με τα αποτελέσματα των *Return Maps* και αποδίδουν τον ποιοτική εκτίμηση της δυναμικής συμπεριφοράς του προσομοιωμένου νευρώνα (συστήματος).

### 7.3.5 Ο συνεντοπισμός των συνάψεων συνδέεται με ταχύτερη ολοκλήρωση του εισερχόμενου σήματος

Οι φλοιικοί νευρώνες παρουσιάζουν μία τυπική καθυστέρηση στην εκπόλωσή τους, μετρώντας από την απαρχή του διεγερτικού ερεθίσματος που δέχονται [161], [116]. Επί παραδείγματι, ο χρονισμός των δυναμικών ενεργείας και η καθυστέρηση μέχρι την εμφάνιση του πρώτου δυναμικού ενεργείας μέσα σε ένα σχήμα εκπόλωσης με ριπές, είναι χαρακτηριστικά συνδεδεμένα με τον εντοπισμό μίας ηχητικής πηγής στον ακουστικό φλοιό [134]. Οι Johansson και Birznieks, μελετώντας των νευρωνικό κώδικα στον ανθρώπινο σωματισταθητικό σύστημα βρήκαν ότι χαρακτηριστικά του ερεθίσματος (κατεύθυνση) κωδικοποιούνται με την καθυστέρηση του πρώτου δυναμικού ενεργείας [202], [88].

Πώς διαμορφώνεται η ολοκλήρωση των εισερχόμενων συναπτικών ερεθισμάτων σε σχέση με την χωρική τους τοποθέτηση και πώς αυτό προσμετράται στην απόκριση του προσομοιωμένου νευρώνα. Μία παράμετρος η οποία συσχετίζεται με την παρουσία ριπών και την μελέτη τους, προκύπτει από τη μέτρηση του χρόνου που μεσολαβεί μέχρι την εμφάνιση του πρώτου δυναμικού ενεργείας σε ένα εκπολωτικό σχήμα με ριπές. Η παράμετρος αυτή αναφέρεται ως *time-to-first-spike*, (*TTFS*). Πρώτα εκτιμήθηκε ο χρόνος του πρώτου δυναμικού ενεργείας, (για το φάσμα των χρονοκαθυστερήσεων

που αναφέρονται στην ενότητα (7.2.1), στην περίπτωση που α) μόνο η σιβάδα *SR* ενεργοποιείται και β) όταν οι δύο σιβάδες ενεργοποιούνται. Παρατηρήθηκε ότι κατά την (β) περίπτωση ο χρόνος της συναπτικής ολοκλήρωσης μειώθηκε έως και 20 *msec* σε σύγκριση με την (α). Στη συνέχεια εκτιμήθηκε η παράμετρος (*TTFS*) για τα *Exp1*, *Exp2*.



Σχήμα 7.13: Η μεταβλητή time-to-first-spike ως συνάρτηση της χρονοκαθυστερήσης για τις 62 επαναλήψεις των πειραμάτων *Exp1*, *Exp2*. Η σχέση των δύο μεγεθών είναι γραμμική για σύντομες χρονοκαθυστερήσεις. Οι συνεντοπισμένες συνάψεις ολοκληρώνουν ταχύτερα τις εισερχόμενες συναπτικές εισόδους, με ένα σταθερό χρονικό προβάδισμα της τάξης των 10 *msec*.

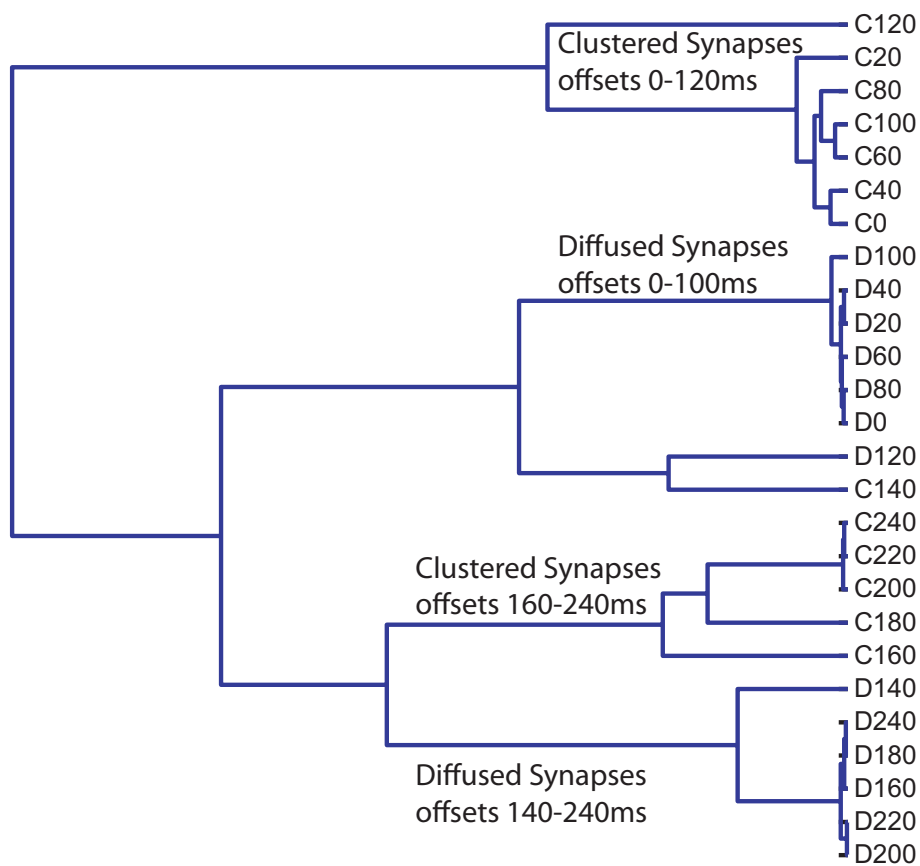


Παρατηρήθηκε ότι για τις μελετούμενες χρονοκαθυστερήσεις η συνεντοπισμένη κατανομή των συνάψεων επιτάχυνε την απόκριση του μοντέλου - νευρώνα. Όπως φαίνεται στο σχήμα (7.13) η παράμετρος  $TTF_S$  είναι σημαντικά μικρότερη για συνεντοπισμένες παρά για διάσπαρτες εισόδους και έχει γραμμική εξάρτηση με τις χρονοκαθυστερήσεις για χρόνους μέχρι και 100 msec. Για χρονοκαθυστερήσεις μεγαλύτερες των 100 msec αλλοιώνεται η γραμμική σχέση τους ως προς την παράμετρο  $TTF_S$  (τα σχετικά αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται). Κατά συνέπεια, ο χωρικός συνεντοπισμός των συναπτικών ερεθισμάτων ευνοεί την αμεσότερη και ταχύτερη απόκριση του προσομοιωμένου νευρώνα.

Επιδιώκοντας μία ολιστική και ποσοτική εκτίμηση των αποτελεσμάτων μέχρι τώρα, επιστρατεύονται τεχνικές ιεραρχικής ταξινόμησης, προκειμένου να διαχωριστούν τα χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά της εξόδου του κυττάρου, για το φάσμα των χρονοκαθυστερήσεων που παρατηρούνται ριπές.

### 7.3.6 Το νευρωνικό αποτύπωμα

Ο όρος "νευρωνικό αποτύπωμα" (*neuronal signature*) χρησιμοποιείται για να περιγράψει την κατά κύτταρο εξειδικευμένη χρονική εμφάνιση δυναμικών ενεργείας εντός των ριπών ή διαφορετικά την κατά κύτταρο διακριτή κατανομή των  $ISI$  [108], [109], [194]. Αν και η παρούσα μελέτη χρησιμοποιεί την μορφολογία και την αναπαράσταση ενός μόνο πυραμιδικού νευρώνα, τα παραπάνω αποτελέσματα είναι ενδεικτικά της παρουσίας ενός νευρωνικού αποτυπώματος για κάθε σήμα εισόδου. Για να αποδοθεί μια ποσοτική εκτίμηση της παραπάνω υπόθεσης, χρησιμοποιούνται τεχνικές ιεραρχικής ταξινόμησης στο σύνολο των δεδομένων τα οποία περιγράφονται στην ενότητα 7.2.1 και για τον πίνακα Α. Η οπτικοποίηση των αποτελεσμάτων φαίνεται στο δενδρόγραμμα του γραφήματος (7.14). Οι αποκρίσεις του νευρώνα που προέρχονται από συνεν-



Σχήμα 7.14: Ταξινόμηση των σχημάτων εκπόλωσης του νευρώνα για χρονοκαθυστερήσεις 0-240 msec. Η απόκριση του νευρώνα μπορεί να διαχωρισθεί σε τρία σύνολα: (α) στο σύνολο των αποκρίσεων που προέρχονται από συνεντοπισμό των συνάψεων και για μικρής διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις, (β) στο σύνολο των αποκρίσεων του νευρώνα που προέρχονται από διασκορπισμένες συνάψεις και για μικρές χρονοκαθυστερήσεις, και (γ) στις περιπτώσεις των μεγάλων χρονοκαθυστερήσεων. Η ποσοτική αυτή αναπαράσταση, σε παραλληλισμό με την ποιοτική εκτίμηση της δυναμικής συμπεριφοράς του νευρώνα που φαίνεται από τα γραφήματα των *Return Maps*, είναι ενδεικτικά της ύπαρξης ενός νευρωνικού αποτυπώματος στην τελική απόκριση του προσομοιωμένου νευρώνα

τοπισμένες εισόδους διαχωρίζονται με επιτυχία από τις εισόδους του νευρώνα που προέρχονται από διάσπαρτες εισόδους, τόσο για σύντομες όσο και για μεγαλύτερες

διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις. Ο διαχωρισμός είναι σχετικά ασαφής για χρονοκαθυστερήσεις από 120 έως 140 (*msec*), τιμές οι οποίες αντιστοιχούν στην μεταβατική περίοδο που αποτυπώνεται στα γραφήματα (7.3) και (7.5). Η ποσοτική αποτίμηση της παραπάνω ταξινόμησης σε συνδυασμό με τα *Return Maps* κάνουν πιθανή την ύπαρξη ενός νευρωνικού αποτυπώματος, όπως αυτό ορίστηκε παραπάνω.

## 7.4 Συζήτηση

Στο κεφάλαιο αυτό μελετήθηκαν οι ολοκληρωτικές ικανότητες του CA1 πυραμιδικού νευρώνα χρησιμοποιώντας μία λεπτομερή, βιοφυσική προσομοίωση του συγκεκριμένου κυττάρου. Η διερεύνηση των ολοκληρωτικών ιδιοτήτων του δεν επικεντρώθηκε τόσο στο πώς ολοκληρώνει τα εισερχόμενα σήματα, αλλά κυρίως στο τι είδους πληροφορία ολοκληρώνει και με τι μέσα επεξεργάζεται χαρακτηριστικά των εισερχόμενων ερεθισμάτων. Όταν ο προσομοιωμένος νευρώνας τελεί υπό βιοφυσικούς, φυσιολογικούς και ανατομικούς περιορισμούς, η διέγερση των υπό συνθήκη χωροθετημένων συνάψεων του, με ένα συγκεκριμένο διεγερτικό πρωτόκολλο, οδήγησε στα παρακάτω συμπεράσματα: (α) ο νευρώνας μοντέλο επιδεικνύει ένα φάσμα εκπολωτικών σχημάτων το οποίο κυμαίνεται από προσαυξημένη σε περιορισμένη νευρική δραστηριότητα, (β) προτείνεται ένας πιθανός μηχανισμός μετάβασης μεταξύ διακριτών εκπολωτικών σχημάτων, (γ) χωρικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος εντυπώνονται στην ενδοδομή των ριπών για μεγάλες τιμές της χρονοκαθυστερήσης δια μέσου ενός κώδικα στο χώρο των συχνοτήτων, (δ) χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος φαίνεται να περιέχονται στην απόκριση του συστήματος για όλες τις υπό μελέτη τιμές των χρονοκαθυστερήσεων, μέσω ενός κώδικα στο χώρο του χρόνου, (ε) ο νευρώνας πιθανότατα επιχρειαί τις εκάστωτε αποκρίσεις του με ένα νευρωνικό αποτύπωμα.

Συμπερασματικά, ο προσομοιωμένος *CA1* πυραμιδικός νευρώνας προβλέπει ότι ένα πυραμιδικό κύτταρο του ίδιου τύπου είναι ικανός φορέας και αναμεταδότης σύνθετων σημάτων.

#### 7.4.1 Φραγή δυναμικών ενεργείας: κατανοώντας το ρόλο της αναστολής στο *CA1* πυραμιδικό νευρώνα

Ο *CA1* πυραμιδικός νευρώνας υποστηρίζεται από μία πληθώρα *GABA*-εργικών διαμέσων νευρώνων. Το πλήθος τους σύμφωνα με την μελέτη των Somogyi και Klausberger φτάνει τους 16 [185]. Ο ρόλος τους δεν περιορίζεται στο να παρέχουν μία γενικευμένη αναστολή στο κύτταρο στόχο. Απεναντίας, ο ρόλος των ανασταλτικών νευρώνων είναι να λαξεύουν την δραστηριότητα των πυραμιδικών κυττάρων σε σχέση με τις περιοχές του κυττάρου τις οποίες στοχεύουν και να συγχρονίζουν με ακρίβεια την εκπόλωση πλήθους πυραμιδικών κυττάρων [185]. Η εξειδικευμένη κατά στιβάδες παρουσία διαμέσων νευρώνων καθ' όλη την έκταση του *CA1* νευρώνα, φαίνεται να διαμορφώνει μεταξύ των άλλων προσαγωγών εισόδων, και την είσοδο της κροταφοαμμονικής οδού, όπως αναφέρεται και στο κεφάλαιο (4). Αξίζει να σημειωθεί, ότι το προσομοιωμένο κύτταρο όπως διαμορφώθηκε μετά την επιβολή των περιορισμών υπό τους οποίους τελεί, δεν θεωρείται ως ένας μεμονωμένος νευρώνας, αλλά μπορεί να λάβει διαστάσεις υπολογιστικού κόμβου ενός πολύπλοκου και πολυκομβικού νευρωνικού δικτύου. Σε αυτό το δίκτυο μέγιστη συμβολή έχουν και οι διάμεσοι νευρώνες και ειδικότερα τα συναπτικά ρεύματα που άγουν.

Το ανασταλτικό νευρωνικό δίκτυο που εντοπίζεται στα όρια της στιβάδας *SR* με τη στιβάδα *SLM* και στην στιβάδα *SLM*, [157] και ενότητα (4.2.5), ενδέχεται να

εκτελεί χρέη πύλης ελέγχου [4]. Πιο συγκεκριμένα, να απομονώνει ανώτερες φλοιϊκές εισόδους από την ένδο-ιπποκάμπεια ολοκλήρωση και επεξεργασία σήματος. Την άσκηση  *veto*, η οποία επιβάλλεται από τον ακραίο δενδριτικό θύσανο, επί της τελικής σωματικής απόκρισης, έχουν αναφέρει οι Larkum και συνεργάτες, για νεοφλοιϊκούς νευρώνες της πέμπτης στιβάδας [106]. Οι συγγραφείς προτείνουν ότι το διαρκές αποτέλεσμα της αναστολής (έως και 400 msec) στην φραγή των δυναμικών *BAC*<sup>6</sup> και την παρεμπόδιση της απόκρισης με ριπές, ενδέχεται να δρα ως ένας μηχανισμός ο οποίος επιλεκτικά διαχωρίζει εισερχόμενα σήματα από ετερόκλητες περιοχές. Στα *CA1* πυραμιδικά κύτταρα ο ενδορρινικός φλοιός δια μέσου της κροταφοαμμονιακής οδού, παρέχει άμεση διεγερτική και έμμεση ανασταλτική είσοδο [51], [26]. Η προσομοίωση του πυραμιδικού νευρώνα όπως χρησιμοποιήθηκε σε αυτή τη μελέτη προβλέπει ότι η οδός *TA* είναι φορέας *top-down* διαμόρφωσης της εξόδου του *CA1* νευρώνα. Η διφασική φάση ενεργοποίησης της οδού *TA*, ενδέχεται να συμμετέχει στην συσχέτιση ή την αποσυσχέτιση ένδο- και έξω-ιπποκάμπειων σημάτων ως συνάρτηση της χρονοκαθυστερήσης και της συναπτικής χωροθέτησης. Τα σήματα συσχετίζονται κατά τη διεγερτική φάση της *TA* ενεργοποίησης (0-100 msec) και αποσυσχετίζονται κατά την ανασταλτική έκφραση της *TA* ενεργοποίησης (για χρονοκαθυστερήσεις μεγαλύτερες των 190 msec)<sup>7</sup>. Στην πρώτη φάση, ο συσχετισμός των σημάτων αποδίδεται με ριπές, ενώ στη δεύτερη με φραγή των δυναμικών ενεργείας.

Θα μπορούσε ο ανασταλτικός έλεγχος που επιβάλλεται στο κύτταρο να έχει ένα συμπεριφορικό αντίκρουσμα και περιεχόμενο. Σε τι θα μπορούσε να χρησιμεύει μία

---

<sup>6</sup>BAC: Back-propagating Action potential activated  $Ca^{2+}$  spike firing. Ο συνδυασμός ενός διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού *EPSP* με ένα παλλίνδρομο δυναμικό ενεργείας στους ακραίους δενδρίτες, προκαλούν ένα σύνθετο δυναμικό ενεργείας από  $Ca^{2+}$  και  $Na^{+}$  στους δενδρίτες, το οποίο τελικά προκαλεί  $Na^{+}$  δυναμικά ενεργείας στο σώμα. Αυτά τα δυναμικά ενεργείας ονομάζονται *BAC*

<sup>7</sup>Για την μεταβατική φάση από 110-180 msec απαιτείται ειδικότερη μελέτη.

μακράς διάρκειας αναστολή. Μία πιθανή εξήγηση είναι ότι με αυτό το τρόπο προστατεύεται η επεξεργασία της πληροφορίας από την ανάμιξη της με άλλα σήματα και ενδέχεται να συνδέεται με συμπεριφορές επιλεκτικής προσοχής (*selective attention*) [203]. Μία τέτοια προσέγγιση τοποθετείται στο γενικότερο πλαίσιο κατά το οποίο ο ιππόκαμπος θεωρείται ανιχνευτής του νέου, (*novelty detector*) και συγκριτής (*comparator*) παράλληλα, όπως υποστηρίζεται από πολλές μελέτες [203], [50], [98].

#### 7.4.2 Συναπτικός συνεντοπισμός: βιοφυσική σημασία και κωδικοποίηση πληροφορίας

Η συγκέντρωση υποδοχέων στην μετασυναπτική μεμβράνη είναι ένα χαρακτηριστικό που συναντάται σε πολλών τύπων συνάψεις. Οι υποδοχείς του γλουταμινικού, της γλυκίνης ή του *GABA* συγκεντρώνονται σε κομμάτια της μεμβράνης ακριβώς εκεί που τερματίζουν οι νευρικές απολήξεις οι οποίες περιέχουν τον ανάλογο νευροδιαβιβαστή [32]. Επιπλέον, οι γλουταμινικοί υποδοχείς εντοπίζονται σε σημεία της μεμβράνης διαφορετικά από τις νευρικές απολήξεις που απελευθερώνουν *GABA*. Ακόμα, ο συνεντοπισμός γλουταμινικών υποδοχέων θεωρείται ένα φαινόμενο εξαρτώμενο από την ενεργότητα μίας σύναψης, [13] ενώ η θεωρητική μελέτη του Schouval υποστηρίζει ότι συνεντοπισμένοι υποδοχείς ενδείκνυνται για την σταθεροποίηση της συναπτικής αποτελεσματικότητας *weight* [180]. Μειωμένα επίπεδα συνεντοπισμένων υποδοχέων *GABA<sub>A</sub>* στον ιππόκαμπο ποντικών σχετίζονται με διαταραγμένες συμπεριφορικές αντιδράσεις [33]. Αρκετές θεωρητικές μελέτες χρησιμοποιώντας σύνθετα ή απλούστερα μοντέλα νευρώνων, προτείνουν ότι ο συναπτικός συνεντοπισμός κληροδοτεί τον νευρώνα με μη γραμμικές υπολογιστικές ικανότητες [104],[131], [155]. Μελέτες σε μοντέλο του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα, προτείνουν ότι οι δενδρίτες αυτών των κυττάρων συνδυάζουν εισερχόμενα σήματα δια μέσου μίας σιγμοειδούς συνάρτησης, όπου συνεντοπισμένα σήματα ενισχύονται ενώ καταστέλλονται τα τυχαίως τοποθετημένα

[154], [153]. Η μη γραμμική ολοκλήρωση στον *CA1* νευρώνα, έχει επιβεβαιωθεί και με πειραματικές μελέτες [156]. Ωστόσο, τα παραπάνω ευρήματα συμβάλλουν στην ανάδειξη απαντήσεων για το πώς ολοκληρώνει ένας *CA1* νευρώνας τα εισερχόμενα σήματα. Καμία από τις παραπάνω μελέτες ωστόσο δεν διερευνά το τι είδους πληροφορία ολοκληρώνει.

Μία βασική υπόθεση της παρούσας μελέτης είναι ότι οι συνεντοπισμένες συνάψεις αναπαριστούν μία παγιωμένη μνήμη ενώ η ενεργοποίηση των συνεντοπισμένων συνάψεων αναπαριστά την ενεργοποίησή της. Η υπόθεση αυτή υποστηρίζεται από το μοντέλο συνεντοπισμένης πλαστικότητας, των Govindarajan, Kelleher και Tonegawa [68], σύμφωνα με το οποίο ενεργοποίηση των συνεντοπισμένων συνάψεων ενός δενδρίτη, διευκολύνει την εγκαθίδρυση μακρόχρονων μνημονικών αποτυπωμάτων (*memory engrams*). Όμορες συνάψεις ενδυναμώνονται ή αποδυναμώνονται μέσω περιγράψιμων μοριακών μηχανισμών [96], [97], [57], ισχυρά εξαρτώμενων από την ενισχυμένη τοπική μετάφραση [68]. Κατά συνέπεια κάθε διαφορετική κατανομή συνεντοπισμένων συνάψεων επί τυχαίως επιλεγμένους δενδρίτες, είναι πιθανό να αναπαριστά ένα διακριτό μνημονικό αποτύπωμα. Ενεργοποίηση των συνάψεων κατά τυχαίο τρόπο μπορεί να αναπαριστά την απόκριση σε ένα νέο, μη οικείο ερέθισμα. Η απουσία πληροφορίας στην μνήμη [203], αποδίδεται με την τυχαία κατανομή συνάψεων στους δενδρίτες του νευρώνα μοντέλου. Κατά μία δεύτερη, λιγότερο πιθανή προσέγγιση, η τυχαία ενεργοποίηση συνάψεων μπορεί να αναπαριστά μια μεταβατική κατάσταση αναπροσαρμογής των νευρικών απολήξεων *axonal remodeling* ή *rewiring* [23] ως αποτέλεσμα μίας διαδικασίας επαγωγής μάθησης ή απόκτησης, [110].

Συμπερασματικά, αν τα συνεντοπισμένα σήματα αναπαριστούν διαφορετικά μνημονικά αποτυπώματα, τότε αυτά τα σήματα θα πρέπει να διαφέρουν μεταξύ τους. Αυτό γίνε-

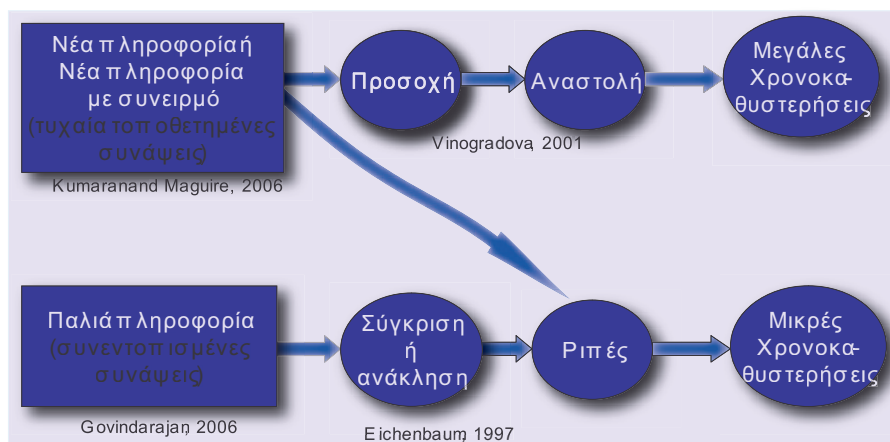
ται εμφανές από τα αποτελέσματα των *Return Maps*. Ο θορυβώδης χαρακτήρας της κατανομής των *ISI* για τις συνεντοπισμένες συνάψεις αναδεικνύει, την μοναδικότητα κάθε απόκρισης. Σε αντίθεση, τα γραφήματα των *Return Maps* για τις διασκορπισμένες συνάψεις, υποδεικνύουν ότι η απόκριση του νευρώνα είναι παρόμοια για κάθε τυχαία κατανομή των συνάψεων. Αυτός είναι και ένας πιθανός λόγος για τον οποίο η κατανομή των *ISI* είναι περισσότερο προβλέψιμη όπως φαίνεται από τα γραφήματα των *PE*. Το σημείο αυτό χρήζει περαιτέρω έρευνας προκειμένου να συγκροτηθούν οι μαθηματικές απεικονίσεις  $F_1$  και  $F_2$  που διέπουν τις δύο διαφορετικές κατανομές, αν αυτό είναι εφικτό.

### 7.4.3 Το συμπεριφορικό ανάλογο της ς χρονοκαθυστέρησης

Η ετεροχρονισμένη ενεργοποίηση των προσαγωγών σημάτων, δηλαδή η χρονοκαθυστέρηση, είναι η εξωγενής ως προς τον νευρώνα παράμετρος με την οποία εμβαπτίζεται στο σύστημα η συνιστώσα του χρόνου. Η παρουσία αυτής της παραμέτρου πρόβλεψε πιθανές ολοκληρωτικές ικανότητες του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου, άμεσα συχετισμένες με ένα νευρωνικό κώδικα στο πεδίο του χρόνου.

Ο χρόνος ο οποίος μεσολαβεί μεταξύ της διέγερσης της διατριταίνουσας οδού και της απόκρισης από την *CA3* περιοχή κυμαίνεται από 9-13 msec, ενώ μονοσυναπτική διέγερση των *CA1* πυραμιδικών κυττάρων από την κροταφοαμμονική οδό εκδηλώνεται με καθυστέρηση 4-7 msec [213]. Το φάσμα των χρονοκαθυστερήσεων που χρησιμοποιήθηκαν για αυτή τη μελέτη ξεφεύγει από αυτή την τάξη μεγέθους και δεν είναι καθυστέρηση που οφείλεται στην ταχύτητα αγωγής των σημάτων. Φαίνεται ότι περιγράφει τυπικές καθυστερήσεις οι οποίες παράγονται από τις νευρικές αποκρίσεις του κλασσικού τρισυναπτικού κυκλώματος του ιπποκάμπου και της άμεσης σύνδεση-





Σχήμα 7.15: Μοντέλο για το συμπεριφορικό ανάλογο της χρονοκαθυστερήσης. Η νέα πληροφορία ή η συνειρμικά νέα πληροφορία ενεργοποιεί τυχαία τις συνάψεις, σχήμα(7.1A). Η νέα πληροφορία απαιτεί προσοχή και την ενεργοποίηση ανασταλτικών μηχανισμών. Η αναστολή στον πυραμιδικό νευρώνα, υπεισέρχεται μετά την εφαρμογή μεγάλων χρονοκαθυστερήσεων ενεργοποίησης μεταξύ των συνάψεων των δύο στιβάδων. Η οικεία πληροφορία σε αντίθεση, ενεργοποιεί συνεντοπισμένες συνάψεις η οποία στη συνέχεια θα συγκριθεί και/ή θα ανακληθεί μέσω της απόκρισης του νευρώνα με ριπές. Ωστόσο οι ριπές στον προσομοιωμένο νευρώνα συμβαδίζουν με την παρουσία των σύντομων χρονοκαθυστερήσεων. Επιπρόσθετα, οι τυχαία ενεργοποιημένες συνάψεις ενδέχεται να αναπαριστούν συνειρμικά νέα πληροφορία. Σε αυτή την περίπτωση γίνεται χρήση της εκπόλωσης με ριπές δια μέσω των σύντομων χρονοκαθυστερήσεων.

ς των προβλητικών κυττάρων της τρίτης στιβάδας του ενδορρινικού φλοιού με την CA1 περιοχή [64], [66]. Οι αποκρίσεις αυτές περιέχουν παρατεταμένα ανασταλτικά δυναμικά, εξαρτώμενα από την συχνότητα της διέγερσης που δέχονται, [66], ενότητα (3). Σύμφωνα με τα παραπάνω η χρονικά παρατεταμένη αναστολή (δηλαδή η φραγή των δυναμικών ενεργείας σε μεγάλης διάρκειας χρονοκαθυστερήσεις), θα μπορούσε να συσχετιστεί συμπεριφορικά με την επιλεκτική εστίαση [203]. Είναι γνωστό ότι η CA3 περιοχή εξειδικεύεται στην αποθήκευση και την συσχέτιση σημάτων από ένδο και έξω-ιποκάμπειες περιοχές. Η ενίσχυση του σήματος (*Gain of modulation*), που

παρατηρείται μετά την συμβολή σημάτων με μικρή διάρκεια χρονοκαθυστέρησης, ενδέχεται να αναπαριστά την θετική απάντηση σε μία εισερχόμενη και αναγνωρίσιμη πληροφορία η οποία στη συνέχεια διαβιβάζεται σε ανώτερα φλοιικά κέντρα. Σε αυτή τη περίπτωση το μικροκύκλωμα *CA3-CA1-EC* ενδέχεται να τελεί ως συγκριτής [203], [50]. Συμπερασματικά, στην ενότητα αυτή προτείνεται μία πιθανή συσχέτιση της χρονοκαθυστέρησης με συμπεριφορές που σχετίζονται με την ανίχνευση του "νέου" και την σύγκριση με το "παλιό". Ειδικότερα, η "νέα" πληροφορία (τυχαία χωροθέτηση των συνάψεων) απαιτεί προσοχή (*novelty detection*). Η προσοχή συνδέεται με την αναστολή (φραγή δυναμικών ενεργείας για μεγάλες χρονοκαθυστερήσεις). Η "παλιά" ή οικεία πληροφορία (συνεντοπισμένες συνάψεις) απαιτεί σύγκριση και ανάσυρση. Η σύγκριση και η ανάσυρση επιτυγχάνονται με την πρόκληση ριπών (μικρές χρονοκαθυστερήσεις). Τα αποτελέσματα του γραφήματος (7.4) δείχνουν ότι οι συνεντοπισμένες συνάψεις δεν είναι ευπρόσβλητες στο φαινόμενο της φραγής δυναμικών ενεργείας, κατά συνέπεια, σύμφωνα με το προτεινόμενο μοντέλο δεν χρήζουν προσοχής. Επίσης τα γραφήματα των *Return Maps* και το δενδρόγραμμα δείχνουν ότι κατά την περίοδο των ριπών η απόκριση του κυττάρου είναι σημαντικά διαφορετική μεταξύ των δύο συναπτικών χωροθετήσεων. Κατά συνέπεια το υποδεκτικό κύτταρο λαμβάνει ως είσοδο ριπές η οποίες όμως είναι ποιοτικά διαχωρίσιμες.

#### 7.4.4 Νευρωνικός κώδικας

Το πρόβλημα της νευρωνικής κωδικοποίησης αναφέρεται στο σύστημα από κανόνες και μηχανισμούς με τους οποίους ένα σήμα γίνεται φορέας πληροφορίας. Η κατανόηση του νευρωνικού κώδικα συνεισφέρει στην κατανόηση της σχέσης μεταξύ συρμών από δυναμικά ενεργείας και πραγματικών γεγονότων, αντιληπτά από τις αισθήσεις [166]. Στο επίπεδο του μεμονωμένου νευρώνα, δύο είναι οι κυρίαρχες υποθέσεις οι οποίες αφορούν στην κωδικοποίηση και μεταφορά πληροφορίας. Ο κώδικας στο χώρο των

συχνοτήτων αναφέρεται στην συχνότητα εμφάνισης δυναμικών ενεργείας σε ένα καλά ορισμένο χρονικό παράθυρο παρατήρησης, και είναι ενδεικτικό μέτρο της έντασης του ερεθίσματος. Ο κώδικας στο χώρο του χρόνου υποθέτει ότι η πληροφορία περιέχεται στον ακριβή χρόνο εμφάνισης των δυναμικών ενεργείας [188], [8] και εμπλέκεται στην ταχεία επεξεργασία σήματος [71]. Στα αποτελέσματα που παρουσιάστηκαν, η μέση συχνότητα εκπόλωσης του προσομοιωμένου νευρώνα, είναι αντιστρόφως ανάλογη προς την αύξηση της χρονοκαθυστερήσης: Το κύτταρο εκπολώνεται με συχνότητα τέσσερα έως πέντε  $Hz$  για σύντομες χρονοκαθυστερήσεις, ένα έως δύο  $Hz$  για ενδιάμεσες τιμές και με συχνότητα μικρότερη της μονάδας για χρονοκαθυστερήσεις μεγάλης διάρκειας. Σε αυτή την περίπτωση το κύτταρο κάνει χρήση του κώδικα στο χώρο των συχνοτήτων και αποδίδει με ακριβή τρόπο τη διαμόρφωση του συστήματος ανά χρονοκαθυστερήση. Δεν φέρεται ωστόσο το ίδιο αποτελεσματικός στην διάκριση μεταξύ διαφορετικών συναπτικών χωροθετήσεων. Λεπτότερα χαρακτηριστικά, πιθανότατα εξουδετερώνονται από τον υπολογισμό της μέσης συχνότητας εκπόλωσης του νευρώνα. Σε αυτή την περίπτωση, τα χαρακτηριστικά αυτά, δηλαδή η ακολουθιακή εμφάνιση των  $ISI$  στις ριπές και το *time-to-first-spike* αποκαλύφθηκαν με τη χρήση μεθόδων που εστιάζουν στην απεικόνιση της ακριβούς χρονικής εμφάνισής τους. Τα αποτελέσματα αυτά προτείνουν-προβλέπουν ότι το  $CA1$  πυραμιδικό κύτταρο στρατολογεί έναν κώδικα στο χώρο του χρόνου για να κωδικοποιήσει [63] χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος. Η ταχύτερη ολοκλήρωση και η προθύστερη εμφάνιση δυναμικού ενεργείας στην περίπτωση ενεργοποίησης συνεντοπισμένων συνάψεων μπορεί να είναι ένδειξη ικανότητας προθύστερης αντίδρασης σε ένα οικείο ερέθισμα, υπογραμμίζοντας την δυνατότητα βραχυπρόθεσμης πρόδειξής του [130] από το  $CA1$  κύτταρο.

### 7.4.5 Συμπέρασμα

Είναι γνωστό ότι ένα κρίσιμο σημείο της νευρωνικής μετάδοσης σημάτων είναι ο μετασχηματισμός της πληροφορίας κατά τη μεταβίβασή της από ένα στοιχείο του νευρώνα (π.χ. δενδρίτες) σε ένα άλλο [154], [93]. Επιπλέον, η πληροφορία γίνεται ακόμα πιο σύνθετη όταν διέρχεται από τον ένα νευρώνα στον άλλο<sup>8</sup> [93]. Το μήνυμα ενός δυναμικού ενεργείας και ακόμα περισσότερο η λειτουργία ενός σήματος, καθορίζεται όχι από το ίδιο το σήμα αλλά από την εξειδικευμένη οδό στην οποία οδεύει. Η συμβολή και ενεργοποίηση δύο ετερόκλητων προσαγωγών οδών στον μελετούμενο νευρώνα, παρήγαγε ένα υβριδικό σήμα υψηλής πληροφοριακής πυκνότητας. Το πληροφοριακό περιεχόμενο του σήματος, και κατά συνέπεια η ιστορική του διαδρομή έρχεται ως αποτέλεσμα ενός μετασχηματισμού ο οποίος εμπλέκει μία γενικευμένη διμελή πράξη<sup>9</sup> [55]. Κάθε ζεύγος συμβαλλόμενων σημάτων αντιστοιχίζεται, με αρκετή ακρίβεια, σε ένα στοιχείο του συνόλου των δυνατών αποκρίσεων του νευρώνα. Ο νευρώνας φαίνεται να λειτουργεί σαν μία αλγεβρική οντότητα. Η διατύπωση των κανόνων που διέπουν αυτή την οντότητα θα καταστήσει σαφέστερο τον τρόπο επικοινωνίας μεταξύ των κόμβων ενός μικροκυκλώματος και των μετασχηματισμών που λαμβάνουν χώρα.

---

<sup>8</sup>Ενδεικτική αναφορά στην αλληλουχία των σημάτων που οδηγεί στην παραγωγή αντανακλαστικής δράσης

<sup>9</sup>Μία διμελής πράξη \* σε ένα σύνολο  $S$  είναι ένας κανόνας, με τον οποίο σε κάθε διατεταγμένο ζεύγος  $(\alpha, \beta)$  στοιχείων του  $S$  αντιστοιχίζεται κάποιο στοιχείο του  $S$

# Κεφάλαιο 8

## Συμπεράσματα

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αναφέρεται στην διερεύνηση των ολοκληρωτικών ιδιοτήτων των πυραμιδικών κυττάρων της CA1 εγκεφαλικής περιοχής του Ιπποκάμπου, με χρήση μίας λεπτομερούς διαμερισματοποιημένης βιοφυσικής αναπαράστασης του CA1 νευρώνα. Συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν τα παρακάτω δύο σχετικά προβλήματα:

- 1) *Η διαμόρφωση της διεγερσιμότητας του μοντελοποιημένου CA1 νευρώνα υπό την επίδραση ετερόκλητων εισερχόμενων συναπτικών ερεθισμάτων, και,*
- 2) *Η μελέτη της χωρο-χρονικής συσχέτισης της πληροφορίας των εισερχόμενων σημάτων ερεθισμού η οποία εκφέρεται κατά την τελική απόκριση ενός μεμονωμένου νευρώνα.*

Για την μελέτη των δύο παραπάνω προβλημάτων επιστρατεύθηκε το μοντέλο του CA1 πυραμιδικού κυττάρου το οποίο και προσαρμόστηκε στις τρέχουσες ανάγκες προσομοίωσης με χρήση συγκεκριμένων ανατομικών και ηλεκτροφυσιολογικών δεδομένων. Τα ανατομικά δεδομένα αφορούν στην απεικόνιση του ιδιαίτερου χαρακτηριστικού του ιπποκάμπου, δηλαδή, την στρωματοποιημένη δομή των πρωτεύοντων πυραμιδικών κυττάρων και των προσαγωγών ιών. Συναπτικοί μηχανισμοί *AMPA*, *NMDA*,

*GABA<sub>A</sub>*, *GABA<sub>B</sub>* συμπεριλήφθηκαν στο εν χρήση μοντέλο για την πληρέστερη περιγραφή των προσαγωγών ιών της κροταφοαμμονικής οδού και των παράπλευρων κλάδων *Schaffer*, οι οποίες προσπίπτουν σε εξειδικευμένες υποπεριοχές του δενδριτικού συμπλέγματος κάθε *CA1* πυραμιδικού νευρώνα. Ένας πρόσθετος ανατομικός μικρομηχανισμός, αυτός του συνεντοπισμού των προαναφερθέντων τεσσάρων συναπτικών μηχανισμών, εντάχθηκε στη μοντελοποίηση του *CA1* πυραμιδικού κυττάρου. Ακολούθως, τα ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα αφορούν τους συναπτικούς μηχανισμούς *AMPA*, *NMDA*, *GABA<sub>A</sub>*, *GABA<sub>B</sub>* και τα ρεύματα που άγουν, σε αναλογία με τον χωρικό εντοπισμό τους. Ιδιαίτερη βαρύτητα δόθηκε στην μοντελοποίηση και χρήση του συναπτικού μηχανισμού *GABA<sub>B</sub>*, όσον αφορά στο ρόλο του στην επιβολή αναστολής μεγάλης διάρκειας και της αντίστοιχης απευαισθητοποίησής της.

Η μελέτη της διαμόρφωσης της διεγερσιμότητας του προσομοιωμένου *CA1* νευρώνα υπό την επίδραση ετερόκλητων εισερχόμενων συναπτικών ερεθισμάτων κατέδειξε το ρόλο του συναπτικού μηχανισμού *GABA<sub>B</sub>* στην εξέλιξη του φαινομένου της φραγής δυναμικών ενεργείας. Η ανάλυση των αποτελεσμάτων της προσομοίωσης αποκάλυψε την σημαντική συνεισφορά της ανατομικής μικροδομής στην επαγωγή του φαινομένου της φραγής δυναμικών ενεργείας. Επιπλέον, εισάγεται η υπόθεση ότι κάτω από ορισμένες συνθήκες, ο νευρώνας δύναται να διαχωρίσει το πλήθος των δενδριτών το οποίο υφίσταται συναπτικό συνεντοπισμό, με γνώμονα το μέτρο της αποτελεσματικότητας της φραγής δυναμικών ενεργείας. Τα παραπάνω αυτοτελή αποτελέσματα και συνακόλουθες υποθέσεις συνιστούν μία ικανή πλατφόρμα για την περαιτέρω μελέτη και κατανόηση της μικρορευματικής συμπεριφοράς του πυραμιδικού νευρώνα *CA1* κάτω από συνθήκες συντεταγμένων ερεθισμάτων.

Τα αποτελέσματα της χωροχρονικής μελέτης της πληροφορίας η οποία εκφέρεται κατά

την τελική απόκριση του *CA1* νευρώνα, συμπυκνώνονται στο ότι χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά των εισερχόμενων σημάτων εντυπώνονται με ακρίβεια στην τελική απόκριση του νευρώνα. Λεπτομερώς και επιμέρους, τα ακόλουθα σημεία αποσαφηνίστηκαν: 1) Χωρικά και χρονικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος φαίνεται να εμπεριέχονται στην απόκριση του συστήματος, όπως παρατηρείται για όλο το φάσμα των τιμών της χρονοκαθυστέρησης. 2) Εν γένει, χωρικά χαρακτηριστικά του ερεθίσματος μπορούν να αποδοθούν στην ενδο-δομή των ριπών χρησιμοποιώντας έναν κώδικα στον χώρο των συχνοτήτων. 3) Το φάσμα της απόκρισης του νευρώνα κυμαίνεται μεταξύ απόλυτης φραγής και εκπόλωσης με ριπές, ανάλογα με τις συνθήκες χρονοκαθυστέρησης των ερεθισμάτων. Οι παραπάνω επιμέρους διαπιστώσεις συνιστούν μία σαφέστερη εικόνα της πεπλεγμένης χωρο-χρονικής απόκρισης και λειτουργίας του *CA1* πυραμιδικού νευρώνα, από ότι εάν η θεώρηση λειτουργίας είχε λάβει χώρα για κάθε επιμέρους συνιστώσα ξεχωριστά. Στην κατεύθυνση αυτή, της κατανόησης δηλαδή της πεπλεγμένης χωρο-χρονικής συμπεριφοράς του νευρώνα *CA1*, η χρήση μη-γραμμικών μεθόδων για την ανάλυση των χρονοσειρών, αποτέλεσε ένα ισχυρό εργαλείο για την αξιόπιστη επεξεργασία μεσοδιαστημάτων δυναμικών ενεργείας και την εξαγωγή χρήσιμων συμπερασμάτων.

Η διαδιδόμενη πληροφορία στο δίκτυο του νευρικού συστήματος κωδικοποιείται σε ηλεκτρικά σήματα των μέσω νευρώνων ως απόκριση σε ένα εξωτερικό ερέθισμα. Όταν αυτά τα σήματα διαδίδονται κατά μήκος των νευρικών αξόνων και δια μέσω των συνάψεων, τόσο τα ίδια όσο και κατά συνέπεια η πληροφορία την οποία μεταφέρουν, υφίστανται χρονικές και φασικές μεταβολές. Οι παραπάνω μεταβολές και μετασχηματισμοί οι οποίοι λαμβάνουν χώρα, δεν είναι εύκολο να αποκαλυφθούν σε *in vivo* θεώρηση, δηλαδή απευθείας μέτρηση.

Μία γενικότερη μελλοντική προοπτική της παρούσας μελέτης είναι η υποκατάσταση των απευθείας μετρήσεων πραγματικού χρόνου, μέσω αξιόπιστων και ευέλικτων υπολογιστικών προσομοιώσεων, με απώτερο σκοπό την ευκολότερη μελέτη και βαθύτερη κατανόηση της νευροφυσιολογικής λειτουργίας και των συναφών φαινομένων. Εστιαζόμενοι περισσότερο, η μελέτη της παράθεσης περισσότερων "ολοκληρωτικών" κυττάρων και η αποκάλυψη των υφιστάμενων μετασχηματισμών ανά σταθμό αναμετάδοσης, μέσω χρήσης λεπτομερών μικροκυκλωμάτων νευρώνων, αποτελεί ένα θέμα προς μελλοντική διερεύνηση. Μία άλλη προοπτική επέκτασης της χρησιμότητας των μεθόδων αυτής της διατριβής, διαφαίνεται στην κατεύθυνση της επίλυσης του αντιστρόφου προβλήματος (*inverse propagation problem*). Με άλλα λόγια, εξετάζοντας την τελική κυματομορφή απόκρισης ενός ή περισσότερων κυττάρων, μπορούμε να αποκαλύψουμε μονοσήμαντα την αρχική πληροφορία και χωρο-χρονική τοπολογία των εισερχόμενων σημάτων. Μία τέτοια μελέτη θα επίλυε το σύνθετο και θεμελιώδες πρόβλημα της αμφίδρομης διάδοσης ηλεκτρικών σημάτων σε ένα ολοκληρωμένο νευρωνικό δίκτυο (*forward and backward signal propagation*).

Βάσει των παραπάνω αποτελεσμάτων και προοπτικών, η παρούσα μελέτη δεν στοχεύει αποκλειστικά και μόνο στην διερεύνηση των ολοκληρωτικών ιδιοτήτων του πυραμιδικού νευρώνα CA1, αλλά φιλοδοξεί ότι μπορεί να θέσει τις βάσεις για μία πιο ολιστική θεώρηση της δυναμικής συμπεριφοράς του κάτω από πολύπλοκες συνθήκες διέγερσης.



# Κατάλογος δημοσιεύσεων

- (1) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. "Spatio-temporal dynamics of CA1 neuronal excitability during delayed and layer specific stimulation" (manuscript in preparation)
- (2) Pissadaki, E.K. and Poirazi P. "Modulation of excitability in CA1 pyramidal neurons via the interplay of EC and CA3 inputs", *Neurocomputing*, vol. 70, No 11-12, pp. 1735-1740, 2007
- (3) Sidiropoulou K., Pissadaki E.K., and Poirazi P. "Inside the brain of a neuron" *EMBO reports*, vol. 7, pp. 886•892, 2006.

## Ανακοινώσεις σε συνέδρια

- (1) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. Encoding with bursts: spatiotemporal information within inter-spike intervals. Society for Neuroscience Abstracts, 2007.
- (2) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. Single neuron intra-burst activity as a carrier of spatio-temporal information. 1st Hellenic Bioinformatics and Medical Informatics Forum, 9/2007, IIBEEA, Athens.
- (3) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. Spatial and temporal information in a bursting firing pattern. Quantitative Neuron Modeling: Predicting every spike? June 2007, EPFL, Lausanne, Switzerland.
- (4) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. Layer specific modulation of CA1 neuronal excitability. Modeling the Brain's Labyrinth: The 10th Anniversary Meeting of the EU course in Computational Neuroscience, Fodelle Beach, Crete, September 2006.
- (5) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. Layer specific modulation of CA1 neuronal excitability. Hellenic Society for Neuroscience 20th Annual Meeting, Heraklion, Crete, September 2006.
- (6) Pissadaki, E.K. and Poirazi, P. Role of Spike-Blocking in Spike-Timing-

Dependent Modulation of Excitability. Society for Neuroscience Abstracts,  
2005.

# Bibliography

- [1] K. Abarbanel. Analysis of observed chaotic data. *Rev. Mod. Phys.*, 65(4), 1993.
- [2] H. Agmon-Snir, C. Carr, and J. Rinzel. The role of dendrites in auditory coincidence detection. *Nature*, 393:269–272, 1998.
- [3] D. Amaral and M. Witter. The three-dimensional organization of the hippocampal formation: a review of anatomical data. *Neuroscience*, 31(3):571–591, 1989.
- [4] C. Ang, G. Carlson, and D. Coulter. Hippocampal CA1 circuitry dynamically gates direct cortical inputs preferentially at theta frequencies. *Journal of Neuroscience*, 25(42):9567–9580, 2005.
- [5] O. Bernander, R. Douglas, K. Martin, and C. Koch. Synaptic background activity influences spatiotemporal integration in single pyramidal cells. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 88:11569–11573, 1991.
- [6] S. Bertrand and J. Lacaille. Unitary synaptic currents between lacunosum-moleculare interneurons and pyramidal cells in rat hippocampus. *J. Physiol.*, 532:369–384, 2001.

- [7] G. Bi and M. Poo. Synaptic Modifications in Cultured Hippocampal Neurons: Dependence on Spike Timing, Synaptic Strength, and Postsynaptic Cell Type. *The Journal of Neuroscience*, 18(24):10464–10472, 1998.
- [8] W. Bialek, F. Rieke, R. de Ruyter van Steveninck, and D. Wrland. Reading the neural code. *Science*, 252:1854–1857, 1991.
- [9] T. Bliss and G. Collingridge. A synaptic model of memory: long-term potentiation in the hippocampus. *Nature*, 361:31–39, 7 January 1993.
- [10] T. Bliss and T. Lomo. Long-lasting Potentiation of Synaptic Transmission in the Dentate Area of the Anaesthetized Rabbit Following Stimulation of the Perforant Path. *J. Physiol.*, 232:331–356, 1973.
- [11] L. Borg-Graham. *Cerebral Cortex*, chapter Interpretations of Data and Mechanisms for Hippocampal Pyramidal Cell Models. New York: Plenum Press, 1997.
- [12] J. Brankack, M. Stewart, and S. Fox. Current source density analysis of the hippocampal theta rhythm: associated sustained potentials and candidate synaptic generators. *Brain Research* ., 615(2):310–327, 1993.
- [13] D. Bredt and R. Nicoll. AMPA receptor trafficking at excitatory synapses. *Neuron*, 40:361–379, 2003.
- [14] M. Brown and J. Aggleton. Recognition memory: what are the roles of the perirhinal cortex and hippocampus? *Nature Rev. Neurosci.*, 2:51–61, 2001.
- [15] V. Brun, M. Otnaess, S. Molden, H. Steffenach, M. Witter, M. Moser, and E. Moser. Place Cells and Place Recognition Maintained by Direct Entorhinal - Hippocampal Circuitry. *Science*, 296:2243–2246, 2002.

- [16] R. Burwell and D. Amaral. Perirhinal and Postrhinal Cortices of the Rat: Interconnectivity and Connections With the Entorhinal Cortex. *The Journal of Comparative Neurology*, 391:293–321, 1998.
- [17] G. Buzsaki, P. Markku, A. Bragin, Z. Nadasdy, and J. Chrobak. Possible Physiological Role of the Perforant Path-CA1 projection. *Hippocampus*, 5:141–146, 1995.
- [18] G. Buzsaki. Theta oscillations in hippocampus. *Neuron*, 33:325–340, 2002.
- [19] G. Buzsaki, J. Csicsvari, G. Dragoi, K. Harris, D. Henze, and H. Hirase. Homeostatic Maintenance of Neuronal Excitability by Burst Discharges In Vivo. *Cerebral Cortex*, 12:893–899, 2002.
- [20] G. Buzsaki, M. Penttonen, Z. Nadasdy, and A. Bragin. Pattern and inhibition-dependent invasion of pyramidal cell dendrites by fast spikew in the hippocampus in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 93, 1996.
- [21] C. Camerer and E. Fehr. When Does "Economic Man" Dominate Social Behavior? *Science*, 311:47–52, 2006.
- [22] F. Chance and L. Abbott. Multiplicative gain modulation through balanced synaptic input. *Soc. Neurosci. Abstr.*, 26(1064), 2000.
- [23] D. Chklovskii, B. Mel, and K. Svoboda. Cortical rewiring and information storage. *Nature*, 431:781–788, 2004.
- [24] J. Chrobak, A. Lorincz, and G. Buzsaki. Physiological patterns in the hippocampal-entorhinal cortex system. *Hippocampus*, pages 457–465, 10.

- [25] G. Clark and G. Wallace. Bionic Ears: their development and future advances using neurotrophins and inherently conducting polymers. *Journal of Applied Bionics and Biomechanics*, 1(2):67–89, 2004.
- [26] C. Colbert and W. Levy. Electrophysiological and pharmacological characterization of perforant path synapses in CA1: mediation by glutamate receptors. *J. Neurophysiol.*, 68(1):1–8, 1992.
- [27] C. M. Colbert and W. B. Levy. Long-term potentiation of perforant path synapses in hippocampal CA1 in vitro. *Brain Research* ., 606:87–91, 1993.
- [28] D. Cooper. The significance of action potential bursting in the brain reward system. *NEUROCHEMISTRY International*, 41:333–340, 2002.
- [29] D. Cooper, S. Chung, and N. Spruston. Output-Mode Transitions are Controlled by Prolonged Inactivation of Sodium Channels in Pyramidal Neurons of Subiculum. *PLoS Biology*, 3(6), 2005.
- [30] D. Copolov, D. Velakoulis, P. McGorry, C. Mallard, A. Yung, S. Rees, G. Jackson, A. Rehn, and W. Brewer. Neurobiological findings in early phase schizophrenia. *Brain Res. Rev.*, 31:157–165, 2000.
- [31] R. Cossart, C. Dinocourt, J. Hirsch, A. Merchan-Perez, J. De Felipe, Y. Ben-Ari, M. Esclapez, and C. Bernard. Dendritic but not somatic GABAergic inhibition is decreased in experimental epilepsy. *Nature Neuroscience*, 4(1):52–62, 2001.
- [32] A. Craig, C. Blakstone, R. Huganir, and G. Banker. Selective clustering of glutamate and gamma-aminobutyric acid receptors opposite terminals releasing the corresponding neurotransmitters. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91:12373–12377, 1994.

- [33] F. Crestani, M. Lorez, K. Baer, C. Essrich, D. Benke, J. Laurent, C. Belzung, J. Fritschy, B. Lüscher, and H. Mohler. Decreased  $GABA_A$ -receptor clustering results in enhanced anxiety and a bias for threat cues. *Nature Neuroscience*.
- [34] L. da Silva, F. Witter, P. Boeijinga, and A. Lohman. Anatomic Organization and Physiology of the Limbic Cortex. *Physiological Reviews*, 70(2), 1990.
- [35] P. Dayan and L. Abbott. *Theoretical Neuroscience. Computational and Mathematical Modeling of Neural Systems*. The MIT Press, 2001.
- [36] L. de N'ò. Studies on the structure of the cerebral cortex II. Continuation of the study of the ammonic system. *J. Physiol. Neurol.*, 46:113–177, 1934.
- [37] N. Desmond, C. Scott, J. Jane, and W. Levy. Ultrastructural identification of entorhinal cortical synapses in CA1 stratum Lcunosum-Moleculare of the rat. *Hippocampus*, 4(5):594–600, 1994.
- [38] A. Destexhe, Z. Mainen, and T. Sejnowski. An efficient method for computing synaptic conductances based on a kinetic model of receptor binding. *Neural Computation*, 6:10–14, 1994.
- [39] A. Destexhe, Z. Mainen, and T. Sejnowski. *Methods in Neuronal Modeling*, chapter Kinetic Models of Synaptic Transmission. The MIT Press, 1999.
- [40] A. Destexhe and T. Sejnowski. G protein activation kinetics and spillover of  $\gamma$ -aminobutyric acid may account for differences between inhibitory responses in the hippocampus and thalamus. *PROC. NATL. ACAD. SCI.*, 92:9515–9519, 1995.
- [41] A. D.G. Emerging properties of intrinsic hippocampal organization. *Current Opinion in Neurobiology*, 3:225–229, 1993.



- [42] A. Dolphin. The G. L. Brown Prize Lecture. Voltage dependent calcium channels and their modulation by neurotransmitters and G-proteins. *Experimental Physiology*, 80:1–36, 1995.
- [43] H. Dong, C. Csernansky, Y. Chu, and J. Csernansky. Intracerebroventricular kainic acid administration to neonatal rats alters interneuron development in the hippocampus. *Developmental Brain Research*, 145(1):81–92, 2003.
- [44] D. Durstewitz and T. Gabriel. Dynamical Basis of Irregular Spiking in NMDA-Driven Prefrontal Cortex Neurons. *Cerebral Cortex*, 17:894–908, 2007.
- [45] P. Dutar and R. Nicoll. A physiological role for  $GABA_B$  receptors in the central nervous system. *Nature*, 332:156–158, 1988.
- [46] H. Dvorak-Carbone and E. Schuman. Long-Term Depression of Temporoammonic-CA1 Hippocampal Synaptic Transmission. *J. Neurophysiol.*, 81:1036–1044, 1999.
- [47] H. Dvorak-Carbone and E. Schuman. Patterned activity in stratum lacunosum moleculare inhibits CA1 pyramidal neuron firing. *Journal of Neurophysiology*, 82:3213–3222, 1999.
- [48] A. Egorov, B. Hamam, E. Fransén, M. Hasselmo, and A. Alonso. Graded persistent activity in entorhinal cortex neurons. *Nature*, 420:173–178, 2001.
- [49] H. Eichenbaum, L. Cahill, M. Gluck, M. Hasselmo, F. Keil, A. Martin, J. McGaugh, J. Murre, C. Myers, M. Petrides, B. Roozendaal, D. Schacter, D. Simons, W. Smith, and C. Williams. *Fundamental Neuroscience*, chapter Learning and Memory, pages 1455–1486. Academic Press, 1999.

- [50] H. Eichenbaum. To cortex: thanks for the memories. *Neuron*, 19:481–484, 1997.
- [51] R. Empson and U. Heinemann. Perforant path connections to area CA1 are predominantly inhibitory in the rat hippocampal-entorhinal cortex combined slice. *Hippocampus*, 5:104–107, 1995.
- [52] J. Farmer and J. Sidorowitch. Predicting Chaotic Time Series. *Physical Review Letters*, 59(8):845–848, 1987.
- [53] E. Förster, S. Zhao, and M. Frotscher. Laminating the hippocampus. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(4), March 2006.
- [54] N. Fortin, K. Agster, and H. Eichenbaum. Critical role of the hippocampus in memory for sequences of events. *Nature Neuroscience*, 5(5), 2002.
- [55] J. Fraleigh. *Εισαγωγή στην Άλγεβρα*. Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, 1994.
- [56] T. Freund and G. Buzsaki. Interneurons of the Hippocampus. *Hippocampus*, 6:347–470, 1996.
- [57] U. Frey, S. Frey, F. Schollmeier, and M. Krug. Influence of actinomycin D, a RNA synthesis inhibitor, on long term potentiation in rat hippocampal neurons in vivo and in vitro. *J. Physiol. (London)*, 490:703–711, 1996.
- [58] I. Fried and E. Maguire. The hippocampus and human navigation. *Science*, 282(2151), 1998.
- [59] M. Frotscher, B. Heimrich, T. Deller, and N. R. Understanding the cortex through the hippocampus: lamina-specific connection of the rat hippocampal neurons. *J. Anat.*, 187:539–545, 1995.

- [60] H. Furuzako, K. Yamada, S. Kodama, and T. Yonezawa. Hippocampal volume asymmetry and age at illness onset in males with schizophrenia. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci*, 247:248–251, 1997.
- [61] S. Gasparini and J. C. Magee. State-Dependent Dendritic Computation in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *The Journal of Neuroscience*, 26(7):2088–2100, 2006.
- [62] GENESIS. The Ultimate GENESIS Modeling Tutorial Distribution. <http://www.genesis-sim.org/>.
- [63] W. Gerstner. Coding properties of spiking neurons: reverse and cross-correlations. *Neural Networks*, 14:599–610, 2001.
- [64] T. Gloveli, D. Schmitz, R. Empson, T. Duglodge, and U. Heinemann. Morphological and electrophysiological characterization of layer III cells of the medial entorhinal cortex of the rat. *Neuroscience*, 77(3):629–648, 1997.
- [65] T. Gloveli, D. Schmitz, R. Empson, and U. Heinemann. Frequency-Dependent Information Flow From the Entorhinal Cortex to the Hippocampus. *J. Neurophysiol.*, 78:3444–3449, 1997.
- [66] T. Gloveli, D. Schmitz, and U. Heinemann. Prolonged inhibitory potentials in layer III projection cells of the rat medial entorhinal cortex induced by synaptic stimulation in vitro. *Neuroscience*, 80(1):119–131, 1997.
- [67] M. Gluck. Computational models of Hippocampal Function in Memory. *Hippocampus*, 6:565–566, 1996.
- [68] A. Govindarajan, R. Kelleher, and S. Tonegawa. A clustered plasticity model for long-term memory engrams. 2005 Abstract Viewer/Itinerary Planner. Washington, DC: Society for Neuroscience.

- [69] L. Graham. *The Surf-Hippo Reference Manual, Version 3.0  $\beta$* . Unite de Neurosciences Integratives et Computationnelles, Institut Federatif de Neurobiologie Alfred Fessard, CRNS, 91198 Gif-sur-Yvette, France, March 1992.
- [70] W. J. L. J. Granger, R. and G. Lynch. Non-hebbian properties of long-term potentiation enable high-capacity encoding of temporal sequences. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 91(21):10104–8, 1994.
- [71] R. Guyonneau, R. VanRullen, and S. Thorpe. Temporal codes and sparse representations: A key to understanding rapid processing in the visual system. *Journal of Physiology (Paris)*, 98:489–497, 2004.
- [72] S. Haeusler and W. Maass. A Statistical Analysis of Information- Processing Properties of Lamina-Specific Cortical Microcircuit Models. *Cerebral Cortex*, 17:149–162, 2006.
- [73] E. Hargreaves, G. Rao, I. Lee, and J. Knierim. Major Dissociation Between Medial and Lateral Entorhinal Input to Dorsal Hippocampus. *Science*, 308:1792–1794, 2005.
- [74] K. Harris, Z. Borghegy, J. Csicsvari, and G. Buzsaki. Temporal interaction between single spikes and complex spike bursts in hippocampal pyramidal cells. *Neuron*, 32:141–149, 2001.
- [75] M. Hausser, N. Spruston, and G. J. Stuart. Diversity and Dynamics of Dendritic Signaling. *Science*, 290(5492):739–744, 2000.
- [76] R. Hegger, H. Kantz, and T. Schreiber. Practical implementation of nonlinear time series method: The TISEAN package. *arXiv:chao-dyn/9810005v1*, 1998.

- [77] S. D. E. C. Heinemann, U. and T. Gloveli. Properties of entorhinal cortex projection cells to the hippocampal formation. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911:1112–26, 2000.
- [78] M. Hines and N. Carnevale. The NEURON simulation environment. *Neural Computation*, 9:1179–1209, 1997.
- [79] A. Hodgkin. The Croonian Lecture. Ionic movements and electrical activity in giant nerve fibres. *Proc. Roy. Soc*, 148, 1957.
- [80] A. Hodgkin and A. Huxley. A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiol.*, 117:500–544, 1952.
- [81] D. Hoffman, J. Magee, C. Colbert, and D. Johnston. K<sup>+</sup> channel regulation of signal propagation in dendrites of hippocampal pyramidal neurons. *Nature*, 387:869–875, 1997.
- [82] J. Isaacson, J. Solís, and R. Nicoll. Local and diffuse synaptic actions of GABA in the hippocampus. *Neuron*, 10:165–175, 1993.
- [83] A. Ishikawa and S. Nakamura. Convergence and Interaction of Hippocampal and Amygdalar Projections within the Prefrontal Cortex in the Rat. *The Journal of Neuroscience*, 23(31):9987–9995, 2003.
- [84] E. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*. Springer-Verlag, 2004.
- [85] E. Izhikevich. *Dynamical Systems in Neuroscience: The Geometry of Excitability and Bursting*, chapter Electrophysiology of Neurons, pages 3–22. Springer - Verlag, 2004.

- [86] T. Jarsky, A. Roxin, W. Kath, and N. Spruston. Conditional dendritic spike propagation following distal synaptic activation of hippocampal CA1 pyramidal neuron. *Nature Neuroscience*, 8(12), 2005.
- [87] D. Ji and M. Wilson. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nature Neuroscience*, 10(1):100–107, 2007.
- [88] R. Johansson and I. Birznieks. First spikes in ensembles of human tactile afferents code complex spatial fingertip events. *Nature Neuroscience*, 7:170–177, 2004.
- [89] D. Johnston and D. Amaral. *The Synaptic Organization of the brain*, chapter 11, Hippocampus, pages 455–498. Oxford University Press, 2004.
- [90] S. Káli and T. Freund. Distinct properties of two major excitatory inputs to hippocampal pyramidal cells: a computational study. *European Journal of Neuroscience*, 22:2027–2048, 2005.
- [91] E. Kandel. The molecular biology of memory storage: A dialogue between genes and synapses. *Science*, 294(5544):1030–1038, 2001.
- [92] E. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell. *Principles in Neural Science*, chapter The anatomical Organization of the Central Nervous System, pages 317–336. McGraw-Hill, 2000.
- [93] E. Kandel, J. Schwartz, and T. Jessell. *Principles of Neural Science*. McGraw-Hill, 2000.
- [94] E. Kandel and W. Spencer. Electrophysiology of hippocampal neurons. II. After-potentials and repetitive firing. *J Neurophysiol*, 24:243–259, 1961.

- [95] H. Kantz and T. Schreiber. *Nonlinear Time Series Analysis*. Cambridge University Press, 2004.
- [96] R. Kelleher, A. Govindarajan, H. Jung, H. Kang, and S. Tonegawa. Translational control by MAPK signaling in long-term synaptic plasticity and memory. *Cell*, 104:467–479, 2004.
- [97] R. Kelleher, A. Govindarajan, and S. Tonegawa. Translational regulatory mechanisms in persistent forms of synaptic plasticity. *Neuron*, 44:59–73, 2004.
- [98] A. Kemp and D. Manahan-Vaughan. The hippocampal CA1 region and Dentate Gyrus Differentiate between Environmental and Spatial Feature Encoding through Long-Term Depression. *Cerebral Cortex*, Advance Access, August 2007.
- [99] A. Kepecs and J. Lisman. Information encoding and computation with spikes and bursts. *Network: Computation in Neural Systems*, 14:103–118, 2003.
- [100] T. Klausberger, P. Magill, L. Márton, J. Roberts, P. Cobden, G. Buzsaki, and P. Somogyi. Brain-state- and cell-type-specific firing of hippocampal interneurons *in vivo*. *Nature*, 421:844–848, 2003.
- [101] C. Koch. *Biophysics of Computation. Information Processing in Single Neurons*. Oxford University Press, 1999.
- [102] C. Koch. *Biophysics of Computation. Information Processing in Single Neurons*, chapter Passive Dendritic Trees, pages 49–84. Oxford University Press, 1999.
- [103] C. Koch and I. Segev, editors. *Methods in Neuronal Modeling*. The MIT press, 1999.

- [104] C. Koch and I. Segev. The role of single neurons in information processing. *Nature Neuroscience*, 3:1171–1177, 2000.
- [105] B. Lancaster and R. A. Nicoll. Properties of two calcium-activated hyperpolarizations in rat hippocampal neurones. *J Physiol*, 389(1):187–203, 1987.
- [106] M. Larkum, J. Zhu, and B. Sakmann. A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature*, 398:338–341, 1999.
- [107] M. E. Larkum, W. Senn, and H.-R. Luscher. Top-down Dendritic Input Increases the Gain of Layer 5 Pyramidal Neurons. *Cerebral Cortex*, 14(10):1059–1070, 2004.
- [108] B. Latorre, R. Latorre, and P. Varona. *Characterization of triphasic rhythms in central pattern generators (II): Bursts information analysis*, volume 2415, chapter Lecture notes in computer science, pages 160–166. Springer Berlin/Heidelberg, 2002.
- [109] P. Latorre, F. Rodriguez, and P. Varona. Neural signatures: Multiple coding in spiking bursting cells. *Biological Cybernetics*, 95(2):169–183, 2006.
- [110] J. Le Be and H. Markram. Spontaneous and evoked synaptic rewiring in the neonatal neocortex. *Proc. Natl. Acad. Sci*, 103(35):13214–13219, 2006.
- [111] W. Levy, N. Desmond, and D. Zhang. Perforant path activation modulates the induction of long-term potentiation of the Schaffer collateral hippocampal CA1 response: theoretical and experimental analyses. *Learn. Mem.*, 4:510–518, 1998.
- [112] A. Lőrincz and G. Buzsáki. Two-phase computational model training long-term memories in the entorhinal-hippocampal region. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 911:83–111, 2000.



- [113] J. Lisman. Bursts as a unit of neural information: making unreliable synapses reliable. *Trends in Neurosciences*, 20(1):38–43, 1997.
- [114] J. Lisman. Relating Hippocampal Circuitry to Function Recall of Memory Sequences by Reciprocal Dentate CA3 Interactions. *Neuron*, 22:233–242, 1999.
- [115] G. Liu. Local structural balance and functional interaction of excitatory and inhibitory synapses in hippocampal dendrites. *Nature Neuroscience*, 4(4), 2004.
- [116] M. London and M. Hausser. Dendritic Computation. *Annu. Rev. Neurosci.*, 28:503–535, 2005.
- [117] K. Longden. Model of CA1 place field formation with CA3 lesioned. *Neurocomputing*, 69:1264–1267, 2006.
- [118] K. Longden and D. Willshaw. An evaluation of recurrent feedforward memory networks and their relevance to the hippocampus. *Neurocomputing*, 44:527–31, 2002.
- [119] W. Maass and H. Markram. Theory of the Computational Function of Microcircuit Dynamics. Unpublished manuscript prepared for the Dahlem Workshop on Microcircuits: The interface between Neurons and Global Brain Function, 2006.
- [120] G. Maccaferri and C. McBain. Passive propagation of LTD to stratum oriens-alveus inhibitory neurons modulates the temporoammonic input to the hippocampal CA1 region. *Neuron*, 15:137–145, 1995.
- [121] G. Maccaferri, J. Roberts, P. Szucs, C. Coittingham, and P. Somogyi. Cell surface domain specific postsynaptic currents evoked by identified GABAer-

- gic neurones in rat hippocampus. *Journal of Physiology*, 524(1):91–116, 2000.
- [122] J. Magee. Dendritic hyperpolarization-activated currents modify the integrative properties of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, 18:7613–7624, 1998.
- [123] J. Magee and D. Johnston. Synaptic activation of voltage-gated channels in the dendrites of hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Journal of Neuroscience*, Science(268):301–304, 1995.
- [124] M. Markaki, S. Orphanoudakis, and P. Poirazi. Modelling reduced excitability in aged CA1 neurons as a calcium - dependent process. *Neurocomputing*, 2005.
- [125] H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann. Regulation of synaptic efficacy by coincidence of postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275:178–179, 1997.
- [126] H. Markram, J. Lübke, M. Frotscher, and B. Sakmann. Regulation of Synaptic Efficacy by Coincidence by Coincidence of Postsynaptic APs and EPSPs. *Science*, 275:213–215, 1997.
- [127] D. Marr. Simple memory: A theory for Archicortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences*, 262, 1970.
- [128] J. Meador-Woodruff and D. Healey. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res. Rev.*, 31:288–294, 2000.

- [129] M. Megias, Z. Emri, and A. Gulyas. Total number and distribution of inhibitory synapses on hippocampal CA1 pyramidal cells. *Neuroscience*, 103(3):527–540, 2001.
- [130] M. Mehta. Neuronal Dynamics of Predictive Coding. *The Neuroscientist*, 7:490–497, 2001.
- [131] B. Mel. The Clusteron: Toward a Simple Abstraction for a Complex Neuron. *Advances in Neural Information Processing Systems*, 4:35–42, 1992.
- [132] B. Mel. Information processing in dendritic trees. *Neural. Comput.*, 6:1031–1101, 1994.
- [133] B. W. Mel and J. Schiller. On the Fight Between Excitation and Inhibition: Location Is Everything. *Sci. STKE*, 2004(250):pe44–, 2004.
- [134] J. Middlebrooks, A. Clock, L. Xu, and D. Green. A panoramic code for sound location by cortical neurons. *Science*, 264(5160):842–844, 1994.
- [135] M. Migliore. On the Integration of Subthreshold Inputs from Perforant Path and Schaffer Collaterals in Hippocampal CA1 Pyramidal Neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 14:185–192, 2003.
- [136] M. Migliore, D. Hoffman, J. Magee, and D. Johnston. Role of an A-type  $K^+$  conductance in the back-propagation of action potentials in the dendrites of hippocampal neurons. *Journal of Computational Neuroscience*, 7:5–15, 1999.
- [137] R. Miles. Differences between somatic and dendritic inhibition in the hippocampus. *Neuron*, 16:815–823, April 1996.
- [138] R. Muller. A quarter of a century of place cells. *Neuron*, 17(5):813–22, 1996.

- [139] J. Nadler. The recurrent mossy fiber pathway of the epileptic brain. *Neurochem. Res.*, 28:1649–1658, 2003.
- [140] R. Nieuwenhuys, J. Voogd, and C. van Huijzen. *The Human Central Nervous System: A synopsis and Atlas*. Berlin, Springer, 3rd rev. ed. edition, 1988.
- [141] G. N.L. and N. Spruston. Dendritic sodium spikes are variable triggers of axonal action potentials in hippocampal CA1 pyramidal neurons. *Neuron*, 21:1189–1200, 1998.
- [142] J. O’Keefe and L. Nadel. *The hippocampus as a cognitive map*. CLARENDON PRESS - OXFORD, 1978.
- [143] S. O’Mara, S. Commins, M. Anderson, and J. Gigg. The subiculum: a review of form, physiology and function. *Progress in Neurobiology*, 64:129–155, 2001.
- [144] R. O’Reilly and J. McClelland. Hippocampal conjunctive encoding, storage, and recall: avoiding a tradeoff. *Hippocampus*, 4:661–682, 1994.
- [145] T. Otis, Y. De Koninck, and I. Mody. Characterization of synaptically elicited  $GABA_B$  responses using patch-clamp recordings in rat hippocampal slices. *Journal of Physiology*, 463:391–407, 1993.
- [146] N. Otmakhova, N. Otmakhov, and J. Lisman. Pathway-Specific Properties of AMPA and NMDA - Mediated Transmission in CA1 Hippocampal Pyramidal Cells. *The Journal of Neuroscience*, 22(4):1199–1207, 2002.
- [147] N. A. Otmakhova, J. Lewey, B. Asrican, and J. E. Lisman. Inhibition of Perforant Path Input to the CA1 Region by Serotonin and Noradrenaline. *J Neurophysiol*, 94(2):1413–1422, 2005.

- [148] C. Pavlides and T. J. Y. . . v. . . n. . . p. . . Winson, J.
- [149] D. Petit and G. Augustine. Distribution of functional glutamate and GABA receptors on hippocampal pyramidal cells and interneurons. *J. Neurophysiol.*, 84:28–38, 2000.
- [150] R. Pfeiffer and C. Scheier. *Understanding Intelligence*. The MIT Press, 2000.
- [151] E. Pissadaki and P. Poirazi. Role of spike blocking in spike timing-dependent modulation of excitability. volume Program No. 687.16.2005 of *Viewer/Itinerary Planner*, Washington, DC, 2005. Society for Neuroscience.
- [152] E. Pissadaki and P. Poirazi. Modulation of excitability in CA1 pyramidal neurons via the interplay of Entorhinal Cortex and CA3 inputs. *Neurocomputing*, 70(11-12):1735–1740, 2007.
- [153] P. Poirazi, T. Brannon, and B. Mel. Arithmetic of subthreshold synaptic summation in a model CA1 pyramidal cell. *Neuron*, 37:977–87, 2003.
- [154] P. Poirazi, T. Brannon, and B. Mel. Pyramidal neuron as two layer neural network. *Neuron*, 37(6):989–87, 2003.
- [155] P. Poirazi and B. Mel. Impact of active dendrites and structural plasticity on the memory capacity of neural tissue. *Neuron*, 2(7):373–379, 2001.
- [156] A. Polsky, B. Mel, and J. Schiller. Computational subunits in thin dendrites of pyramidal cells. *Nature Neuroscience*, 7:621–627, 2004.
- [157] C. Price, B. Cauli, E. R. Kovacs, A. Kulik, B. Lambolez, R. Shigemoto, and M. Capogna. Neurogliaform Neurons Form a Novel Inhibitory Network in the Hippocampal CA1 Area. *Journal of Neuroscience*, 25(29):6775–6786, 2005.

- [158] A. Prochianz. *H βιολογία στο μπουντουάρ*. Κάτοπτρο, 1997.
- [159] W. Rall. Branching dendritic trees and motoneuron membrane resistivity. *Exp. Neurol.*, 1:491–527, 1959.
- [160] W. Rall. Dendritic location of synapses and possible mechanisms for the monosynaptic EPSP in motoneurons. *J. Neurophysiol.*, 30:1169–1193, 1967.
- [161] W. Rall. *Methods in neuronal modeling*, chapter Cable theory for dendritic neurons, pages 27–92. MIT Press, 1999.
- [162] J. Ranck. Studies on single neurons in dorsal hippocampal formation and septum in unrestrained rats , : Part i. behavioral correlates and firing repertoires. *Experimental Neurology*, 41(2):462–531, 1973.
- [163] M. Remondes and E. Schuman. Direct cortical input modulates plasticity and spiking in CA1 pyramidal neurons. *Nature*, 416:736–740, 2002.
- [164] M. Remondes and E. Schuman. Molecular mechanisms contributing to long-lasting synaptic plasticity at the temporoammonic-CA1 synapse. *Learning & Memory*, 10:247–252, 2003.
- [165] M. Remondes and E. Schuman. Role for a cortical input to hippocampal area CA1 in the consolidation of a long-term memory. *Nature*, 431:699–703, 2004.
- [166] F. Rieke, D. Warland, R. de Ruyter van Steveninck, and W. Bialek. *SPIKES, Exploring the neural code*. The MIT Press, 1999.
- [167] R. Rosenbaum, G. Winocur, and M. Moscovitch.
- [168] J. R.S.G. Entorhinal-hippocampal connections: a speculative view of their function. *Trends in Neurosciences*, 16(2):58–64, 1993.

- [169] P. Sah and J. Bekkers. Apical dendrite location of slow afterhyperpolarization current in hippocampal pyramidal neurons: implications for the integration of long-term potentiation. *Journal of Neuroscience*, 16:4537–4542, 1996.
- [170] E. Salinas and T. J. Sejnowski. Gain Modulation in the Central Nervous System: Where Behavior, Neurophysiology, and Computation Meet. *Neuroscientist*, 7(5):430–440, 2001.
- [171] M. Sanders, B. Wiltgen, and M. Fanselow. The place of the hippocampus in fear conditioning. *European Journal of Pharmacology*, 463:217–223, 2002.
- [172] T. Sauer. Reconstruction of Dynamical Systems from Interspike Intervals. *Physical Rreview Letters*, 72(24), 1994.
- [173] M. Scanziani. GABA Spillover Activates Postsynaptic *GABA<sub>B</sub>* Receptors to Control Rhythmic Hippocampal Activity. *Neuron*, 25(3):673–681, 2000.
- [174] J. Schiller, G. Major, H. Koester, and Y. Schiller. NMDA spikes in basal dendrites of cortical pyramidal neurons. *Nature*, 404:285–289, 2000.
- [175] J. Schiller, Y. Schiller, G. Stuart, and B. Sakmann. Calcium action potentials restricted to distal apical dendrites of rat neocortical pyramidal neurons. *J Physiol*, 505:605–616, 1997.
- [176] E. Schroedinger. *What is life*. Cambridge Univerity Press, 2003.
- [177] W. Scoville and B. Milner. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J Neurol*, (20):11–21, 1957.

- [178] L.-R. Shao, R. Halvorsrud, L. Borg-Graham, and J. F. Storm. The role of BK-type  $Ca^{2+}$ -dependent  $K^+$  channels in spike broadening during repetitive firing in rat hippocampal pyramidal cells. *J Physiol*, 521(1):135–146, 1999.
- [179] S. Sherman. Tonic and burst firing: Dual modes of thalamocortical relay. *Trends Neurosci*, 24:122–126, 2001.
- [180] H. Shouval. Clusters of interacting receptors can stabilize synaptic efficacies. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 102(40):14440–14445, 2005.
- [181] K. Sidiropoulou, E. Pissadaki, and P. Poirazi. Inside the brain of a neuron. *EMBO Reports*, 7(9):886–892, 2006.
- [182] A. Sirota, J. Csicsvari, D. Buhl, and G. Buzsáki. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 100(4):2065–2069, 2003.
- [183] M. Smith, C. Ellis-Davies, and J. Magee. Mechanism of the distance-dependent scaling of Schaffer collateral synapses in rat CA1 pyramidal neurons. *J. Physiol.*, 548(1):245–258, 2003.
- [184] W. Softky and C. Koch. The highly irregular firing of cortical cells is inconsistent with temporal integration of random EPSPs. *Journal of Neuroscience*, 13:334–350, 1993.
- [185] P. Somogyi and T. Klausberger. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *J Physiol.*, 562(1), 2005.
- [186] M. Spratling and M. Johnson. Dendritic inhibition enhances neural coding properties. *Cerebral Cortex*, 11:1144–1149, 2001.



- [187] L. Squire, J. Wixted, and R. Clark. Recognition memory and the medial temporal lobe: a new perspective. *Nature*, 872-883, 2007.
- [188] C. Stevens and A. Zador. The enigma of the brain. *Current Biology*, 5(12), 1995.
- [189] O. Steward and S. E.M. Compartmentalized Synthesis and Degradation of Proteins in Neurons. *Neuron*, 40:347–359, 2003.
- [190] O. Steward and S. Scoville. Cells of origin of entorhinal cortical afferents to the hippocampus and fascia dentata of the rat. *Journal of Comparative Neurology*, 169:347–370, 1976.
- [191] G. Stuart and B. Sakmann. Active propagation of somatic action potentials into neocortical pyramidal cell dendrites. *Nature*, 367:69–72, 1994.
- [192] L. Swanson and W. Cowan. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 172:49–84, 1977.
- [193] E. Sybirska, L. Davachi, and P. Goldman-Rakic. Prominence of Direct Entorhinal - CA1 Pathway Activation in Sensorimotor and Cognitive Tasks Revealed by 2-DG Functional Mapping in Nonhuman Primate. *The Journal of Neuroscience*, 20(15):5827–5834, 2000.
- [194] A. Szucs, R. D. Pinto, M. I. Rabinovich, H. D. I. Abarbanel, and A. I. Selverston. Synaptic Modulation of the Interspike Interval Signatures of Bursting Pyloric Neurons. *J Neurophysiol*, 89(3):1363–1377, 2003.
- [195] N. Tamamaki and Y. Nojyo. Preservation of topography in the connections between the subiculum, field CA1, and the entorhinal cortex in rats. *The Journal of Comparative Neurology*, 353(3):379–90, 1995.

- [196] Αριστοτέλης. *Μελαγχολία και ιδιοφυία, το 30<sub>ο</sub>,1 πρόβλημα*. ΑΓΡΑ, 1998.
- [197] A. Thomson and A. Destexhe. Dual intracellular recordings and computational models of slow inhibitory postsynaptic potentials in rat hippocampal slices. *Neuroscience*, 92(4):1193–1215, 1999.
- [198] K. Torimitsu. Nano-bio science. *NTT Technical Review*, 2(2):12–20, 2004.
- [199] P. Tosetti, R. Bakels, I. Colin-Le Brun, N. Ferrand, J. Gaiarsa, and O. Cailard. Acute desensitization of presynaptic GABAB-mediated inhibition and induction of epileptiform discharges in the neonatal rat hippocampus. *European Journal of Neuroscience*, 19:3227–3234, 2004.
- [200] M. Tsukamoto, T. Yasui, M. Yamada, N. Nishiyama, N. Matsuki, and Y. Ikegaya. Mossy fibre synaptic NMDA receptors trigger non-Hebbian long-term potentiation at entorhino-CA3 synapses in the rat. *Journal of Physiology*, 546:665–675, 2003.
- [201] T. Van Groen and J. Wyss. Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: olfactory, cortical, subcortical, and bilateral hippocampal formation projections. *J. Comp. Neurol.*, 302:515–528, 1990.
- [202] R. VanRullen, R. Guyonneau, and S. Thorpe. Spike times make sense. *Trends in Neuroscience*, 28(1), 2005.
- [203] O. Vinogradova. Hippocampus as Comparator: Role of the Two Input and Two Output Systems of the Hippocampus in Selection and Registration of Information. *Hippocampus*, 11:578–598, 2001.
- [204] T. Weyand, M. Bourdeaux, and W. Guido. Burst and tonic response modes in thalamic neurons during sleep and wakefulness. *J Neurophysiol*, 85:1107–1118, 2001.

- [205] . Wiener. *Κυβερνητική: ή Έλεγχος και Επικοινωνία στα ζώα και στις μηχανές*. Καστανιώτης, 1961.
- [206] S. Williams. Spatial compartmentalization and functional impact of conductance in pyramidal neurons. *Nature Neuroscience*, 7:961–967, 2004.
- [207] M. Witter, A. Griffioen, B. Jorritsma-Byham, and J. Krijnen. Entorhinal projections to the hippocampal CA1 region in the rat: an underestimated pathway. *Neuroscience Letters*, 85:193–198, 1988.
- [208] M. Witter, P. Naber, T. van Haeften, W. Machielsens, S. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, and F. Lopes da Silva. Cortico - Hippocampal Communication by Way of Parallel Parahippocampal - Subicular Pathways. *Hippocampus*, 10:398–410, 2000.
- [209] E. Wood, P. Dudchenko, and H. Eichenbaum. The global record of memory in hippocampal neuronal activity. *Nature*, 397, 1999.
- [210] F. Wouterlood, E. Saldana, and M. Witter. Projection from the nucleus reuniens thalami to the hippocampal region: light and electron microscopic tracing study in the rat with the anterograde tracer Phaseolus vulgaris-leucoagglutinin. *The Journal of Comparative Neurology*, 296:179–203, 1990.
- [211] P. Wu, W. Poelchen, and W. Proctor. Differential *gaba<sub>B</sub>* receptor modulation of ethanol effects on *gaba<sub>A</sub>* synaptic activity in hippocampal CA1 neurons. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 312(3), 2005.
- [212] S. Yang, Y. Tang, and R. Zucker. Selective Induction of LTP and LTD by Postsynaptic  $[Ca^{2+}]_i$  Elevation. *J. Neurophysiol.*, 81:781–787, 1999.

- [213] M. Yeckel and T. Berger. Feedforward Excitation of the Hippocampus by Afferents from the Entorhinal Cortex: Redefinition of the Role of the Trisynaptic Pathway. *PROC. NATL. ACAD. SCI.*, 87(15):5832–5836, 1990.
- [214] M. Yukie and E. Iwai. Direct Projections from the ventral TE area of the inferotemporal cortex to hippocampal field CA1 in the monkey. *Neuroscience Letters*, 88:6–10, 1988.
- [215] R. Yuste and W. Denk. Dendritic spines as basic functional units of neuronal integration. *Nature*, 375:682–684, 1995.
- [216] D. Zamanillo, R. Sprengel, O. Hvalby, V. Jensen, N. Burnashev, A. Rozov, K. Kaiser, H. Koester, T. Borchardt, P. Worley, J. Lubke, M. Frotscher, P. Kelly, B. Sommer, P. Andersen, P. Seeburg, and B. Sakmann. Importance of AMPA Receptors for Hippocampal Synaptic Plasticity But not for Spatial Learning. *Science*, 284:1805–1811, 2004.
- [217] S. Zola-Morgan, L. Squire, and D. Amaral. Human amnesia and the medial temporal region: enduring memory impairment following a bilateral lesion limited to field CA1 of the hippocampus. *The Journal of Neuroscience*, 6(10):2950–2967, 1986.