

Znaczenie czynnościowe ośrodkowych rytmów synchronicznych ze szczególnym uwzględnieniem rytmu theta

The functional role of central synchronous rhythms, especially theta rhythm

Emilia Leszkowicz

Katedra Fizjologii Zwierząt, Uniwersytet Gdański

■ Abstract

The functional role of synchronous rhythms

Synchronous oscillations constitute electroencephalographic patterns, which are coupled with basic cognitive processes connected with perception, attention and memory. These oscillations include delta (0.5–3.5 Hz), theta (4–7 Hz), alpha (8–13 Hz) and gamma (40–100 Hz) rhythms, and hippocampal ultra-fast oscillations (140–200 Hz) found in rodents. Selectively distributed synchronous oscillatory systems act as resonant communication networks, which integrate functions of large neuronal populations. Rhythmic activity of such a network results from both internal properties of its neurons, including their pacemaker and resonant properties, and the synaptic characteristics of the whole network. At the synaptic level, synchronous oscillations contribute to the formation of new synaptic contacts, or to the potentiation (LTP) or depression (LTD) of the existing ones. These activities promote plastic changes linked to learning and memory. The model of reciprocal communication between the hippocampus and neocortex responsible for the memory formation is well documented. There are attempts to apply synchronous oscillations induced by neurofeedback in therapy of attention-deficit/hyperactivity disorders, alcoholism and to improvement of cognitive processes.

Key words: synchronous rhythms, theta rhythm, cognitive processes, LTP

Adres do korespondencji:

dr Emilia Leszkowicz
Katedra Fizjologii Zwierząt,
Uniwersytet Gdański
ul. Kładki 24, 80–822 Gdańsk
tel.: + 48 58 523 63 86,
+ 48 58 301 22 41
e-mail: eremita@biotech.ug.gda.pl

ISSN 1641–6007
Sen 2007, Tom 7, Nr 1, 25–34
Copyright © 2007 Via Medica

■ Aktywność oscylacyjna ośrodkowego układu nerwowego

Wśród różnych wzorców elektroencefalograficznych (EEG), będących wypadkową aktywności bioelektrycznej neuronów, szczególne miejsce zajmują oscylacje synchroniczne. Uważa się, że leżą one u podstaw fundamentalnych procesów poznawczych związanych z percepcją, uwagą i pamięcią [1]. Rolę oscylacji synchronicznych, takich jak: fale delta, theta, alfa i gamma, generowanych w różnych okolicach mózgu porównuje się do roli liter alfabetu, gdzie korelacje czasowe i przestrzenne między nimi są zapisem zachodzących procesów poznawczych [2].

O charakterze oscylacji EEG decydują wewnętrzne właściwości pojedynczych neuronów [3] oraz cechy tworzonych przez nie sieci neuronalnych [4]. Właściwości

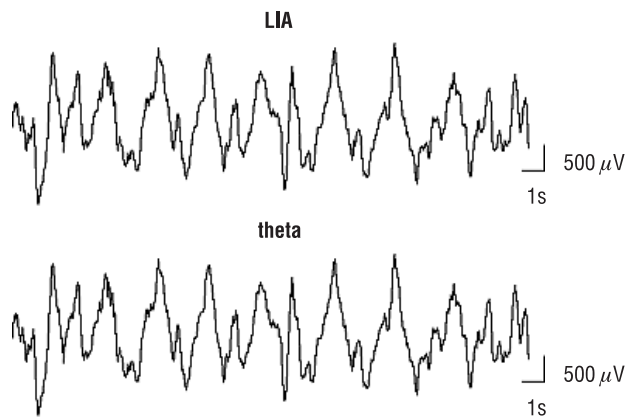
neuronów są zdeterminowane przez interakcje między jonowym przewodnictwem napięciowo- i wapniowo-zależnym oraz przez geometrię drzewa dendrytycznego, która wpływa na propagację odległych potencjałów dendrytycznych do ciała komórki i wierzchołka aksonu [5, 6]. Przewodnictwo napięciowo- i wapniowo-zależne dotyczy kanałów, które otwierają się pod wpływem zmiany potencjału elektrycznego błony komórkowej, jak na przykład kanały Na^+ i K^+ . Z kolei przewodnictwo wapniowo-zależne dotyczy kanałów, które otwierają się wskutek przyłączenia do nich wewnątrzkomórkowego Ca^{2+} i mogą to być zarówno kanały napięciowo-zależne, jak i napięciowonie- zależne, na przykład $\text{I}_{\text{K}[\text{Ca}]}$, czyli kanały K^+ zależne od Ca^{2+} . Te wewnętrzne cechy neuronów są podstawą ich rytmicznej aktywności, łącznie ze zdolnością niektórych komórek do generowa-

nia oscylacji typu „pacemaker” oraz do rezonansu. Rezonans jest określony przez tak zwane częstotliwości rezonansowe, czyli pewne częstotliwości preferencyjne neuronów (i całych sieci), przy których odpowiedź neuronu (i sieci) na dochodzący sygnał jest największa. Istnienie rezonansu w neuronie wskazuje, że posiada on zdolność do rozróżniania docierających do niego sygnałów na podstawie ich częstotliwości, w taki sposób, że sygnały oscylacyjne o częstotliwości bliskiej częstotliwości rezonansowej danego neuronu wywołują jego największe odpowiedzi [7]. Wskutek tego również cała sieć jest preferencyjnie aktywowana, kiedy sygnał ma częstotliwość odpowiadającą częstotliwości rezonansowej tej sieci.

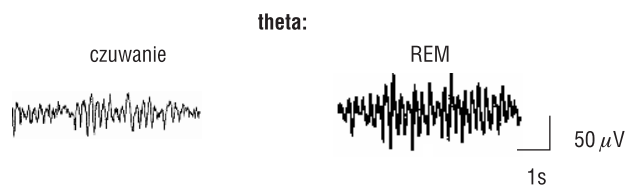
Neurony o różnych właściwościach wewnętrznych, tworzące sieć, komunikują się między sobą na drodze chemicznej transmisji synaptycznej, połączeń elektrycznych przez synapsy szczelinowe i oddziaływań efaptycznych przez pola elektryczne. Uważa się, że aktywność rytmiczna sieci jest wypadkową wewnętrznych cech neuronów i właściwości synaptycznych sieci [8, 9]. Te złożone interakcje mogą generować synchroniczne oscylacje na rozległych obszarach, w dużych populacjach neuronów. Wśród oscylacji tych warto zwrócić uwagę na związany z procesami uczenia się i pamięci rytm theta (ryc. 1) i gamma (ryc. 2 i 3). Te synchroniczne rytmy mogą indukować zmiany plastyczne na poziomie synaptycznym, manifestujące się jako długotrwałe wzmocnienie lub osłabienie synaptyczne (LTP/LTD, *long-term potentiation/long-term depression*), które bezpośrednio wiąże się z tworzeniem lub zanikiem śladów pamięciowych (theta [10, 11], gamma [12]).

Rytmiczną połową aktywność theta u ludzi (częstotliwość 4–7 Hz) typowo rejestruje się w płatach skroniowych i okolicy przedczołowej [13]. U zwierząt natomiast (częstotliwość 3–12 Hz) najwyraźniej manifestuje się w sieciach kory limbicznej, takich jak formacja hipokampalna [14, 15], kora obręczy [16, 17] czy kora śródwłochowa [18–20], a także w niektórych obwodach neuronalnych pnia mózgu [21, 22]. Innym typem aktywności synchronicznej są oscylacje gamma (40–100 Hz), które mogą być rejestrowane zarówno w nowej korze u ludzi [23, 24], jak i w hipokampie czy korze śródwłochowej u zwierząt [25–27]. Hipokampalne oscylacje gamma u gryzoni obserwuje się najczęściej w stanach związanych z obecnością rytmu theta, takich jak lokomocja i sen paradoksalny (REM, *rapid eye movement*) [25, 27, 28], kiedy nakładają się na wolniejsze oscylacje theta [25, 29] (ryc. 3). Co ciekawe, w hipokampie generatory obu rytarów są zlokalizowane w tych samych okolicach, czyli w zakręcie zębatym (DG, *dentate gyrus*) i polach CA3 i CA1 komórek piramidowych (rytm theta [15, 30], rytm gamma [25, 27]). Synchronizacji oscylacji gamma przypisuje się dwie główne funkcje: sprzężenie neuronów reprezentujących różne cechy danego bodźca, umożliwiające jego odróżnienie od „tła” [31, 32] oraz udział w formowaniu pamięci krótkotrwałej [33] i deklaratywnej [34, 35].

EEG z hipokampa szczura

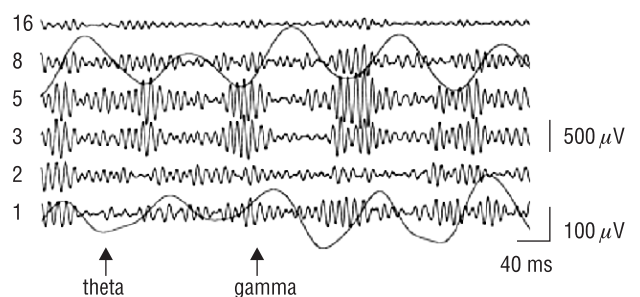


EEG z kory obręczy człowieka



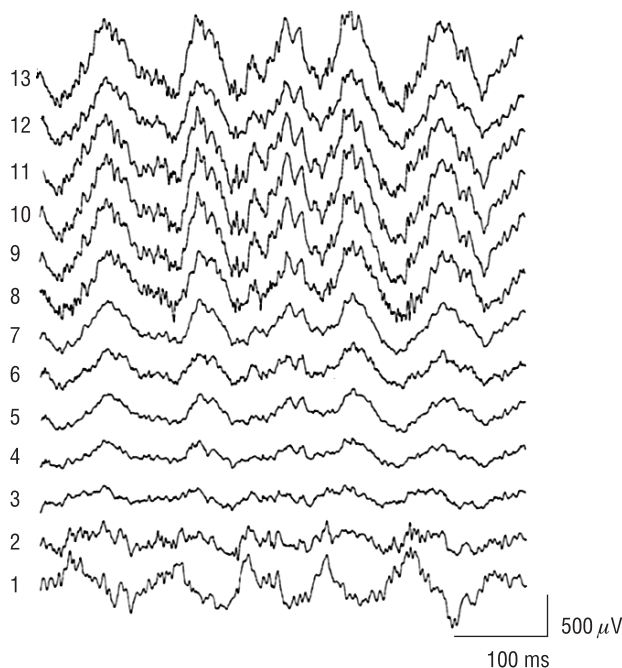
Rycina 1. Zapisy epizodów rytmu theta u szczura (rejestracja własna) i u człowieka (na podstawie [107]). EEG szczura przedstawia spontaniczną, wysokoamplitudową, nieregularną aktywność elektroencefalograficzną (LIA) oraz rytm theta wywołany sensorycznie (ucisk nasady ogona) u osobnika w narkozie uretanowej; EEG człowieka — rytm theta występujący podczas czuwania i snu paradoksalnego (REM, *rapid eye movement*).

Rytm theta u człowieka ma wielokrotnie (nawet do 20 razy) niższą amplitudę niż u szczura i jest z reguły mniej regularny



Rycina 2. Oscylacje theta (6–12 Hz) i gamma (40–100 Hz) w korze śródwłochowej u czuwającego szczura. Przedstawiono zapisy z 6 miejsc w korze uzyskane za pomocą multielektrody o 16 miejscach rejestrujących. Multielektroda penetrowała warstwy IV-I kory. Zapisy oscylacji gamma/theta otrzymano z zastosowaniem filtra w przedziale częstotliwości 50–150/1–20 Hz. Pokazane przebiegi oscylacji theta pochodzą z warstw I (1) i III (8) kory i rejestrowane były w tych samych miejscach co oscylacje gamma (na podstawie [26])

Procesy poznawczo-pamięciowe zależą nie tylko od lokalizacji specyficznej aktywności neuronalnej, ale również od dokładnej koordynacji czasowej aktywności różnych



Rycina 3. Oscylacje gamma (40–100 Hz) nałożone na wolniejsze oscylacje theta (6–12 Hz) w korze śródwęczowej u czuwającego szczura. Przedstawiono zapisy z 13 najbardziej brzusznie położonych miejsc w korze, uzyskane za pomocą multielektrody o 16 miejscach rejestrujących (na podstawie [26])

sieci neuronalnych w zakresach różnych częstotliwości, czego przykładem może być rytmy theta i gamma. Uważa się, że skutecznemu formowaniu pamięci krótkotrwałej [33] i deklaratywnej [36] powinny towarzyszyć zarówno oscylacje w zakresie gamma, jak i theta. Powstały nawet modele procesów pamięciowych łączące te dwa rytmy. Wśród nich szczególnie ciekawy jest model Lismana i Idiarta [33]. W modelu tym ślady pamięciowe przechowywane są w grupach neuronów piramidowych hipokampa, synchronicznie wyładowujących się. Pojedyncze ślady są odświeżane (*refreshed*) z częstotliwością gamma, a cały ciąg śladów — z częstotliwością theta. Model zakłada regulację oscylacji gamma poprzez theta, co istotnie stwierdzono w nowej korze u człowieka [37]. Zasadniczym elementem teorii pamięci jest synchronizacja aktywności bliskich i odległych populacji neuronalnych, która ma doniosłe znaczenie w procesach przetwarzania informacji.

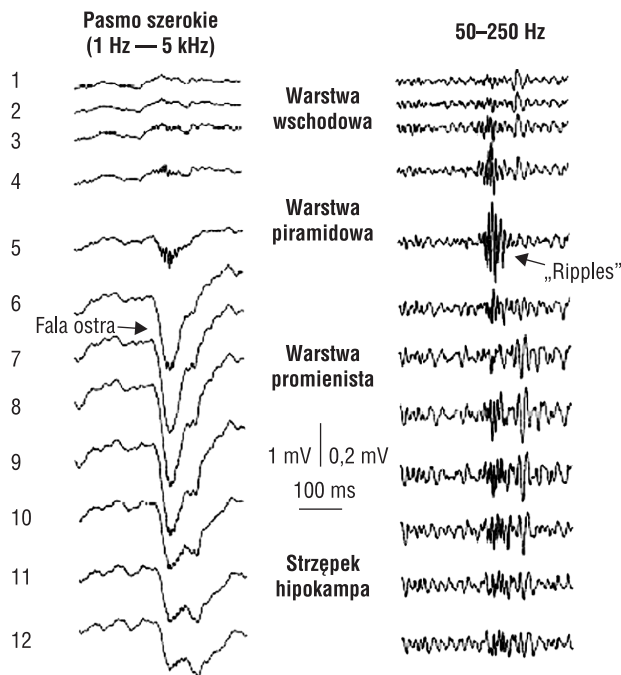
■ Rola rytmów oscylacyjnych w mechanizmach pamięci

Teoria pamięci zaproponowana przez Davida Marra [38] zakłada, że informacja o świecie zewnętrznym nabyta podczas czuwania jest reaktywowana w hipokampie podczas snu, co jest niezbędne do wytworzenia trwałych śladów pamięciowych. O ile podczas czuwania przepływ informacji ma kierunek: nowa kora → kora śródwęczowa → hipokamp, o tyle we śnie głównie jest on od-

wrotny: z hipokampa do nowej kory. Według tej tradycyjnej hipotezy, powstałe w danej sytuacji ślady pamięciowe, gromadzone poprzez zmiany synaptyczne w hipokampie, są nietrwałe aż do okresu pierwszego snu po tym zdarzeniu. Podczas snu (zarówno wolnofalowego, jak i REM) dochodzi do tak zwanej konsolidacji śladów pamięciowych, czyli ich przetwarzania, podczas którego mogą one być reaktywowane, analizowane i stopniowo wbudowywane w pamięć długotrwałą, ewentualnie usuwane. Konsolidacja śladów pamięciowych obejmuje bowiem nie tylko wzmacnianie pewnych synaps, ale też osłabianie innych połączeń, które przeładowują sieci korowe. Synapsy nowej kory zmieniają się więc nieco przy każdym przywołaniu (*reinstatement*) świeżych śladów pamięciowych z hipokampa. Wewnątrzkorowe połączenia powstałe jako wynik tej konsolidacji (czyli reorganizacji i wzmocnienia/osłabienia połączeń synaptycznych) mogą stanowić ogniwo łączące informacje zgromadzone w pamięci w różnych rejonach korowych i w różnym czasie [39, 40].

Ciekawe z tego punktu widzenia są hipotezy i doniesienia o komunikacji między hipokampem a korą śródwęczową i nową korą, która odbywa się na bazie rytmicznych oscylacji. Wzorce oscylacyjne w tych strukturach są fundamentalnie odmienne w stanach czuwania i snu [41]. I tak, zachowaniom eksploracyjnym u gryzoni towarzyszy szybka aktywność gamma (30–80 Hz, [42]) w nowej korze i theta/gamma (3–12 Hz/40–100 Hz, [42]) w zewnętrznych warstwach kory śródwęczowej oraz w DG i polach CA3 i CA1 hipokampa. Natomiast podczas snu wolnofalowego najbardziej charakterystycznym wzorcem hipokampalnego EEG u dorosłego szczura są chwilowe wolne fale ostre w warstwie promienistej (*striatum radiatum*) komórek piramidowych (pole CA1), których amplituda sięga 1–3 mV i które trwają około 40–100 ms [43]. Fale te powstają aperiodycznie z częstotliwością 0,02–3/s podczas wysokoamplitudowej nieregularnej aktywności (0,5–25 Hz) [44] (ryc. 4). Falom ostrym towarzyszą synchroniczne ultraszybkie oscylacje (ok. 140–200 Hz, tzw. „ripples”) w polu CA1, najwyraźniejsze w warstwie piramidowej (*striatum pyramidale*) [45, 46] (ryc. 4). Natomiast w nowej korze podczas snu wolnofalowego obserwuje się wrzeciona snu (12–18 Hz) i fale delta (1–4 Hz) [41].

Sądzi się, że w czuwaniu transfer informacji z kory nowej do hipokampa wiąże się z oscylacjami theta/gamma w hipokampie i korze śródwęczowej. Z drugiej strony, przepływ zgromadzonej informacji z hipokampa do kory śródwęczowej [47, 48] i dalej do nowej kory [49] odbywa się przy udziale fal ostrych i ultraszybkich oscylacji powstających w hipokampie podczas snu wolnofalowego [50, 51]. Przypuszczenia te opierają się na wielu spostrzeżeniach. I tak, zauważono, że reaktywacja śladów pamięciowych w hipokampie najsilniejsza jest podczas fal ostrych w tej strukturze [51, 52]. Stwierdzono też interakcje między hipokampalnymi falami ostrymi a ogólną ak-



Rycina 4. Zapisy pojedynczych fal ostrych (lewa kolumna) i związanych z nimi oscylacji ultraszybkich (tzw. „ripples”, prawa kolumna). Przedstawiono jednoczesną rejestrację fal ostrych z 13 wybranych poziomów osi. Pole CA1 — zakręt zębaty (pasmo szerokie, 1 — 5 kHz; zapis uzyskany za pomocą multielektrody o 16 miejscach rejestrujących). Zastosowanie filtra (50–250 Hz) uwidoczniło ultraszybkie oscylacje (180–200 Hz, „ripples”) związane z pikami fali ostrej. Największa amplituda tych oscylacji jest widoczna w warstwie piramidowej pola CA1 (na podstawie [46])

tywnością EEG w nowej korze podczas snu u szczurów [53]. Aktywność ta charakteryzuje się naprzemiennymi stanami podwyższonej i obniżonej aktywności EEG, z czego pierwszy stan łączy się z lokalną synchroniczną depolaryzacją (wyraźne oscylacje delta w zapisie EEG), a drugi z hiperpolaryzacją i „ciszą” elektroencefalograficzną [54]. Zauważono, że wystąpienie hipokampalnych fal ostrych jest bardziej prawdopodobne podczas stanów obniżonej niż podwyższonej aktywności korowego EEG we śnie wolnofalowym, z tendencją do pojawiania się ich podczas przejść z okresów obniżonej do podwyższonej aktywności [53]. Sugerowano, że okresy podwyższonej aktywności w nowej korze, które zaczynają się wraz z pojawianiem się fal ostrych w hipokampie, mogą znajdować się pod wpływem reaktywowanej informacji niesionej z hipokampa do kory przez te fale.

Podobne korelacje zaobserwowano też między hipokampalnymi ultraszybkimi oscylacjami a aktywnością w korze somatosensorycznej. Stwierdzono, że oscylacje te wiązały się ze wzrostem mocy sygnału w paśmie delta (1–4 Hz) i w paśmie wrzecion snu (12–18 Hz) w korze somatosensorycznej podczas snu wolnofalowego u szczurów i myszy [41]. Ponadto oscylacje ultraszybkie na krótko

ko (10–50 ms) były poprzedzane wrzecionami snu w korze somatosensorycznej, co wskazywało, że wrzeciona te mogły wpływać (poprzez aktywację kory śródwęchowej) na fluktuacje pobudliwości w sieciach hipokampalnych, co wzbudzało ultraszybkie oscylacje w polu CA1 hipokampa. O czasie wystąpienia fal ostrych w hipokampie mogą więc, przynajmniej w pewnym stopniu, decydować fluktuacje aktywności elektroencefalograficznej w nowej korze podczas snu. Natomiast sygnały opuszczające hipokamp podczas oscylacji ultraszybkich prawdopodobnie przyczyniają się do powstawania wrzecion snu w następnym cyklu. To powiązanie między aktywnością sieci w hipokampie i w nowej korze jest podstawą czasowej koordynacji transferu informacji między tymi strukturami. Sugeruje się, że wyładowania w nowej korze związane z falami delta i z wrzecionami powstającymi w różnych populacjach neuronów wzgórzowych i korowych, a więc o zmiennym rozmieszczeniu przestrzennym, „wybierają”, poprzez połączenia z korą śródwęchową, które z neuronów hipokampalnych będą inicjowały oscylacje ultraszybkie i związane z nimi fale ostre [41]. Inaczej mówiąc, specyficzne wejścia, czyli sygnały, z kory mogą wybierać „inicjatorów” hipokampalnych fal ostrych i towarzyszących im oscylacji ultraszybkich. Z kolei wyładowania związane z falami ostrymi/oscylacjami ultraszybkimi w neuronach osi pola CA3–CA1–podkładka–kora śródwęchowa dostarczałyby synchronicznego pobudzenia preferencyjnie do tych populacji komórek w nowej korze, które właśnie uczestniczą w tworzeniu wrzecion. Czasowa korelacja między rytmiczną aktywnością korową i hipokampalnymi oscylacjami ultraszybkimi sugeruje, że sprzężenie tych falowych zdarzeń sieciowych jest mechanizmem funkcjonalnego łączenia populacji komórkowych w hipokampie i nowej korze oraz wzmocnienia tych połączeń. Podobne korelacje między oscylacjami ultraszybkimi (ok. 200 Hz) w hipokampie a wrzecionami snu (7–14 Hz) stwierdzono w korze przedczołowej i wzrokowej u szczurów. Hipokampalne oscylacje ultraszybkie współwystępowały z wrzecionami w tych okolicach nowej kory podczas snu wolnofalowego poprzedzonego wykonywaniem zadań związanych z pamięcią przestrzenną [49].

Znaczenie oscylacji w komunikacji międzystrukturalnej ilustruje też organizacja funkcjonalna i anatomiczna neuronów w korze śródwęchowej. Obserwuje się tu przynajmniej dwa wyraźne wzorce EEG: salwy o częstotliwości gamma (40–100 Hz) i salwy o ultraszybkiej częstotliwości (140–200 Hz, „ripples”). Oscylacjom tym mogą towarzyszyć inne wzorce EEG. I tak, salwy o częstotliwości gamma są regulowane przez oscylacje theta, natomiast oscylacje ultraszybkie towarzyszą falom ostrym, podobnie jak w hipokampie. Ponadto wzorce te obserwuje się w specyficznych warstwach kory śródwęchowej. Oscylacje theta/gamma występują w warstwie I–III, w neuronach otrzymujących sygnały z nowej kory i wy-

syłających je do hipokampa, natomiast salwy ultraszybkie — głównie w warstwie V–VI — w neuronach otrzymujących sygnały z hipokampa i wysyłających je głównie do nowej kory [48]. Na bazie wspomnianych oscylacji odbywa się wymiana informacji między hipokampem i nową korą, co jest główną funkcją kory śródwęczowej obok wpływania na zmiany połączeń synaptycznych w nowej korze [55]. Dodatkowego potwierdzenia hipotezy, że te dwukierunkowe procesy przepływu informacji między nową korą a hipokampem mogą konsolidować ślady pamięciowe, dostarczają prace przeprowadzone na modelach sztucznych sieci neuronalnych i symulacje komputerowe [55]. Wśród rytmów synchronicznych EEG zaangażowanych w mechanizmy uczenia się i pamięci na szczególną uwagę zasługuje rytm theta.

Hipokampalny rytm theta w mechanizmach pamięci

Według obecnej nomenklatury dotyczącej EEG człowieka, rytm theta obejmuje przedział częstotliwości 4–7 Hz (amplituda do 100 μ V). Jest on bardzo wyraźny w aktywności EEG rejestrowanej z hipokampa większości ssaków, a szczególnie gryzoni. Ponieważ u niższych ssaków obejmuje on szerszy zakres częstotliwości, czyli 3–12 Hz (amplituda do 2000 μ V), nazywa się go również rytmiczną wolną aktywnością dla odróżnienia od terminu „rytm theta” w sensie ludzkiego EEG. Rytm theta, poza hipokampem (DG, pola CA3 i CA1), rejestruje się też w innych strukturach limbicznych, jak kora śródwęczowa [18–20] i kora obręczy [16, 17].

Hipokamp otrzymuje dwa główne typy zasilania: wstępujące z pnia mózgu, które jest źródłem rytmu theta, oraz zstępujące z kory śródwęczowej, które niesie informacje z nowej kory [56]. Jak wspomniano, podczas gdy w hipokampie występują oscylacje theta (i gamma), nowa kora przekazuje (skutecznie, wg opisanej dalej teorii „znacznika theta”) informacje na temat świata zewnętrznego do hipokampa poprzez korę śródwęczową. Sugeruje się, że ta czasowa zbieżność aktywności theta w hipokampie z informacją docierającą do tej struktury z nowej kory w hipokampie prowadzi do kodowania informacji [56]. O tym, że rytm theta bierze udział w procesach pamięciowych i w kodowaniu nowej informacji świadczą spostrzeżenia, że z rytmem tym ściśle wiążą się LTP i LTD, czyli zwiększenie lub osłabienie efektywności przewodzenia synaptycznego wskutek uprzedniej tetanizacji [57, 58].

■ Długotrwałe wzmocnienie/osłabienie synaptyczne

U podstaw LTP leży reguła Hebba [59]: „kiedy akson komórki A jest wystarczająco blisko komórki B by ją pobudzić i w sposób wielokrotny lub ciągły ją pobudza, wtedy w jednej z nich lub w obu zachodzą pewne procesy wzrostu lub zmiany metaboliczne, które prowadzą do tego, że efektywność komórki A w pobudzaniu komórki

B wzrasta”. Regułę tę można zilustrować sposobem uczenia sieci neuronalnych stosowanym w badaniach modelowych. Mianowicie, po wyłączeniu neuronu sprawdza się wszystkie dochodzące do niego połączenia i wartość wagowa tych połączeń, z których w danym kroku dotarł sygnał jest zwiększana, a pozostałych zaś — zmniejszana. Jeśli waga jakiegoś połączenia spadnie poniżej określonej wartości progowej, połączenie znika, czyli jest usuwane. W chwili, gdy neuron straci ostatni neuryt, zostaje usunięty z sieci.

W żywym organizmie w przebiegu LTP i LTD występują zasadniczo dwie fazy, z których każda ma inne „wymagania” molekularne. Krótkotrwałe formy LTP/LTD (E-LTP/E-LTD, 2–3 godz.) powstają głównie dzięki modyfikacji istniejących białek synaptycznych, a przede wszystkim ich fosforylacji i defosforylacji [60]. Z kolei formy długotrwałe (L-LTP/L-LTD, < 4 h) wymagają syntezy nowych białek strukturalnych błony, receptorowych, wchodzących w skład kanałów błonowych i enzymów oraz cząsteczek regulatorowych i sygnałowych. Tak więc, rozwój E-LTP łączy się z aktywacją kinaz białkowych obecnych w cytoplazmie komórki postsynaptycznej, między innymi PKC (fosfokinaza C), Pyk2 i Src (kinazy tyrozynowe) oraz CaMKII (kinaza II zależna od wapnia i kalmoduliny) i ERK (kinaza zależna od sygnałów zewnątrzkomórkowych z rodziny kinaz aktywowanych przez mitogeny, czyli MAPK) [61]. Aktywacja szlaku PKC-Pyk2-Src prowadzi do fosforylacji obecnych w błonie komórkowej receptorów NMDA, natomiast aktywacja szlaku CaMKII-ERK — do fosforylacji istniejących w błonie receptorów AMPA oraz do fosforylacji receptorów AMPA w cytoplazmie i ich transportu do błony i wbudowywania się w synapsę. Skutkiem fosforylacji receptorów AMPA i NMDA jest wzrost ich czułości, na przykład przez zmniejszenie napięciowo-zależnej blokady jonami Mg^{2+} w przypadku receptorów NMDA, co prowadzi do aktywacji uprzednio nieczynnych synaps i zwiększenia czułości istniejących połączeń synaptycznych [61].

Z kolei podczas rozwoju L-LTP dochodzi do translokacji ERK do jądra komórkowego [61], co inicjuje procesy prowadzące do transkrypcji genów wczesnej odpowiedzi komórkowej: Zif268, Homer i Arc, znany też jako Arg3.1 kodujący białka cytoszkieletu [62] oraz genów późnej odpowiedzi komórkowej: genu czynnika neurotroficznego pochodzenia mózgowego (BDNF, *brain-derived neurotrophic factor*), CaMKII, genów receptorów glutaminergicznych [61] i innych. Skutkiem tych procesów może być wzrost rozmiarów (grubości) kolców dendrytycznych lub zwiększenie gęstości receptorów w błonie postsynaptycznej [63].

Synteza nowych białek może zachodzić zarówno w ciele komórki (skąd są transportowane m.in. do synaps), jak i lokalnie, w dendrytach (translacja mRNA), w pobliżu szczeliny synaptycznej. Dla procesów plastyczności synaptycznej większe znaczenie ma synteza zachodząca

w dendrytach. Białka syntetyzowane w pniach dendrytycznych mogą przemieszczać się na niewielkie odległości do oznakowanych molekularnie, aktywnych synaps [64, 65].

Obok opisanego podziału LTP na dwie fazy, istnieje też podział LTP na 3 typy ze względu na czas trwania wzmocnienia [66, 67]. Są to: LTP1, które utrzymuje się przez kilka godzin, LTP2, które zanika po kilku dniach, oraz LTP3, które zanika po kilku tygodniach [66]. W tym przypadku LTP3, ale nie LTP1 ani LTP2, wymaga syntezy *de novo* białek i zmiany ekspresji genowej [68].

Twierdzi się obecnie, że aktywność indukująca plastyczność synaptyczną inicjuje 3 procesy [69]:

- lokalne, prowadzące do natychmiastowych, ale labilnych zmian synaptycznych, np. przedłużone wydzielanie transmittera wywołane sygnałem zwrotnym od błony post- do presynaptycznej (przegląd: [63]);
- powstanie synaptycznego znacznika (*synaptic tag*), który naznacza synapsę jako miejsce powstania LTP, i tu byłoby miejsce dla E-LTP, czy też LTP1/LTP2;
- sygnał powrotny do jądra komórkowego, który pobudza odpowiednie geny do produkcji białek, by nastąpić mogło LTP, a dokładniej L-LTP, czy też LTP3.

Teoria znaczników synaptycznych

Hipoteza znaczników synaptycznych (*synaptic tag*) sformułowana przez Freya i Morrisa [70] mówi, że E-LTP, które nastąpiło pod wpływem słabej stymulacji tetanicznej, może być utwalone w formie L-LTP przez kolejną, silną stymulację tetaniczną, jeśli przerwa między stymulacjami nie przekracza czasu istnienia (do 3 h) domniemanego znacznika synaptycznego wytworzonego podczas E-LTP. Na istnienie procesu znakowania synaps wskazuje zjawisko wychwytu synaptycznego (*synaptic capture*): synapsa znakowana słabym sygnałem może „wychwycić” produkty transkrypcji indukowanej silniejszym sygnałem na innej synapsie, nabywając L-LTP wskutek stymulacji, która normalnie byłaby wystarczająca tylko do E-LTP [70]. Synaptycznym znacznikiem mogą być zmiany w cząsteczkach adhezyjnych w synapsie, zmiany elementów cytoszkieletu, aktywacja lub ruch kanałów [71, 72]. Dzięki takiemu znacznikowi odpowiednie produkty genowe, czyli białka związane z plastycznością, zostają wbudowane w oznaczoną synapsę i wywołują jej modyfikację prowadzącą do zmian długotrwałych, czyli L-LTP.

Powstawanie LTP/LTD stwierdzono między innymi w hipokampie w DG, CA1, CA3 (czyli tam, gdzie rejestruje się rytm theta), w ciele migdałowatym, korze śródwęczowej i przegrodzie [73].

■ Rytm theta, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne i znakowanie synaps

W wielu badaniach *in vivo* i *in vitro* wykazano, że indukcja LTP w hipokampie jest optymalna, gdy salwy im-

pulsów (4 impulsy o częstotliwości 100 Hz) są dostarczane co 200 ms, czyli z częstotliwością theta (5 Hz) [11, 74] lub gdy jest to stymulacja wysokoczęstotliwymi salwami tetanicznymi (1-s salwy o częstotliwości 100 Hz) [11]. Ponadto, tylko stymulacja prowadzona w obecności rytmu theta generuje LTP (lub LTD). Zatem, za LTP są odpowiedzialne salwy dostarczane na szczycie lub w fazie dodatniej oscylacji theta, natomiast za LTD — w dolinie fali lub w fazie ujemnej [10]. Rytm theta mógłby więc być jednym z czynników odpowiedzialnych za powstawanie, utrwalanie lub usuwanie LTP, a tym samym — śladów pamięciowych. Jego hipotetyczna rola w tej kwestii została niedawno opisana. Zaproponowano, że rytm theta może być znacznikiem w kodowaniu pamięci krótkotrwałej w procesie podobnym do tworzenia E-LTP, czyli w kodowaniu krótko- i nietrwałym, które typowo utrzymuje się kilka godzin i nie wymaga transkrypcji genowej ani syntezy białek [75]. Zgodnie z tą teorią, „znacznik theta” modyfikuje specyficzne miejsca w hipokampie, w następstwie czego inne aferenty oddziałują na nie odpowiednio do tej modyfikacji. Za tą koncepcją przemawia kilka faktów. Po pierwsze, wiadomo, że połączenie silnego impulsu depolaryzującego błonę komórkową, w której znajdują się kanały receptorów NMDA (liczne na komórkach piramidowych hipokampa), ze słabym impulsem uwalniającym kwas glutaminowy w sąsiedztwie tych receptorów aktywuje neurony, na których receptory te są zlokalizowane [76]. Po drugie, zarówno silny, jak i słaby impuls mogą pochodzić z różnych źródeł i zbiegać się na komórkach docelowych [76, 77]. Po trzecie, funkcję silnego impulsu mogą spełniać oscylacje theta, ponieważ prowadzą one do depolaryzacji błony komórkowej, a w konsekwencji do usunięcia jonów Mg^{2+} z kanałów receptorów NMDA, co jest warunkiem ich otwarcia w obecności kwasu glutaminowego [76]. W ten sposób rytm theta może „naznaczać” populacje komórek posiadających receptory NMDA w hipokampie, a przez to znakować zdarzenia, które mają być wbudowane w pamięć krótkotrwałą w tej strukturze. Tak więc informacja przychodząca równocześnie z oscylacjami theta byłaby naznaczana do krótkiego przechowania w hipokampie, podczas gdy informacja docierająca pod nieobecność tego rytmu nie byłaby znakowana, a tym samym nie byłaby kodowana lub byłaby kodowana w mniejszym stopniu.

Rytm theta, długotrwałe wzmocnienie synaptyczne i magnetyczne kodowanie informacji

Inne spojrzenie na możliwości kodowania informacji w hipokampie dostarczają badania nad właściwościami magnetycznymi tej struktury. Stwierdzono, że prądy związane z synchroniczną aktywnością komórek piramidowych pola CA1 hipokampa (czyli m.in. z rytmem theta) mogą wytwarzać pole magnetyczne w promieniu 3 mm [78]. Co więcej, niektórzy sądzą, że zwinięty kształt hipokampa, przypominający cewkę cylindryczną, może

zwiększać pole magnetyczne wytworzone przez oscylacyjną aktywność elektryczną komórek piramidowych [79]. Ponadto, odkryte w hipokampie człowieka drobiny ferromagnetyków [80] świadczą o tym, że może on działać jak elektromagnes, czyli dodatkowo zwiększać generowane pole magnetyczne. Nic więc dziwnego, że istnieją śmiało sugestie, że ślady pamięciowe mogłyby być kodowane i rozkodowywane magnetycznie, podobnie jak na taśmie magnetycznej, gdzie każdy element kodujący, na przykład synapsa czy grupa synaps, byłby magnesowany poprzez silne pole magnetyczne tworzące się w formacji hipokampalnej [79]. Z drugiej strony, pole to mogłoby zmieniać pobudliwość neuronów oraz modulować plastyczność synaptyczną poprzez zmiany wewnątrzkomórkowego stężenia Ca^{2+} [81, 82], co jest podstawą procesów związanych z powstaniem LTP [83], a w konsekwencji uczenia się i pamięci.

■ Empiryczne dowody na związek rytmu theta z procesami uczenia się i pamięci

Przedstawione hipotezy, wiążące rytm theta z procesami uczenia się i pamięci, opierają się na danych eksperymentalnych. W związku z tym u ludzi stwierdzono, że uczeniu się słów i zapamiętywaniu twarzy towarzyszyła synchronizacja zapisu EEG w paśmie theta (4–8 Hz) nad okolicami czołowo-skroniowymi (słowa) i ciemieniowymi (twarze) oraz, że proces uczenia się był tym skuteczniejszy, im większa była ta synchronizacja [84]. Wzrost mocy w paśmie theta (4–7 Hz) w zapisach korowego EEG towarzyszący skutecznemu kodowaniu informacji, a następnie wydobywaniu jej z pamięci, obserwowano też podczas kojarzenia słów w pary, a następnie przypominania sobie jednego z nich po prezentacji drugiego [85]. Przy czym większy wzrost mocy stwierdzono podczas przypominania niż kodowania informacji oraz podczas poprawnie niż błędnie wykonanych zadań [86, 87]. Podobnie, podczas zapamiętywania zestawów liczb, a następnie rozpoznawania pojedynczych, uprzednio prezentowanych liczb, w hipokampie pojawiała się aktywność w paśmie theta (ok. 7 Hz) [88]. Epizody aktywności theta rejestrowano też podczas wykonywania wirtualnych zadań ruchowych (gry komputerowe), kiedy aktywność w tym paśmie wzrastała zarówno w hipokampie, jak i w nowej korze u ludzi cierpiących na epilepsję [89].

U zwierząt rytm theta powszechnie łączy się z integracją czuciowo-ruchową, czyli z organizacją i przebiegiem zachowań motorycznych [90–92], a także innych zachowań ruchowych, na przykład eksploracyjnego węszczenia, podczas którego stwierdzono koherencję między oscylacjami theta w opuszce węchowej i grzbietowym hipokampie [93]. Pewne spostrzeżenia wskazują, że — podobnie jak u ludzi — również u zwierząt oscylacje theta mogą wiązać się z uczeniem się i konsolidacją pamięci. Zauważono, że doświadczenia nabyte podczas czuwa-

nia wpływają na tempo wyładowań i przestrzenne rozmieszczenie aktywności neuronalnej w polu komórek CA1 hipokampa podczas najbliższego epizodu REM. Zaobserwowano to, porównując wzorce wyładowań komórek hipokampalnych CA1 aktywnych w czuwaniu i w następującym po nim REM po umieszczeniu szczurów w znanym lub nowym środowisku [94]. Komórki aktywne podczas czuwania w znanym otoczeniu, które wyładowały na szczytach oscylacji theta, w REM wyładowały głównie w dolinach fal theta — doszło więc do przesunięcia ich aktywności w stosunku do fazy oscylacji theta. Natomiast komórki aktywne w czuwaniu w nowym otoczeniu, wyładowujące także na szczytach oscylacji theta, w REM dalej wyładowały przede wszystkim na szczytach tych oscylacji. Przyczyniało się to do powstawania odpowiednio LTD (doliny theta) lub LTP (szczyty theta), a tym samym bądź do usuwania (niepotrzebnej, starszej), bądź do przechowywania (nowej) informacji. W innych doświadczeniach stwierdzono korelację między pamięcią węchową a oscylacjami theta w hipokampie, kiedy poprawnemu rozpoznaniu obcego zapachu towarzyszył wzrost aktywności theta [95]. Oscylacje theta w hipokampie rejestrowano również po prezentacji bodźca warunkowego, jakim było zapalenie światła, po którym szczury naciskały dźwignię ze wzmocnieniem wodnym [96]. Ponadto zauważono, że zablokowanie hipokampalnego rytmu theta łączy się z upośledzeniem procesów uczenia się [97], które zostają przywrócone po jego indukcji [98].

Rytm theta znajduje się wśród rytmów celowo nasilanych/tłumionych w treningach neurofeedbacku. Jak dotąd, wyuczone nasilanie tego rytmu stosowane jest przy leczeniu alkoholizmu [99], natomiast jego supresja dobrze rokuje przy leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej i zaburzenia koncentracji uwagi (ADHD, *attention deficit hyperactivity disorder*) [100]. Stwierdzono też, że podniesienie umiejętności gry na instrumencie wysoce koreluje ze świadomym progresywnym zwiększaniem amplitudy oscylacji theta (5–8 Hz) [101]. Próby wykorzystania neurofeedbacku w zakresie rytmu theta w celu usprawnienia procesów poznawczych są przedmiotem wielu analiz i wciąż oczekuje się na jednoznaczne wnioski [102–104]. Kończąc, warto zauważyć, że rytm theta znajduje się również wśród rytmów EEG towarzyszących różnym formom medytacji i stał się on przedmiotem dużego zainteresowania badaczy analizujących neurobiologiczne podłoże tych stanów. Podczas medytacji stwierdzano między innymi wzrost amplitudy lub mocy oscylacji theta w różnych okolicach kory mózgowej [105, 106].

Podsumowując, przedstawione fakty i hipotezy pozwalają przypuszczać, że rytm theta u dorosłego człowieka, do niedawna łączony przede wszystkim ze snem, będzie coraz częściej stawał się obiektem wysiłków terapeutycznych nakierowanych na poprawę kondycji umysłowej i psychicznej człowieka w stanach czuwania.

■ Streszczenie

Znaczenie czynnościowe rytmów synchronicznych

Oscylacje synchroniczne są wzorcem elektroencefalograficznym, który łączy się z fundamentalnymi procesami poznawczymi związanymi z percepcją, uwagą i pamięcią. Wśród tych oscylacji wymienia się rytm delta (0,5–3,5 Hz), theta (4–7 Hz), alfa (7–13 Hz) i gamma (40–100 Hz) oraz, stwierdzone u zwierząt, hipokampalne oscylacje ultraszybkie (140–200 Hz). Układy generujące rytmy synchroniczne w różnych okolicach mózgu porównuje się do rezonujących sieci komunikacyjnych, które integrują funkcje rozległych populacji neuronalnych. Aktywność rytmiczna takich sieci jest wypadkową wewnętrznych cech neuronów, łącznie ze zdolnością niektórych komórek do generowania oscylacji typu „pacemaker” i do rezonansu, oraz właściwości synaptycznych sieci. Na poziomie synaptycznym oscylacje synchroniczne przyczyniają się do tworzenia nowych oraz wzmacniania (długotrwałe wzmocnienie synaptyczne, LTP) lub osłabiania (długotrwałe osłabienie synaptyczne, LTD) istniejących połączeń synaptycznych, co sprzyja procesom plastycznym związanym z uczeniem się i pamięcią. Wśród modeli opisujących te procesy, dobrze udokumentowano model zwrotnej komunikacji między nową korą a formacją hipokampalną. Istnieją próby wykorzystania rytmów synchronicznych (neurofeedback) w terapii między innymi zaburzeń koncentracji uwagi, choroby alkoholowej i usprawnienia procesów poznawczych.

Słowa kluczowe: rytmy synchroniczne, rytm theta, procesy poznawcze, LTP

■ Piśmiennictwo

1. Ward L.M. Synchronous neural oscillations and cognitive processes. *Trends Cogn. Sci.* 2003; 7: 553–559.
2. Basar E., Basar-Eroglu C., Karakas S., Schurmann M. Are cognitive processes manifested in event-related gamma, alpha, theta and delta oscillations in the EEG? *Neurosci. Lett.* 1999; 259: 165–168.
3. Bremer F. Considérations sur l'origine et la nature des 'ondes' cérébrales. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1949; 1: 177–193.
4. Buzsáki G., Draguhn A. Neuronal oscillations in cortical networks. *Science* 2004; 304: 1926–1929.
5. Llinas R.R. The intrinsic electrophysiological properties of mammalian neurons: insights into central nervous system function. *Science* 1988; 242: 1654–1664.
6. Mainen Z.F., Sejnowski T.J. Influence of dendritic structure on firing pattern in model neocortical neurons. *Nature* 1996; 382: 363–366.
7. Hutcheon B., Yarom Y. Resonance, oscillation and the intrinsic frequency references of neurons. *Trends Neurosci.* 2000; 23: 216–222.
8. Steriade M., Llinas R.R. The functional states of the thalamus and the associated neuronal interplay. *Physiol. Rev.* 1988; 68: 649–742.
9. Destexhe A., Sejnowski J.T. Synchronized oscillations in thalamic networks: insights from modeling studies. W: Steriade M., Jones E.G., McCormick D.A. (red.). *Thalamus*. Elsevier, Amsterdam 1997: 331–371.
10. Hyman J.M., Wyble B.P., Goyal V., Rossi C.A., Hasselmo M.E. Stimulation in hippocampal region CA1 in behaving rats yields long-term potentiation when delivered to the peak of theta and long-term depression when delivered to the trough. *J. Neurosci.* 2003; 23: 11725–11731.
11. Hernandez R.V., Navarro M.M., Rodriguez W.A., Martinez J.L., LeBaron R.G. Differences in the magnitude of long-term potentiation produced by theta burst and high frequency stimulation protocols matched in stimulus number. *Brain Res. Protoc.* 2005; 15: 6–13.
12. Vreugdenhil M., Bracci E., Jefferys J.G. Layer-specific pyramidal cell oscillations evoked by tetanic stimulation in the rat hippocampal area CA1 *in vitro* and *in vivo*. *J. Physiol.* 2005; 562: 149–164.
13. Kaiser J., Lutzenberger W., Ackermann H., Birbaumer N. Dynamics of gamma-band activity induced by auditory pattern changes in humans. *Cereb. Cortex.* 2002; 12: 212–221.
14. Bland B.H., Whishaw I.Q. Generators and topography of hippocampal theta (RSA) in the anaesthetized and freely moving rat. *Brain Res.* 1976; 118: 259–280.
15. Konopacki J., Bland B.H., Roth S.H. Carbachol-induced EEG 'theta' in hippocampal formation slices: evidence for a third generator of theta in CA3c area. *Brain Res.* 1988; 451: 33–42.
16. Leung L.W., Borst J.G. Electrical activity of the cingulate cortex. I. Generating mechanisms and relations to behavior. *Brain Res.* 1987; 407: 68–80.
17. Tsujimoto T., Shimazu H., Isomura Y. Direct recording of theta oscillations in primate prefrontal and anterior cingulate cortices. *J. Neurophysiol.* 2006; 95: 2987–3000.
18. Alonso A., Garcia-Aust E. Neuronal sources of theta rhythm in the entorhinal cortex of the rat. I. Laminar distribution of theta field potentials. *Exp. Brain Res.* 1987; 67: 493–501.
19. Alonso A., Garcia-Aust E. Neuronal sources of theta rhythm in the entorhinal cortex of the rat. II. Phase relations between unit discharges and theta field potentials. *Exp. Brain Res.* 1987; 67: 502–509.
20. Dickson C.T., Trepel C., Bland B.H. Extrinsic modulation of theta field activity in the entorhinal cortex of the anesthetized rat. *Hippocampus* 1994; 4: 37–51.
21. Faris P.D., Sainsbury R.S. The role of the pontis oralis in the generation of RSA activity in the hippocampus of the guinea pig. *Physiol. Behav.* 1990; 47: 1193–1199.
22. Simoes C.A., Valle A.C., Timo-Iaria C. Correlation between concomitant theta waves in nucleus reticularis pontis oralis and in hippocampus, thalamus and neocortex during dreaming in rats. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 1996; 29: 1645–1650.
23. Funk A.P., Epstein C.M. Natural rhythm: evidence for occult 40 Hz gamma oscillation in resting motor cortex. *Neurosci. Lett.* 2004; 371: 181–184.
24. Canolty R.T., Edwards E., Dalal S.S. i wsp. High gamma power is phase-locked to theta oscillations in human neocortex. *Science* 2006; 313: 1626–1628.
25. Bragin A., Jando G., Nadasdy Z., Hetke J., Wise K., Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1995; 15: 47–60.
26. Chrobak J.J., Buzsáki G. Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *J. Neurosci.* 1998; 18: 388–398.
27. Csicsvari J., Jamieson B., Wise K.D., Buzsáki G. Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron* 2003; 37: 311–322.

28. Buzsaki G., Buhl D.L., Harris K.D., Csicsvari J., Czeh B., Morozov A. Hippocampal network patterns of activity in the mouse. *Neuroscience* 2003; 116: 201–211.
29. Soltesz I., Deschenes M. Low- and high-frequency membrane potential oscillations during theta activity in CA1 and CA3 pyramidal neurons of the rat hippocampus under ketamine-xylozine anesthesia. *J. Neurophysiol.* 1993; 70: 97–116.
30. Konopacki J., Bland B.H., MacIver M.B., Roth S.H. Cholinergic theta rhythm in transected hippocampal slices: independent CA1 and dentate generators. *Brain Res.* 1987; 436: 217–222.
31. Fries P., Reynolds J.H., Rorie A.E., Desimone R. Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science* 2001; 291: 1560–1563.
32. Fell J., Fernandez G., Klaver P., Elger C.E., Fries P. Is synchronized neuronal gamma activity relevant for selective attention? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2003; 42: 265–272.
33. Lisman J.E., Idiart M.A. Storage of 7 +/- 2 short-term memories in oscillatory subcycles. *Science* 1995; 267: 1512–1515.
34. Fell J., Klaver P., Elger C.E., Fernandez G. The interaction of rhinal cortex and hippocampus in human declarative memory formation. *Rev. Neurosci.* 2002; 13: 299–312.
35. Gruber T., Tsivilis D., Montaldi D., Muller M.M. Induced gamma band responses: an early marker of memory encoding and retrieval. *Neuroreport* 2004; 15: 1837–1841.
36. Axmacher N., Mormann F., Fernandez G., Elger C.E., Fell J. Memory formation by neuronal synchronization. *Brain Res. Brain Res. Rev.* 2006; 52: 170–182.
37. Burgess A.P., Ali L. Functional connectivity of gamma EEG activity is modulated at low frequency during conscious recollection. *Int. J. Psychophysiol.* 2002; 46: 91–100.
38. Marr D. A theory for cerebral neocortex. *Proc. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 1970; 176: 161–234.
39. Maquet P. The role of sleep in learning and memory. *Science* 2001; 294: 1048–1052.
40. Ribeiro S., Gervasoni D., Soares E.S. i wsp. Long-lasting novelty-induced neuronal reverberation during slow-wave sleep in multiple forebrain areas. *PLoS Biol.* 2004; 2: 0126-0137.
41. Sirota A., Csicsvari J., Buhl D., Buzsaki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 2065–2069.
42. Buzsaki G. Large-scale recording of neuronal ensembles. *Nat. Neurosci.* 2004; 7: 446–451.
43. Buzsaki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res.* 1986; 398: 242–252.
44. Bland B.H. The medial septum: node of the ascending brainstem hippocampal synchronizing pathways. W: Neuman R. (red.) The Behavioral Neuroscience of the Septal Region. Springer Verlag, New York 2000; 115–145.
45. Csicsvari J., Hirase H., Czurko A., Mamiya A., Buzsaki G. Fast network oscillations in the hippocampal CA1 region of the behaving rat. *J. Neurosci.* 1999; 19: RC20.
46. Ylinen A., Bragin A., Nadasdy Z. i wsp. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J. Neurosci.* 1995; 15: 30–46.
47. Buzsaki G. The hippocampo-neocortical dialogue. *Cereb. Cortex* 1996; 6: 81–92.
48. Chrobak J.J., Lorincz A., Buzsaki G. Physiological patterns in the hippocampo-entorhinal cortex system. *Hippocampus* 2000; 10: 457–465.
49. Siapas A.G., Wilson M.A. Coordinated interactions between hippocampal ripples and cortical spindles during slow-wave sleep. *Neuron* 1998; 21: 1123–1128.
50. Buzsaki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *J. Sleep Res.* 1998; 7 (supl. 1): 17–23.
51. Hoffman K.L., McNaughton B.L. Coordinated reactivation of distributed memory traces in primate neocortex. *Science* 2002; 297: 2070–2073.
52. Kudrimoti H.S., Barnes C.A., McNaughton B.L. Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *J. Neurosci.* 1999; 19: 4090–4101.
53. Battaglia F.P., Sutherland G.R., McNaughton B.L. Hippocampal sharp wave bursts coincide with neocortical “up-state” transitions. *Learn. Mem.* 2004; 11: 697–704.
54. Petersen C.C., Hahn T.T., Mehta M., Grinvald A., Sakmann B. Interaction of sensory responses with spontaneous depolarization in layer 2/3 barrel cortex. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 13 638–13 643.
55. Lorincz A., Buzsaki G. Two-phase computational model training long-term memories in the entorhinal-hippocampal region. *Ann. NY Acad. Sci.* 2000; 911: 83–111.
56. Vertes R.P. Memory consolidation in sleep; dream or reality. *Neuron* 2004; 44: 135–148.
57. Larson J., Wong D., Lynch G. Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Res.* 1986; 368: 347–350.
58. Pavlides C., Greenstein Y.J., Grudman M., Winson J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is induced preferentially on the positive phase of theta-rhythm. *Brain Res.* 1988; 439: 383–387.
59. Hebb D.O. The Organization of Behaviour. Wiley, New York 1949.
60. Goelet P., Castellucci V.F., Schacher S., Kandel E.R. The long and the short of long-term memory — a molecular framework. *Nature* 1986; 322: 419–422.
61. Ji R.R., Kohno T., Moore K.A., Woolf C.J. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends Neurosci.* 2003; 26: 696–705.
62. McIntyre C.K., Miyashita T., Setlow B. i wsp. Memory-influencing intra-basolateral amygdala drug infusions modulate expression of Arc protein in the hippocampus. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 10 718–10 723.
63. Bennett M.R. The concept of long term potentiation of transmission at synapses. *Prog. Neurobiol.* 2000; 60: 109–137.
64. Job C., Eberwine J. Identification of sites for exponential translation in living dendrites. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001; 98: 13 037–13 042.
65. Steward O., Schuman E.M. Protein synthesis at synaptic sites on dendrites. *Ann. Rev. Neurosci.* 2001; 24: 299–325.
66. Jeffery K.J., Abraham W.C., Dragunow M., Mason S.E. Induction of Fos-like immunoreactivity and the maintenance of long-term potentiation in the dentate gyrus of unanesthetized rats. *Mol. Brain Res.* 1990; 8: 267–274.
67. Abraham W.C., Mason S.E., Demmer J. i wsp. Correlations between immediate early gene induction and the persistence of long-term potentiation. *Neuroscience* 1993; 56: 717–727.
68. Otani S., Marshall C.J., Tate W.P., Goddard G.V., Abraham W.C. Maintenance of long-term potentiation in rat dentate gyrus requires protein synthesis but not messenger RNA synthesis immediately post-tetanzation. *Neuroscience* 1989; 28: 519–526.
69. Pittenger C., Kandel E.R. In search of general mechanisms for long-lasting plasticity: aplysia and the hippocampus. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 2003; 358: 757–763.
70. Frey U., Morris R.G. Synaptic tagging and long-term potentiation. *Nature* 1997; 385: 533–536.
71. Martin K.C., Kosik K.S. Synaptic tagging — who’s it? *Nat. Rev. Neurosci.* 2002; 3: 813–820.
72. Huang T., McDonough C.B., Abel T. Compartmentalized PKA signaling events are required for synaptic tagging and capture during hippocampal late-phase long-term potentiation. *Eur. J. Cell. Biol.* 2006; 85: 635–642.
73. Racine R.J., Milgram N.W., Hafner S. Long-term potentiation phenomena in the rat limbic forebrain. *Brain Res.* 1983; 260: 217–231.
74. Greenstein Y.J., Pavlides C., Winson J. Long-term potentiation in the dentate gyrus is preferentially induced at theta rhythm periodicity. *Brain Res.* 1988; 438: 331–334.

75. Vertes R.P. Hippocampal theta rhythm: a tag for short-term memory. *Hippocampus* 2005; 15: 923–935.
76. Malenka R.C., Nicoll R.A. Long-term potentiation — a decade of progress? *Science* 1999; 285: 1870–1874.
77. Levy W.B., Steward O. Temporal contiguity requirements for long-term associative potentiation/depression in the hippocampus. *Neuroscience* 1983; 8: 791–797.
78. Kyuhou S., Okada Y.C. Detection of magnetic evoked fields associated with synchronous population activities in the transverse CA1 slice of the guinea pig. *J. Neurophysiol.* 1993; 70: 2665–2668.
79. Sandyk R. A neuromagnetic view of hippocampal memory functions. *Int. J. Neurosci.* 1998; 93: 251–256.
80. Dunn J.R., Fuller M., Zoeger J. i wsp. Magnetic material in the human hippocampus. *Brain Res. Bull.* 1995; 36: 149–153.
81. Bawin S.M., Adey W.R. Sensitivity of calcium binding in cerebral tissue to weak environmental electric fields oscillating at low frequency. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1976; 73: 1999–2003.
82. Karabakhtsian R., Broude N., Shalts N., Kochlatyi S., Goodman R., Henderson A.S. Calcium is necessary in the cell response to EM fields. *FEBS Lett.* 1994; 349: 1–6.
83. Bear M.F., Malenka R.C. Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Curr. Opin. Neurobiol.* 1994; 4: 389–399.
84. Molle M., Marshall L., Fehm H.L., Born J. EEG theta synchronization conjoined with alpha desynchronization indicate intentional encoding. *Eur. J. Neurosci.* 2002; 15: 923–928.
85. Klimesch W., Doppelmayr M., Schimke H., Ripper B. Theta synchronization and alpha desynchronization in a memory task. *Psychophysiology* 1997; 34: 169–176.
86. Klimesch W., Doppelmayr M., Russegger H., Pachinger T. Theta band power in the human scalp EEG and the encoding of new information. *Neuroreport* 1996; 7: 1235–1240.
87. Guderian S., Duzel E. Induced theta oscillations mediate large-scale synchrony with mediotemporal areas during recollection in humans. *Hippocampus* 2005; 15: 901–912.
88. Tesche C.D., Karhu J. Theta oscillations index human hippocampal activation during a working memory task. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000; 97: 919–924.
89. Ekstrom A.D., Caplan J.B., Ho E., Shattuck K., Fried I., Kahana M.J. Human hippocampal theta activity during virtual navigation. *Hippocampus* 2005; 15: 881–889.
90. Bland B.H., Oddie S.D. Theta band oscillation and synchrony in the hippocampal formation and associated structures: the case for its role in sensorimotor integration. *Behav. Brain Res.* 2001; 127: 119–136.
91. Caplan J.B., Madsen J.R., Schulze-Bonhage A., Aschenbrenner-Scheibe R., Newman E.L., Kahana M.J. Human theta oscillations related to sensorimotor integration and spatial learning. *J. Neurosci.* 2003; 23: 4726–4736.
92. Buzsaki G. Theta rhythm of navigation: link between path integration and landmark navigation, episodic and semantic memory. *Hippocampus* 2005; 15: 827–840.
93. Kay L.M. Theta oscillations and sensorimotor performance. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005; 102: 3863–3868.
94. Poe G.R., Nitz D.A., McNaughton B.L., Barnes C.A. Experience-dependent phase-reversal of hippocampal neuron firing during REM sleep. *Brain Res.* 2000; 855: 176–180.
95. Wiebe S.P., Staubli U.V. Recognition memory correlates of hippocampal theta cells. *J. Neurosci.* 2001; 21: 3955–3967.
96. Williams J.M., Givens B. Stimulation-induced reset of hippocampal theta in the freely performing rat. *Hippocampus* 2003; 13: 109–116.
97. Sun M.K., Xu H., Alkon D.L. Pharmacological protection of synaptic function, spatial learning, and memory from transient hypoxia in rats. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 2002; 300: 408–416.
98. McNaughton N., Ruan M., Woodnorth M.A. Restoring theta-like rhythmicity in rats restores initial learning in the Morris water maze. *Hippocampus* 2006; 16: 1102–1110.
99. Saxby E., Peniston E.G. Alpha-theta brainwave neurofeedback training: an effective treatment for male and female alcoholics with depressive symptoms. *J. Clin. Psychol.* 1995; 51: 685–693.
100. Strehl U., Leins U., Goth G., Klinger C., Hinterberger T., Birbaumer N. Self-regulation of slow cortical potentials: a new treatment for children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 2006; 118: 530–540.
101. Eegner T., Gruzelier J.H. Related Articles, Links Ecological validity of neurofeedback: modulation of slow wave EEG enhances musical performance. *Neuroreport* 2003; 14: 1221–1224.
102. Vernon D., Eegner T., Cooper N. i wsp. The effect of training distinct neurofeedback protocols on aspects of cognitive performance. *Int. J. Psychophysiol.* 2003; 47: 75–85.
103. Vernon D.J. Can neurofeedback training enhance performance? An evaluation of the evidence with implications for future research. *Appl. Psychophysiol. Biofeedback* 2005; 30: 347–364.
104. Gruzelier J., Eegner T., Vernon D. Chapter 27 Validating the efficacy of neurofeedback for optimising performance. *Prog. Brain Res.* 2006; 159: 421–431.
105. Takahashi T., Murata T., Hamada T. i wsp. Changes in EEG and autonomic nervous activity during meditation and their association with personality traits. *Int. J. Psychophysiol.* 2005; 55: 199–207.
106. Cahn B.R., Polich J. Meditation states and traits: EEG, ERP, and neuroimaging studies. *Psychol. Bull.* 2006; 132: 180–211.
107. Uchida S., Nishida M., Hirai N., Miwakeichi F. Does hippocampal theta exist in the human brain? *Neurobiol. Sleep-Wakeful. Cycle* 2001; 1: 1–8.