

BIOFIZIKA



Somogyvári Zoltán – Zalányi László

A biofizika interdiszciplináris tudomány, biológiai jelenségeket a fizika módszereivel, eszköztárával vizsgál. Természetes módon átfed szinte az összes biológiai tudományterülettel az atomi mérettartományoktól populációk működéséig, a molekuláris biológiától (receptor, fehérje kinetika-dinamika stb.) a biokémián (receptor ligandum csatolódás pl.), genetikán (bioinformatika, szekvencia- struktúra meghatározás), neurológián, farmakológián fiziológián át (csatorna és receptor dinamika stb.) a legnagyobb léptékű biológiai rendszerek, ökoszisztémák tanulmányozásáig. Lendületes fejlődéséhez elengedhetetlen volt a kifinomult mérési módszerek, eszközök megjelenése, pl. az elektronmikroszkóp, röntgen tomográfia, mikrotechnológiás elektródák, atomerő mikroszkóp, illetve újabban fMRI stb., továbbá mint minden más területen is a számítógépek és számítási kapacitás robbanásszerű bővülése. A biofizikához tartozik a mérések elemzése, interpretálása (fMRI intenzitások, scalp és mélyelektródák jeleinek idegi aktivitássá konvertálása, röntgendiffrakciós képek struktúrává alakítása, populációs mérések statisztikai szignifikanciájának megállapítása stb.) csakúgy, mint a jelenségek magyarázatául szolgáló matematikai modellek készítése.

A lélek biofizika számára vizsgálható aspektusai elsősorban az idegrendszer működéséhez kötöttek. Általában magasabb rendű idegrendszeri jelenségeket tekintünk a lélek megnyilvánulásainak, de ezeknek lehet elemi, sejt, illetve szinapszis szintű eredete is. Legfontosabb aspektusnak a tanulást tekintjük, amikor az idegsejtek hálózata adaptálódik a bemeneteihez, és specifikus mintázatot produkál az adott bemenetekhez. De a biofizika által vizsgálható lelki jelenségek köre felöleli az elemi érzelmi reakciókat, tovább-

* A kutatást támogatta a Nemzeti Kutatási Fejlesztési és Innovációs Hivatal az NKFIH-K113147 és NKFIH-NN118902 pályázatok keretében és a Nemzeti Agykutató Program - KTIA 13 NAP-A-IV/1,2,3,4,6.

bá a memória különböző típusait, a figyelmi folyamatokat, asszociációkat, magasabb kognitív folyamatokat, nyelvi képességeket és a lelki betegségek széles körét, mint a szorongást, skizofréniát, depressziót, bipoláris betegséget stb.

Az idegrendszer vizsgálatait általában kétféle megközelítésre szokás osztani: felülről lefelé (top-down), illetve alulról felfelé (bottom-up), azaz vagy az egész rendszert véve próbáljuk meg a részegységeket és feladatukat meghatározni (felülről lefelé), vagy az elemi építőkövekből próbálunk olyan nagyobb egységeket létrehozni amelyek kérdéses funkciókat elláthatnak. Az elsöre példa lehet egy fMRI vizsgálat, ahol a páciens agyi aktivitását mérve próbáljuk azonosítani egy feladat elvégzéséhez szükséges agyterületeket, és meghatározni funkciójukat a feladat végrehajtása során (pl. meg kell jegyezni képek helyét). Az alulról felfelé megközelítés tipikus példája a multielektródás mérések, ahol egyes idegsejtek esetleg kisebb régiók (lokális mező potenciál: LFP local field potential) aktivitásából próbálunk meg funkciókra, illetve működési mechanizmusokra következtetni.

Az idegrendszer vizsgálatakor nem szabad elfelejtenni arról, hogy annak minden funkcióját csak a testtel és a környezettel való szoros kölcsönhatásban értelmezhetjük.

A testtel és a külvilággal a kapcsolatot az egyik irányban a különféle érzékelő sejtek, a másik irányban az izomsejteket, illetve némely belső elválasztású mirigyet irányító idegsejtek teremtik meg.

Az idegrendszer működésében központi szerepet játszanak az idegsejtek (neuronok) nyúlványain haladó elektromos impulzusok és az idegsejtek közötti rést áthidaló kémiai üzenetek.

A neuronok sejttestéből (amely a sejtmagot is tartalmazza) általában két nagy nyúlványrendszer ágazik ki. A dendritnek nevezett sűrű, lokális nyúlványrendszer gyűjti össze és szállítja a bemeneti impulzusokat a sejttest felé. A sejttestből magányos nyúlványként eredő axon szállítja a kimeneti impulzusokat – eközben akár 1,5 m utat is megtehet – végül számos ágra bomlik és minden egyes ága egy szinaptikus végtalpban végződik, ahol specifikus ingerületátvivő molekulák (neurotranszmitterek) felszabadításával küld üzenetet a szinaptikus kapcsolatot fogadó idegsejtnek. Az idegrendszerben a két fő transzmitter a glutamát, mely serkentő, illetve a gamma-amino-vajsav (GABA) mely gátló impulzust közvetít. A serkentés során a fogadó idegsejt inkább továbbítja a jelet (generál akciós potenciált) míg gátlás esetén csökkenti ennek esélyét. Ezekon kívül számos egyéb közvetítő anyag is létezik, melyeknek fontos szabályozó rendszerek működésében van szerepük (hivatkozás, dopamin, szerotonin, acetilkolin, adrenalin, noradrenalin).

■ AZ IDEGSEJTEK MŰKÖDÉSE

Az idegsejteket híg elektrolit veszi körül, melyben főleg nátrium, kálium és klorid ionok vannak. A sejtmembrán féligáteresztő hártya, azaz az egyes ionokra a sejtől kifelé és befelé más és más ellenállást fejt ki (permeabilitás – átjárhatóság). Ennek és többek között a nátrium-kálium pumpának köszönhetően koncentrációkülönbség lép fel a sejt külső és belső oldala között, mely egyúttal potenciálkülönbséget (E_m) is eredményez a Goldman-Hodgkin-Katz-egyenlet szerint:¹

$$E_m = \frac{RT}{F} \ln \left(\frac{P_{Na^+} [Na^+]_{k\ddot{u}}ls\ddot{o} + P_{K^+} [K^+]_{k\ddot{u}}ls\ddot{o} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{b\ddot{e}}ls\ddot{o}}{P_{Na^+} [Na^+]_{b\ddot{e}}ls\ddot{o} + P_{K^+} [K^+]_{b\ddot{e}}ls\ddot{o} + P_{Cl^-} [Cl^-]_{k\ddot{u}}ls\ddot{o}} \right),$$

ahol R az egyetemes gázállandó, T az abszolút hőmérséklet, F a Faraday állandó, P-k a permeabilitások és szögletes zárójelben a megfelelő koncentrációk találhatók (lásd még: Nernst-egyenlet). Az egyenlet statikus egyensúlyi állapotra érvényes, ahol az adott permeabilitások és koncentrációk nem vagy elhanyagolhatóan változnak.

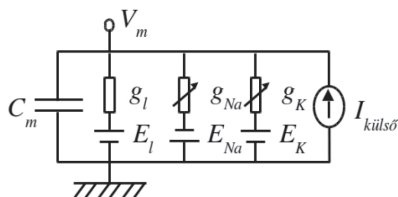
Az idegsejtek membránján végigfutó elektromos impulzushoz a permeabilitásnak és/vagy a koncentrációknak változniuk kell. Alan Lloyd Hodgkin és Andrew Huxley 1952-ben mérte ki és magyarázta meg az idegi impulzusok (akciós potenciál) létrejöttét és terjedését az idegsejtek nyúlványain, mely munkájukért 1963-ban Nobel-díjat is kaptak.² Méréseik szerint az ionszatornák specifikusak és feszültségfüggőek, azaz a membrán két oldala közötti potenciál különbség változtatja a csatorna áteresztő képességét. A modellkeretet a következő egyenletrendszerben foglalhatjuk össze:

$$\begin{aligned} I_{k\ddot{u}}ls\ddot{o} &= C_m \frac{dV_m(t)}{dt} + \bar{g}_K n^4 (V_m(t) - V_K) + \bar{g}_{Na} m^3 h (V_m(t) - V_{Na}) + g_l (V_m(t) - V_l) \\ \frac{dn}{dt} &= \alpha_n (1 - n) - \beta_n n \\ \frac{dm}{dt} &= \alpha_m (1 - m) - \beta_m m \\ \frac{dh}{dt} &= \alpha_h (1 - h) - \beta_h h \end{aligned}$$

¹JOHNSTON – WU: 1994.

²HODGKIN – HUXLEY: 1952.

vagyis Kirchhoff csomóponti törvénye szerint a töltések nem halmozódhatnak fel egy pontban (az elektromos erő túl erős a részecskék tömegéhez képest), ezért a külső áram $I_{\text{külső}}$ egyenlő a csatornákon átfolyó és a kapacitív áramok összegével. Itt C_m a sejtmembrán egységfelületre vett kapacitása, V_m a membrán két oldala közti aktuális feszültségkülönbség, \bar{g}_k és \bar{g}_{Na} a feszültségfüggő kálium és nátrium csatornák maximális egységnyi felületre vett vezetőképességét, α_i és β_i -k feszültségfüggő kinetikai állandók, az adott n , m , h kapuváltozó nyitott és zárt állapota közötti átmenetet határozzák meg, V_K és V_{Na} a kálium és nátrium csatornák a külső-belső koncentrációk különbsége miatt fellépő egyensúlyi potenciálja (Nernst-potenciál, reverzál potenciál¹), g_l és V_l pedig a maradék folyamatok, pumpák stb. okozta ún. szivárgási áram. Az eredeti modellben csak ez a három áramtípus szerepelt, de az összes előforduló csatorna beépíthető az egyenletbe. Az egyenlethez ún. ekvivalens áramkört szokás rendelni:



A nátrium a sejten kívül, míg a kálium belül található nagyobb koncentrációban, ennél fogva reverzál potenciáljuk is ellentétes: a nátriumé 50mV , a káliumé -77mV körül van. A sejtmembrán nyugalmi állapotban e két érték közé esik, kb. -65mV . Így ha külső hatásra (szinaptikus inger, elektróda) nyugalmi állapotban kinyílnak a nátriumcsatornák, a beáramló nátriumionok $+50\text{mV}$ felé emelik a membránpotenciált. Kellően erős inger esetén elegendő számú nátriumcsatorna aktiválódik ahhoz, hogy a feszültség elérjen egy *küszöbértéket*, ahol a folyamat öngerjesztővé válik, és újabb nátriumcsatornák nyílnak ki. Az impulzus kialakulásához vissza kell térni az egyensúlyi állapothoz. Egyrészt a nátriumcsatornák speciálisak, nyitásuk után rövid idő elteltével bezáródnak, tehát a potenciált magasan tartó ionok utánpótlása megszűnik. Másrészt kicsit lassabban nyílnak a káliumcsatornák és a kiáramló káliumionok visszahúzzák a membránpotenciált a kálium Nernst potenciálja, -77mV felé. A nyugalmi potenciál körül a csatornák záródnak, és speciális aktív transzporttal ún. nátrium-kálium pumpával az ionkoncentrációk is helyreállnak. Fontos még megemlíteni a kalciumcsatornákat, melyek elengedhetetlenek egy speciális jelenség, az ún. borszt aktivitás létrejöttéhez. Ekkor az idegsejt rövid akcióspotenciál

sorozatokat generál. A börszt jelenség élettani szerepére több elképzelés is létezik: az információátvitel megbízhatóságát növeli, vagy az idegsejtek szinkronizációjában, illetve az információk elosztásában is lehet funkciója.

A modell legfőbb újítása a feszültségfüggő ioncsatornák bevezetése volt. A csatornák nyitott vagy zárt állapotát kapuváltozók határozzák meg, melyek a feszültség függvényében megadják az egységnyi felületen levő nyitott kapuk arányát. A csatorna akkor nyit, ha minden kapuja, al-egysége nyitva van.

A képalkotási technikák fejlődése lehetővé tette a csatornák megjelenítését, és jelentést adtak a kapuváltozóknak: valóban négy egységből állnak, a kálium négy egyforma, míg a nátrium három egyforma és egy eltérő fehérjéből állnak.³

Az egyedi idegsejtek és csatornák az idegrendszer elemi építőkövei. Működésük megértése azonban fontos lehet akár a legmagasabb szintű kognitív jelenségek megértéséhez is. A kloridion csatornák és pumpák hibás működése elronthatja a sejtek között finoman hangolt együttműködést epilepsziát generálva.

Térbeli jelterjedés, feldolgozás

Az előbbi modellben, bár fajlagos mennyiségek szerepelnek, a térbeli dimenzió nem található meg az egyenletekben, így térbeliséghez, terjedéshez kötődő jelenségeket nem magyarázza. Az idegsejtek nyúlványain terjedő elektromos impulzusok leírására a távírókábeleken küldött jelek csillapodására kifejlesztett modellt, a kábelelméletet már a 19. század végén elkezdték alkalmazni. Részletes és pontos sejtmodellek készítéséhez még szükség volt az ioncsatornák megfelelő modelljére. Az 1950-es évektől a mérési és számítási technológiák fejlődése tette lehetővé ezen modellek kifejlesztését Coombs, Eccles, Fatt, Frank, Fuortes, Jack, Rall, Redman, Rinzel, Idan Segev, Tuckwell, Bell és sokan mások munkáival.⁴

A kábel egyenlet a kábel mentén hosszában terjedő (axiális) és a felületre merőlegesen folyó áramok között adja meg a kapcsolatot.

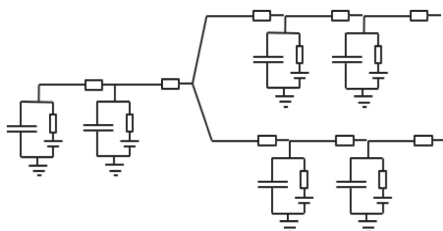
$$\frac{1}{r_i} \frac{\partial^2 V}{\partial x^2} = c_m \frac{\partial V}{\partial t} + i_m,$$

³ <http://www.osti.gov/accomplishments/mackinnon.html>

⁴ KOCH – SEGEV: 1991.

vagyis az axiálisan terjedő áram változása egyenlő a membránon átfolyó árammal (ionos és kapacitív). r_l a hosszirányú ellenállás, c_m a membrán kapacitása i_m pedig az egyéb rezisztív áramokat jelöli. A kábelegetlen Hodgkin–Huxley-féle csatornamechanizmusokkal kiegészítve nagyon pontos modellt eredményez, de a modern számítógépek megjelenéséig kiszámítása lehetetlen volt. A modell segítségével azonban értelmezhető lett pl. az elektronikus hossz, azaz a jelek csillapodásának karakterisztikus hossza. A vékony dendritágakon beérkező jelek alig módosítják a sejttest (szóma) állapotát (onnan nézve a szóma nagyon messze van), míg fordítva jóval kevésbé módosulnak a jelek. Ebből következtethető, hogy a dendriteken érkező jelek egyesével nem válhatnak ki akciós potenciált (küszöb), sok impulzus együttes hatása szükséges a kimenet generálásához. A dendriteken tehát a beérkező jelek integrációja, kombinációja valósul meg.⁵ Jelenlegi elképzelések szerint nem csupán a összegzés történik itt, hanem bonyolult számítások helyszínei a dendritágak.⁶

A bonyolult modell számítógépes implementálására az ún. kompartmentális modellezés terjedt el.



Itt kompartmentnek egy kis hengeres membránrészt tekintünk, melynek a feszültség értéke térben állandó (térbeli diszkretizáció), ezen belül számítjuk a helyi ioncsatornák áramait. A kompartmentek ellenállásokon keresztül vannak összekötve, az axiális áramokat itt számoljuk.

Egyszerűsített modellek

Már a pontszerű Hodgkin–Huxley- (HH-) modell analitikus követése sem lehetséges a nemlineáris kapuváltozók miatt. Richard FitzHugh és J. Nagumo 1961–62 ben a gyors, illetve lassú változók összevonásával két-di-

⁵LONDON – HÄUSSER: 2005.

⁶UJFALUSSY et al.: 2009.

menziósra egyszerűsítette a négydimenziós HH-modellt, így a kétdimenziós fázisdiagramokon követhetővé vált az idegsejt működése, az akciós potenciál generálásának folyamata és feltételei. A kutatók a HH-modell előtt is tudták, hogy az idegsejtek impulzusokkal kommunikálnak egymással, csak a generáló mechanizmus hiányzott. Az egyik első neuron modell volt az integrál-és-tüzel (integrate-and-fire) modell,⁷ mely az idegsejt működését két, küszöb alatti és feletti tartományra bontja. A küszöb alatti, azaz az akciós potenciál generálás alatti tartományt lineáris, kapacitív áramkörként határozza meg:

$$I(t) = C_m \frac{dV_m}{dt}.$$

A külső áram tölti a membránt mint kapacitást, aminek ily módon változik a feszültsége. Ha a membránfeszültség eléri a küszöbértéket, akkor a sejt tüzel, a kimenetén Dirac-delta-függvény jelenik meg (a kondenzátor kisül), és utána alapállapotba kerül a sejt ($V_m = 0$). A modell az akciós potenciál bonyolult generálási mechanizmusát elhanyagolja, így jóval egyszerűbb, mint a HH-egyenletek, de már időben folytonos leírását adja egy neuronnak.

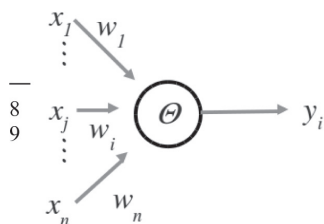
Ezen modellkeret igen rugalmas, számos finomítását használják: a szivárgó integrál-és-tüzel, mely az időfüggetlen memória megjelenését hivatott kijavítani a modellben, illetve az exponenciális integrál-és-tüzel, mely az akciós potenciál generálását (előzményét, nátriumcsatornák nyitása) közelíti jobban, stb. Létezik még ún. rezonál-és-tüzel modell ahol a membránfeszültség küszöb alatti oszcillációt végez, így a sajátfrekvenciájának megfelelő bemenetekre érzékenyebb a sejt. Be lehet vezetni az idegsejtek egy további biológiai tulajdonságát, a helyreállítási periódust (refractory period) ami alatt a sejt nem érzékeny, újabb kimenetet ekkor nem tud generálni és egyúttal a maximális tüzelési frekvenciát is meghatározza.

A 20. század első felében további egyszerűsítésként ún. mesterséges neuronmodellt fejlesztett ki McCulloch és Pitts.⁸ Modelljükkel lehetővé vált hálózatok, hálózati funkciók modellezése, értelmezése komoly számítási kapacitások nélkül is. A sejteket jelképező egységek lineárisan, de súlyozva (ω_j ~ szinaptikus súly) összegzik a többi egység felől beérkező (x_j) jeleket, melyeket egy transzferfüggvényen, φ -n keresztül kimenetűvé konvertál.

$$y_i = \varphi \left(\sum_{j=0}^m \omega_j x_j \right).$$

⁷Lapicque, 1907.

⁸McCulloch, Pitts, 1943.



A ki- és bemenetek lehetnek binárisak (0,1) ekkor a transzferfüggvény a lépcsőfüggvény (az eredeti McCulloch–Pitts-modellben), így a küszöbérték alatti bemenetek nem eredményeznek kimenetet. Lehetnek folytonosak, ekkor a kimeneteket valamiféle átlagos aktivitásnak tekintjük (átlagos frekvencia), és valamilyen szigmoid transzferfüggvényt használunk. Ezekből az ún. küszöblogikai elemekből épített hálózat képes ÉS, illetve VAGY függvényeket és ezek bármiféle kombinációját megvalósítani. Fontos jellemzője a fenti rendszereknek, hogy az idő diszkrét változó, a folytonos jelterjedést nem vizsgálja a modellkeret. A legtöbbet vizsgált rendszerek relatív egyszerűségük miatt az előrecsatolt hálózatok, melyek napjainkban igen aktívan alkalmazott (mintázatok felismerése, adatok csoportosítása, osztályozása) területe a mesterséges neuronhálózatoknak (ANN – artificial neural network).⁹ Azonban értelmezhető visszacsatolás is a hálózatban, és az így kapott dinamikai rendszer képes memória funkciót megvalósítani, melyhez szükséges a csatolási együtthatók változtatása valamilyen tanulási szabály alapján (pl. Hopfield-hálózat).¹⁰

A McCulloch–Pitts modell és változatai bár nagyon egyszerűek, és fontos kognitív funkciók működése értelmezhető rajtuk keresztül, biológiai szempontból számos elhanyagolást tartalmaznak.

■ SZINAPSZIS: A SEJTEK KÖZÖTTI KOMMUNIKÁCIÓ

Santiago Ramón y Cajal spanyol Nobel-díjas (1906) tudóst szokás a modern idegtudomány megalapozójának tekinteni elsősorban az ún. neuron-doktrína igazolása kapcsán. Cajal megmutatta, hogy az idegrendszer sejtekből, neuronokból épül fel, melyek sokféle felépítésűek lehetnek. De a modern elektronmikroszkópok kifejlesztése előtt nem lehetett egyszerűen bizonyítani, hogy a központi idegrendszer folytonos szövet vagy önálló sejtek

⁹ HORVÁTH et al.: 2006.

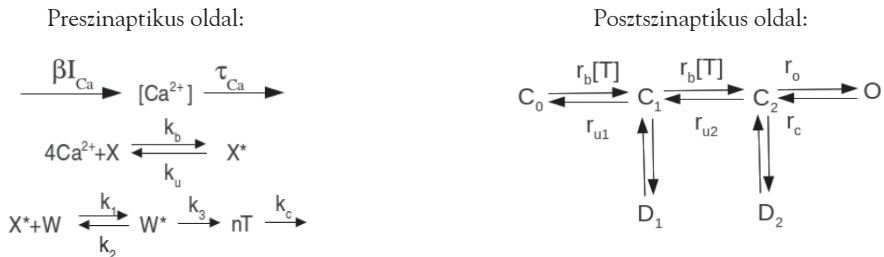
¹⁰ HOPFIELD: 1982.

összessége. Szentágothai János 1965-ben fontos bizonyítékot szolgáltatott a neuron-doktrína mellett az ún. neurondegenerációs eljárással.¹¹

A neuronelmélet szerint többek között a sejtek érintkeznek egymással, de a sejtplazmák nem közösek. A kapcsolódási helyeket szinapszisknak nevezzük, ezeken keresztül zajlik a sejtek közötti gyors kommunikáció. A legelterjedtebb szinapszis a kémiai szinapszis, melynek jellegzetessége az egyirányúság, azaz megkülönböztetjük a preszinaptikus sejteket, ahonnan érkezik az információ, és a posztszinaptikus sejteket, ahová továbbítódik. Az idegrendszerben ritkább az ún. elektromos szinapszis vagy gap-junction, ahol a sejtek citoplazmáját közvetlenül összekapcsolják speciális fehérjék (pl. retinában). Ezek a csatornákon ionok és kisebb molekulák is cserélődhetnek. A testben számos helyen előfordulnak, a kémiai kapcsolathoz képest gyorsabb, kétirányú ingerületátvitelt biztosítanak. A legújabb kutatások szerint az idegsejtek közti kémiai szinapszisok kialakulásához szükséges az elektromos szinapszis előzetes kialakítása.

A kémiai szinapszisok működése a következő pár lépésben foglalható össze. A preszinaptikus sejt axonján érkező akciós potenciál kalciumcsatornákat (is) aktivál. A kalcium hatására a vezikulákból kiszabadul a transzmitterek egy része, és a szinaptikus részbe ürül. A posztszinaptikus sejt membránjában a szinapszis túloldalán speciális fehérjék, receptorok vannak, melyek a transzmitterek kémiai bekötésének hatására ioncsatornáként működnek, vagy elindítanak egy belső folyamatot, aminek a végén az ioncsatornák nyitnak. A kinyitott ioncsatornák típusától függően a szinapszisok lehetnek serkentők (pl. nátriumion csatorna), ekkor a posztszinaptikus sejt membránpotenciálját a tüzelési küszöb felé mozdítja az ingerület, illetve gátlók (kloridion csatorna), amikor a membránpotenciált a küszöbtől távolítja a beérkező jel.

A szinapszisok részletes modellezésére kémiai kinetikai reakció egyenletrendszert írhatunk fel.



¹¹ SZENTÁGOTHAI: 1965.

A preszinaptikus oldalon az ingerületátvitel a transzmitterkibocsátásig terjed, a fenti sematikus ábrán ennek egy példája látható. A kalcium fehérjéket aktivál ($X \rightarrow X^*$), amelyek a transzmittereket tartalmazó vezikulákat ($W \rightarrow W^*$), míg végül bekövetkezik a transzmitterkibocsátás.

A posztszinaptikus oldal sem feltétlenül egyszerű, a példában a receptor nyitásához két transzmitter bekötése is szükséges (három zárt állapot van C_0, C_1, C_2), továbbá a zárt állapotokban előfordulhatnak inaktív konfigurációk (D_1, D_2), amikor a receptor nem tud transzmittert bekötni.

A szinapszisok részletes modellezésére szükség lehet különféle gyógyszerek, pszichotikumok hatásának vizsgálatakor, de általában a már amúgy is nagy számítási kapacitást igénylő hálózati modellekben sokkal egyszerűbb fenomenologikus modelleket használnak: ún. alfa-függvényt és dupla exponenciális függvényt a posztszinaptikus csatornák vezetőképességének változására. A HH-keretrendszerbe ágyazva a posztszinaptikus áramra a következő egyenlet adódik:

$$I_{szin}(t) = \bar{g}_{szin} (E_{szin} - V_{poszt}(t)) \int_0^t \delta(V_{pre}(z) - V_\theta) q(t - t_z) dz,$$

vagyis amikor a preszinaptikus feszültség (V_{pre}) meghalad egy küszöbértéket (V_θ), akkor a posztszinaptikus oldalon a $q(t - t_z)$ függvény szerinti konduktanciaváltozás indul el. Ekkor az E_{szin} értékétől függően serkentő ($E_{szin} > V_{nyugalmi}$) vagy gátló ($E_{szin} < V_{nyugalmi}$) áramok indulnak el. A konduktanciafüggvények képlete:

$$q_a(t) = \frac{t}{\tau} e^{-\frac{t}{\tau}}, \quad q_{de}(t) = A_{\tau_1, \tau_2} e^{-\frac{t}{\tau_1}} - e^{-\frac{t}{\tau_2}}.$$

Az egyszerűsített modellek a szinapszisok erősségének változását elhanyagolják, mely rövid távon és ritka jelek esetén lehet jó közelítés. A kapcsolaterősségeket időtartamuk szerint rövid, illetve hosszú távú plaszticitásra osztjuk. Mind a rövid, mind a hosszú távú módosulás jelenthet erősödést, illetve gyengülést is. A rövid távú változásokat a lokális fizikai-kémiai folyamatok határozzák meg, így pl. a gyengülés a rendelkezésre álló transzmitterek mennyiségének csökkenésével, az erősödés pedig a átvitel hatékonyságának növekedésével magyarázható. A hosszú távú változásokhoz bonyolult biokémiai folyamatok társulnak (csatornaexpresszió, vezikulák, transzmitterek mennyiségének növelése) részletes mechanizmusa aktívan kutatott terület. Jelenleg az idegtudományban általánosan elfogadott nézet, hogy a memóriafunkciót a hosszú távú szinaptikus változások valósít-

ják meg. Ezekre a lassú, de tartós változásokra, azoknak feltételeire ún. tanulási szabályokat határoztak meg, melyek közül a legismertebb szabály a Hebb-szabály.¹²

■ HÁLÓZATI JELENSÉGEK: DINAMIKUS RENDSZEREK ÉS OSZCILLÁCIÓK

Az egyedi sejtek és szinapszisok működésén túl, a biofizika vizsgálatainak fontos tárgyát képezik a ideghálózatokban megjelenő kollektív viselkedésmintázatok. A kollektív viselkedés vizsgálható tisztán dinamikai szempontból, illetve a tanulás és információfeldolgozás szempontjából. Dinamikai szempontból a leírás kulcseleme a rendszer fázistere, amely mindazon változókból – mint dimenziókból – áll, amelyek együtt meghatározzák a rendszer jövőbeli állapotát. A rendszer időbeni fejlődését általában differenciálegyenletek rendszerével írhatjuk le. A rendszer állapotát egy pont írja le a fázistérben. A pont mozgása a fázistérben – amelyet trajektóriának hívunk – a rendszer időfejlődését mutatja. Azon fázistérbeli halmazok összességét, amelyek „vonzák” a trajektóriákat, attraktoroknak nevezzük, ezek határozzák meg a rendszer hosszú távú viselkedését. A legegyszerűbb attraktor egy fixpont, mely a rendszer stabil egyensúlyi állapotának felel meg. Ha a rendszer paramétereinek változása során egy attraktor elveszíti stabilitását, és átadja a helyét egy vagy több másik attraktornak, bifurkációról beszélünk. A fixpontokon túl az attraktorok lehetnek határciklusok, melyek zárt hurkok a fázistérben és a rendszer stabil oszcillációit írják le.¹³

A hálózatok stabil oszcillációja számos esetben fontos szervező mechanizmus, biztosíthatja a rendszer „órajelét”. Ismereteink szerint ilyen funkciója van a 4-8Hz frekvenciájú theta oszcillációnak a hippocampusban. Jelen elméletek szerint az agykéregben a 40-90 Hz frekvenciájú gamma oszcilláció biztosíthatja az aktuális feladatok megoldásához szükséges ideiglenes hálózatok adaptív szerveződését, illetve a kb. 7 előre definiált elemet tárolni képes munkamemória egyes elemeinek címzését.¹⁴

Az oszcillációk azonban megjelenhetnek patológias mechanizmus eredményeképpen is. Ilyen – betegségként megjelenő oszcilláció – az epileptikus roham, amikor is az agykéreg sejtjeiben a serkentés és gátlás egyen-

¹² HEBB: 1949.

¹³ TÉL – GUIZ: 2002.

¹⁴ BUZSÁKI: 2006.

súlyának felbomlása túlszinkronizált oszcillációhoz vezet. A nagy hálózati oszcillációban részt vevő agyterületek sejtjei eközben természetesen nem tudják ellátni az információfeldolgozásban betöltött normál szerepüket és a felfokozott hálózati aktivitás olyan anyagcsere-szükségletet (oxigén, glükóz) eredményez, amit a szervezet nem tud kielégíteni, mely végül az idegsejtek pusztulásához vezet.

Egy másik példa az oszcillációk patológiás megjelenésére a Parkinson-kór során megjelenő végtagremegés. A stabil és egyenletes mozgást biztosítani hivatott törzsdúci szabályozó rendszer (bazális ganglionok) dopamin ellátásának csökkenésével a visszacsatolás már nem a mozgás stabilitását biztosítja (stabil fixpont), hanem nyugalmi oszcillációhoz vezet (stabil határ-ciklus).

A dinamikai rendszerek egzotikus típusai a kaotikus rendszerek. Legalább három független változóval rendelkező (háromdimenziós) rendszerek között vannak olyanok, amelyek, bár determinisztikusak – azaz jelen állapotuk tökéletesen meghatározza az időfejlődésüket –, a kezdeti feltételekre olyan nagy mértékben érzékenyek, hogy a kezdeti kis eltérések gyorsan jelentős különbségekké válnak, ezért viselkedésük (végtelenül pontos kezdeti értékek hiányában) megjósolhatatlan. Kaotikus viselkedésre utaló jeleket mérték egyedi idegsejtekben, hálózati oszcillációkban, és számos kutató feltételezi, hogy a magasabb rendű kognitív viselkedésben is szerepet játszik a kaotikus dinamika, biztosítva a környezetből érkező ingerekre adott reakciók flexibilitását, ahol a stabil vagy periodikus viselkedés túlságosan sztereotip volna.¹⁵

■ A TANULÁS

Tanulás tanítóval

A tanulási paradigmák három típusát különböztetjük meg: felügyelt tanulás, amikor egy külső „tanító” minden egyes kérdéshez – felismerendő mintához – gondoskodik az elvárt helyes válaszokról a tanulás folyamán. Megerősítéses tanulás az, amikor a környezettel való kölcsönhatás időnként jutalmat vagy büntetést eredményez, és a cél a jutalom maximalizálása. Fontos különbség, hogy a tanító nem mondja meg az elvárt akciókat, és a jutalom vagy büntetés általában nem egyedi akciók közvetlen követke-

¹⁵ FREEMAN: 2000.

ménye, akciók hosszú sora vezethet el végül a jutalomhoz. Tipikus példák a megerősítéses tanulási helyzetre a különböző játékok, pl. a sakk tanulása. A jutalom a játszma végén bekövetkező győzelem, amihez a lépések hosszú sora vezet, és nincs olyan tanító, aki meg tudná mondani minden egyes helyzetben az ideális lépést. A harmadik típus, a felügyelő nélküli tanulás a legkevésbé egyértelműen meghatározott, ugyanakkor a világ megismerésében kétségtelenül nagyon fontos tanulási mód. Célja a beérkező jelek belső törvényszerűségeinek felismerése, és ennek segítségével azok hatékony reprezentációjának megalkotása. A tanulási paradigmák természetesen átfedhetnek, és kombinálhatóak is egymással.

Mindhárom típusú tanulás során a neuronhálózatokban elsősorban a neuronok közötti szinaptikus súlyok változnak meg, ezért tanulási szabálynak nevezzük azokat a szabályokat, illetve tágabban algoritmusokat, amelyek meghatározzák a szinaptikus súlyok változását úgy, hogy a hálózat kimenetei a kívánt irányba mozduljanak el. Ehhez felhasználhatják a bemeneti aktivitásmintázatokat, a tanító által elvárt kimeneteket, magukat a szinaptikus súlyokat és esetleg mindezen értékek múltbeli értékeit.

A felügyelt tanulás

A felügyelt tanulás esetében a cél az, hogy minden bemenethez a tanító által elvárt kimenetet adj a hálózat. Egy neuronréteg esetében a delta-szabály alkalmazása teljesíti e feltételt:

$$\Delta w_{ij} = \varepsilon x_i \varphi'(h_j)(t_j - y_j)$$

Ahol w_{ij} az j -edik kimenetet adó neuron i -edik bemenetének súlya, Δw_{ij} pedig ennek változása egy tanulási lépés során. A tanulás sebességét az ε – többnyire kicsiny – paraméter szabályozza. Az i -edik bemenetre érkező aktiváció x_i , a j -edik neuron által összegyűjtött összes bemenet h_j , a φ függvény adja meg a neuron bemenete és kimenete között kapcsolatot teremtő átviteli függvényt és $\varphi'(h_j)$ jelöli ennek deriváltját. Gyakran használt szigmoid alakú, folytonos és differenciálható átviteli függvény a logisztikus függvény:

$$y_j = \varphi(h_j) = 1 / (1 + \exp(-h_j))$$

A neuron kimenetét y_j jelöli, amelyet a delta-szabály összehasonlít a t_j elvárt kimeneti értékkel. Lineáris átvitelű neuronok esetében $\varphi'(h_j)=1$, így a képlet a perceptron tanulási szabályra egyszerűsödik. A delta-szabály kiter-

jesztése többrétegű, rejtett rétegekkel rendelkező hálózatok hatékony tanítására a hiba-visszaterjesztés (error-backpropagation) szabálya. Bebizonyítható, hogy elegendően sok tanító minta (bemenet és elvárt kimenet pár) és tanulási lépés után e módszer mindenképpen a hiba egy lokális minimumához vezeti a szinaptikus súlyokat, amely azonban nem feltétlenül globális minimum is egyben.

A megerősítéses tanulás

A megerősítéses tanulás során a cél, hogy a környezetből érkező információk alapján egy olyan válaszadási vagy cselekvési stratégiát dolgozzon ki a hálózat, amely hosszú távon biztosítja a jutalom maximalizálását. A megfelelő cselekvési stratégia megközelítésére számos módszer ismert. Megkülönböztethetünk modell-mentes és modell-alapú megoldásokat. Előbbi esetben csak az aktuálisan érzékelt bemeneti mintázat határozhatja meg a kimeneti akciót, míg az utóbbi esetben a bemenetek hosszabb megfigyelése során a rendszer megpróbálja felépíteni a „világ” modelljét, és a modell-világ állapotát figyelembe véve választja ki az optimálisnak ítélt cselekvést. A modell-alapú esetre példa egy ismeretlen területen bolyongva felmerülő párhuzamos navigáció és térképezés feladata. Ekkor, az érzékelők vagy érzékszervek által szállított sokféle bemeneti mintázatból egy rejtett változóra, a térképi pozícióra kell következtetni, amelyet nem feltétlenül határoz meg csak a pillanatnyi érzékeltek összessége, szükséges lehet a múltat is figyelembe venni. A cselekedetek lehetséges eredményeit – és így az optimális cselekvést is – a térben, illetve a térképen elfoglalt helyzetünk határozza meg. A térkép tanulásához sokszor jól alkalmazhatóak a felügyelő nélküli tanulás módszerei, de egy cél eléréséhez szükség van a megerősítéses tanulásra. A lehetséges állapotok és a hozzájuk rendelt minél hasznosabb akciók megtalálása közös feladata a modell-alapú és a modell-mentes megerősítéses tanulásnak. E feladat fő nehézsége pedig abban rejlik, hogy a jutalom általában időben késleltetve, esetleg igen hosszú cselekvés sorozat végén érkezik csak meg. Modell-mentes esetben amelyre példa a Q-tanulás módszere, közvetlenül az állapot-akció párok hosszú távú hasznosságát tanulja rendszer. A modell-alapú esetben az összes lehetséges állapot értékét igyekszik a rendszer felbecsülni. Ennek felhasználásával egy adott állapotban végrehajtható akciók eredményeként elérhető új állapotok becslött értéke alapján határozza meg a végrehajtandó akciót. Ez általában a leg-

nagyobb értéknövekményt ígérő állapot választását jelenti, de a módszer helyes működéséhez fontos megengednünk a szabad felderítést is például úgy, hogy időnként értéktől függetlenül, véletlenül választhat cselekvést, melynek eredményét felhasználja az értékbecslés javítására is. Mind a modell-mentes, mind a modell-alapú esetben alkalmazható az idő-különbség szabály (Temporal Difference, TD):

$$\Delta V_t = \varepsilon (R_t + \gamma V_{t+1} - V_t)$$

ahol ε tanulás sebességét meghatározó kicsi pozitív szám, V_t és V_{t+1} a t , illetve a $t+1$ időpillanatokban elfoglalt állapotok becsült értéke, γ pedig egy 0 és 1 közötti szám, az érték térbeli lecsengésének sebessége, R_t pedig a t időpontban kapott tényleges jutalom. E szabály minden lépés után az értékek $1/\gamma$ -szoros növekedését feltételezi. Ha egy lépés során a vártnál értékesebb állapotba érkezik, úgy az előző állapot értékét növeli, ha pedig az elvártnál alacsonyabb értéket talál, akkor az előző állapot értékét is csökkenti, a tanító jel értéke arányos a meglepetés mértékével. Kezdetben általában csak azon állapotok rendelkeznek nullától különböző értékkel, amelyekben a rendszer jutalmat kap a környezetéből, pl. megnyeri a játékot, vagy a célba talál, a tanulás során azonban először a cél közvetlen szomszédsága, majd a céltól egyre távolabbi állapotok kapnak, a céltól mért távolsággal exponenciálisan csökkenő értéket, a jutalom értéke visszaterjed a jutalomhoz vezető állapotokhoz. A jól megtanult értékfüggvény végül monoton nő a célhoz közeledve, így a legnagyobb értékű szomszédság választása egyértelműen vezet a cél felé a rendszert.¹⁶

Az agyban, az agyi törzsdúcrendszer substantia nigra nevű magjában, a dopamint termelő sejtekben figyeltek meg olyan viselkedést, amely analógiát mutat a TD-szabállyal. Váratlan jutalom megjelenésére ezek a sejtek növelték aktivitásukat, azonban ha a jutalmat megelőzte egy előjelző szignál, ami után a jutalom már megjósolhatóan érkezett, úgy a dopaminsejtek az aktivitásukat növelték az előjelző szignál érkezésekor, de nem növelték meg ismét a jutalom érkezésekor. Ha pedig az előjelző szignál ellenére nem érkezett meg a várt jutalom, akkor a dopaminsejtek aktivitása az alapszint alá csökkent, amikor az elvárt jutalomnak kellett volna érkeznie. A dopaminszint és a megerősítéses tanulás közötti kapcsolat még egyértelműbb, ha figyelembe vesszük, hogy az agyi törzsdúcrendszer fontos szerepet játszik a megszokott cselekedetsorozatok, szokások elsa-

¹⁶RUSSEL – NORVIG: 2006.

játításában, kezdve az elsődleges mozgássorozatoktól, mint a szavak kiejtése a magasabb szintű szociális viselkedésig. Dopamin rendellenességek figyelhetők meg továbbá a kábítószeres hatására, valamint skizofréniában és Parkinson-kórban is.

Felügyelő nélküli tanulás

A felügyelő nélküli tanuló algoritmusok, illetve hálózatok széles és nagyon változatos halmazát két csoportra oszthatjuk: szimbólumkapcsoló és szimbólumgeneráló algoritmusokra. A szimbólumkapcsoló algoritmusok esetében a hálózatot alkotó neuronokat a receptorokhoz kötő súlyok és ezzel a neuronok „receptív mezeje”, a világ általuk reprezentált darabkája rögzített, az algoritmus eredménye pedig a neuronok között kialakuló kapcsolatok. Az ilyen hálózatokban a neuronok megfigyelhető változókat reprezentálnak. A szimbólum kapcsoló tanulásra példa a Hopfield-hálózat. Az egyszerűbb formalizáció kedvéért a neuronok állapotát itt +1 és -1 írja le, és a kapcsolatok előjelet is válthatnak, ami bár nem felel meg a természetes neuronok működésének (egy sejt vagy kizárólag serkentő v. gátló kapcsolatot létesít), azonban könnyen megvalósítható néhány serkentő és gátló sejt együttműködésével. A tanulás során, a Hopfield-hálózatot alkotó neuronok között a potenciálisan teljes kapcsolati struktúra minden egyes kapcsolata a Hebb-szabálynak megfelelően a pre- és posztszinaptikus sejtek aktivitásának szorzata szerint változik:

$$\dot{A}w_{ij} = \varepsilon \times x_i \times y_j$$

Erősödik a kapcsolat ($\dot{A}w_{ij}$ pozitív), ha a pre- és a posztszinaptikus sejt egyszerre aktív és gyengül, illetve negatívvá válik, ha az egyik sejt akkor aktív, amikor a másik nem. A tanulás eredményeként létrejött kapcsolatstruktúra a neuronok, illetve az általuk reprezentált változók közötti korrelációkat írja le, és egy autoasszociatív memóriát valósít meg, amely képes egy részleges vagy zajos memórianyomból kiindulva, a neuronok kölcsönös aktivációja során visszaállítani a teljes, illetve zajmentes megtanult mintázatokat.

A szimbólumgeneráló hálózatban a neuronokat a receptorokhoz és ezen keresztül a külvilághoz kapcsoló súlyok változhatnak a tanulás során. A tanulás eredménye itt maga a neuron receptív mezeje, azok a bemeneti érték együttállások, melyek aktiválják a neuront. A neuron aktivitása így egy olyan rejtett változót reprezentál, amely önmagában számos megfigyelhető

változó értékét írja le. Ennek a vonulatnak talán első jelentősebb képviselője Stephen Grossberg ART- (Adaptive Resonance Theory, Adaptív Rezonancia Elmélet) hálózata.¹⁷ Az ART-hálózat bemeneti neuronjai súlyozott szinaptikus kapcsolatokon keresztül aktiválják a belső réteg neuronjait. A belső réteg neuronjai a kölcsönös gátlás által versengenek egymással, amelynek eredményeképpen a „győztes mindent visz”, azaz csak egyetlen belső rétegbeli neuron – az, amelyiket az aktuális bemenet a legerősebben aktivált – marad aktív. Ha egyetlen neuron aktivációja sem éri el az előre beállított éberségi paraméter értékét, akkor egy új, addig nem használt belső neuron lép működésbe. Csak a győztes neuron kapcsolatai tanulnak, azaz változik a súlyuk. Miközben a győztes neuron szinaptikus súlyainak összege állandó marad, arányuk úgy változik, hogy az aktuális bemeneti minta a következő alkalommal még jobban aktiválja a most győztes neuront. E tanulási folyamat eredményeképpen, a belső réteg neuronjai felosztják maguk között a bemeneti mintázatokat terét, melyben mindegyik belső neuron saját territóriummal fog rendelkezni, kialakul a neuronok receptív mezeje. Az ART-hálózatok számos változatát fejlesztették ki, némelykor a tanulási hatékonyságot, máskor a biológiai realitást tartva szem előtt.

A rejtett változókat tanuló, szimbólumgeneráló vonulat folytatásának tekinthető Kohonen önszerveződő térképe.¹⁸ Az ART-hálózatok alap gondolata azzal egészül itt ki, hogy a belső réteg neuronjait egymással előre definiált, nem változó súlyú kapcsolatok egy belső hálózatba szervezik. Az előre megadott belső kapcsolati struktúra, többnyire kétdimenziós négyzetrács, esetenként egyszárműves lánc vagy háromdimenziós térrács, gondoskodik arról, hogy ne csak a győztes neuron tanuljon, hanem azok a neuronok is, amelyek e belső kapcsolatrendszerben közel vannak az aktuális győzteshez, a tőle mért távolsággal csökkenő mértékben. Ennek eredményeként – miközben az egyedi neuronok saját receptív mezejüket keresik – a belső, előre megadott hálózatszerkezet „ráfeszül” a bemenetek terére. A reprezentáció a bemenetekben megjelenő és az előre definiált struktúra találkozásaként jön létre, és amennyiben e két struktúra jól illeszkedik egymáshoz, a bemenetek topografikus, a topológiát, a szomszédsági viszonyokat megtartó reprezentációja fejlődik ki a tanulás során. Az idegrendszerben számos olyan leképezés található, amely a külvilág valamely dimenzióját, folytonos és topografikus módon képezi le. Ilyen a test leképezése mind az elsődleges motoros, mind a testérzékelő, szomatoszenzoros kéregi területen, a látómező leképezése az

¹⁷ GROSSBERG: 1988.

¹⁸ KOHONEN: 1982.

elsődleges látókéregre, vagy a hangmagasság reprezentációja az elsődleges hallókéregben. Habár e vetületek részben genetikusan meghatározottak, a reprezentáció finomodásához, pontosításához bizonyosan hozzájárulnak aktivitásfüggő tanulási mechanizmusok.

Végül a rejtett változók, illetve a köztük meglévő kapcsolatok, korrelációk tanulásának újabb megközelítését képviseli a Boltzmann-gép, illetve a leszűkített Boltzmann-gép (Restricted Boltzmann Machine, RBM).¹⁹ Itt a belső, rejtett réteg neuronjai a rejtett változók eloszlását reprezentálják, illetve tanulják. A Boltzmann-gép esetében mind a külső és belső neuronokat összekötő kapcsolatok (a bemeneti változók leképzése a rejtett változókra), mind a belső neuronokat összekötő kapcsolatok tanulnak, súlyai változnak. A belső rétegbeli kapcsolatok a rejtett változók korrelációit írják le, és megfelelnek egy sztochasztikus Hopfield-hálózatnak. Minden egyes minta tanítása két lépésben történik: a pozitív fázisban a bemeneti neuronok állapotát az aktuális bemeneti minta határozza meg, a belső neuronok pedig részben a külső neuronoktól kapott aktiváció, részben a belső kapcsolatstruktúra hatására sztochasztikus dinamikával megközelítik egyensúlyi eloszlásukat (Boltzmann-eloszlás). Ha azt kellően megközelítették, a kapcsolatok súlyai a Hebb-szabálynak megfelelően eltárolják a neuronok együtt aktiválódásának valószínűségét. A második fázisban a hálózat nem kap bemenetet, az adott kapcsolati szerkezet és az autonóm dinamika szerint alakul ki a neuronok aktivációjának egyensúlyi eloszlása. Az eloszlás kellő közelítése után anti-Hebb-szabály szerint gyengülnek az együtt aktiválódott neuronok kapcsolatai. A kapcsolatok nettó változása tehát a két fázis különbségéből tevődik össze. Bár bizonyítható, hogy a Boltzmann-gép igen általános problémák megtanulására is képes, nagy hálózatok esetében a tanulás igen lassú, ami lehetetlenné teszi alkalmazásukat. Nagyobb hálózatok esetében sokkal jobban alkalmazhatóak a leszűkített Boltzmann-gépek. A leszűkítés abban áll, hogy a belső kapcsolatokat elhagyjuk, csak a külső és a belső réteg közötti kapcsolatok léteznek és tanulnak, e hálózat tehát az ART-hálózat sztochasztikus megfelelőjének is tekinthető. A „kontrasztképző” tanítási algoritmus (Contrastive Divergence, CD) hasonlít az általános Boltzmann-gépek tanításához, azonban nem szükséges elérni az egyensúlyi eloszlásokat, csak egy-egy dinamikai lépést kell tennünk irányukba. A bemenettel és a bemenet nélkül megtett lépések közötti különbség – a kontraszt – adja meg a súlyok módosításának nagyságát. A belső, rejtett változókat reprezentáló réteg neuronjai bemenetül szolgálhatnak egy újabb neuronrétegnek. Az így

¹⁹ HINTON: 2006.

kialakított többrétegű, hierarchikus hálózat általában jobb eredményeket produkál, mint az egy rejtett réteggel rendelkezők.

A Boltzmann-gépek, illetve a leszűkített Boltzmann-gépek tanulása megfelel a biológiailag realiztikus tanulási szabályok felé támasztott követelménynek, miszerint egy szinapszis változását csak a „helyben” elérhető információk határozhatják meg, a pre- és a posztzinaptikus sejt aktivitásán kívül más információ nem szükséges hozzá. A negatív tanulási fázis sok párhuzamot mutat az álom jelenségével, hiszen a hálózati aktivitás külső bemenet nélkül zajlik ebben a fázisban, a létrejött aktivitás pedig törli az őt létrehozó súlyokat, a hálózat tehát elfelejti a negatív fázisban megjelent mintázatokat, a fázis végén.

■ FELHASZNÁLT IRODALOM

- BUZÁKI, G.: *Rhythms of the Brain*. Oxford, Oxford University Press, 2006.
- FREEMAN, W. J.: *Neurodynamics: An Exploration in Mesoscopic Brain Dynamics*, London, Springer-Verlag, 2000.
- GROSSBERG, S.: *The Adaptive Brain*. I–II. Amsterdam, North-Holland Publ., 1988.
- HEBB, D. O.: *The Organization of Behavior*. New York, Wiley, 1949.
- HINTON, G. E. – SALAKHUTDINOV, R. R.: Reducing the Dimensionality of Data with Neural Networks. *Science*, 313 (5786), 2006.
- HODGKIN, A. – HUXLEY, A.: A quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J. Physiology (London)*, 117, 1952.
- HOPFIELD, J. J.: Neural networks and physical systems with emergent collective computational abilities. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*, vol. 79, no. 8, 1982.
- HORVÁTH G. (SZERK.) – ALTRICHTER M. – HORVÁTH G. – PATAKI B. – STRAUZS GY. – TAKÁCS G. – VALYON J.: *Neurális hálózatok*. Budapest, Panem Kiadó, 2006.
- JOHNSTON, D. – WU, S. MS.: *Foundations of Cellular Neurophysiology*. MIT Press, Bradford Books, 1994.
- KOCH, C. (ED.) – SEGEV, I.: *Methods in Neuronal Modeling: From Synapses to Network*. MIT Press (MA), 1991.
- KOHONEN, T.: Self-Organized Formation of Topologically Correct Feature Maps, *Biological Cybernetics* 43 (1), 1982.
- LAPICQUE, L.: „Recherches quantitatives sur l'excitation électrique des nerfs traitée comme une polarisation.” *J. Physiol. Pathol. Gen.*, 9, 1907.
- LONDON, M. – HÄUSSER M.: Dendritic computation. *Annu Rev Neurosci.*, 28, 2005. Review.

- MCCULLOCH W. S. – PITTS W. H.: A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *Bull. Math. Biophys.*, 5, 1943.
- RUSSELL, S. – NORVIG, P.: *Mesterséges Intelligencia Modern Megközelítésben*. Budapest, Panem Kiadó, 2006. http://project.mit.bme.hu/mi_almanach/books/aima/index
- SZENTÁGOTHAJ, J.: The use of degeneration methods in the investigation of short neuronal connexions. *Prog Brain Res.*, 14, 1965. Review.
- TÉL T. – GRUIZ M.: *Kaotikus dinamika*. Budapest, Nemzeti Tankönyvkiadó, 2002.
- UJFALUSSY, B. – KISS, T. – ÉRDI, P.: Parallel Computational Subunits in Dentate Granule Cells Generate Multiple Place Fields. *PLoS Comput Biol* 5(9), 2009, e1000500.