

D. OPIS PROJEKTU BADAWCZEGO, METODYKA BADAŃ ORAZ CHARAKTERYSTYKA OCZEKIWANYCH WYNIKÓW

(maks. do 10 stron standardowego maszynopisu)

1. Cel naukowy projektu.

(jaki problem wnioskodawca podejmuje się rozwiązać, co jest jego istotą, dokładna charakterystyka efektu końcowego)

Celem projektu jest budowa modelu pozwalającego na symulację zewnątrzkomórkowego pola elektrycznego w pętli wzgórzowo-korowo-wzgórzowej, w szczególności lokalnych potencjałów polowych, generowanych podczas przetwarzania informacji czuciowej z wibrys rosnących na pyszczku szczura. Otrzymany model będzie służył do testowania metod analizy danych doświadczalnych oraz weryfikacji hipotez dotyczących przetwarzania informacji czuciowej w mózgu stawianych w naszej pracowni od kilkunastu lat na podstawie analizy lokalnych potencjałów polowych.

2. Znaczenie projektu.

(co uzasadnia podjęcie tego problemu w Polsce, jakie przesłanki skłaniają wnioskodawcę do podjęcia proponowanego tematu, znaczenie wyników projektu dla rozwoju danej dziedziny i dyscypliny naukowej oraz rozwoju cywilizacyjnego, czy w przypadku pozytywnych wyników będą one mogły znaleźć praktyczne zastosowanie)

Tworzenie modeli matematycznych badanych struktur neuronalnych jest coraz bardziej docenianą strategią, gdyż pozwala na nieinwazyjne testowanie wielu teorii i koncepcji na temat funkcjonowania mózgu. Doceniając znaczenie neuroinformatyki, w 2004 roku kraje OECD powołały do życia International Neuroinformatics Coordinating Facility w celu koordynowania jej rozwoju na poziomie światowym. Niemieckie Ministerstwo Nauki kosztem kilkuset milionów Euro stworzyło sieć Centrów Bernsteina neurobiologii obliczeniowej, na całym świecie obserwujemy gwałtowny wzrost inwestycji w neuroinformatykę i neurobiologię obliczeniową (Gatsby Center w Londynie, Instytut Neuroinformatyki w Zurychu, itd.).

Proponowany projekt neuroinformatyczny jest istotny w kilku aspektach. Po pierwsze, modelowanie zewnątrzkomórkowych potencjałów elektrycznych jest nową i ważną tematyką badawczą na świecie. Chociaż duże sieci uproszczonych komórek nerwowych i złożone modele pojedynczych komórek są stosunkowo popularnym tematem badań, pole elektryczne generowane przez sieć nerwową w trakcie normalnej aktywności jest dzisiaj tematem niszowym, badanym przez zaledwie kilka grup na świecie (C. Koch, A. Destexhe, O. Herreras, G. Einevoll). Główną przyczyną tego stanu rzeczy są trudności obliczeniowe i koncepcyjne takich badań: poza symulacją aktywności sieci niezbędne jest wyliczanie potencjałów w przestrzeni międzykomórkowej generowanych przez wszystkie prądy transbłonowe, co oznacza kolejny poziom komplikacji obliczeń. Od strony technicznej narzędzia używane do symulacji sieci (np. NEURON) słabo nadają się do wyliczania potencjałów zewnątrzkomórkowych. Z kolei narzędzia wygodne do wyliczania pola elektrycznego i wizualizacji wyników (Matlab, Python, itp.) słabiej nadają się do symulacji sieci złożonych neuronów. Stąd dotychczas stosowano podejścia hybrydowe, zwykle łącząc symulacje sieci w NEURONie z wyliczaniem potencjałów zewnątrzkomórkowych w Matlabie (C. Koch i wsp.) lub w Pythonie (G. Einevoll i wsp.). Ponieważ ta tematyka jest stosunkowo młoda, proponowany projekt pozwoli nam wnieść istotny wkład w rozwój stosowanych technik i narzędzi obliczeniowych, które będą udostępnione publicznie.

Po drugie, dotychczasowe badania modelowe zewnątrzkomórkowego pola elektrycznego koncentrowały się na badaniach piramidowych komórek korowych (W. Rall, C. Koch, G. Einevoll). Dotychczas nie ma żadnych badań pola elektrycznego generowanego przez komórki wzgórzowe. W tym zakresie nasz projekt jest absolutnie nowatorski w skali światowej. Dodatkowo znaczenie naszego projektu zwiększa fakt, że mamy dostęp uzyskanych do licznych rejestracji lokalnych potencjałów polowych w badanych strukturach wykonanych na uśpionych i nieuśpionych zwierzętach w naszej pracowni. Mamy zarówno trójwymiarowe mapy LFP we wzgórzu (7 zwierząt) i korze (doświadczenia w toku) zwierzęcia uśpionego, jak i rejestracje w tych strukturach w mniejszej liczbie punktów u czuwającego zwierzęcia. Wyniki doświadczeń pozwolą nam precyzyjnie szacować parametry modelu, wyniki symulacji pomogą nam zrozumieć, które populacje komórek dają dominujący wkład do obserwowanych zmian potencjału w trakcie przetwarzania informacji o bodźcu czuciowym. Przełoży się to na głębsze zrozumienie funkcjonowania tego układu, a w konsekwencji pogłębi naszą wiedzę o przetwarzaniu informacji zmysłowej w pętlach korowo-wzgórzowych. Wreszcie nawet niedoskonały model, nie

oddający wszystkich szczegółów anatomicznych połączeń, morfologii komórek, czy pełnej biofizyki błony, o ile będzie miał realistyczną strukturę przestrzenną i dynamikę zbliżoną do rzeczywistej, pozwoli nam i innym naukowcom (Patrz Metodyka i Efekty) na testowanie już stosowanych i nowych metod analizy danych. Mając pod kontrolą wszystkie źródła pola elektrycznego możemy w symulacji przygotować dowolne zestawy bodźców wejściowych i zbadać np.

- z jaką precyzją metoda inverse Current Source Density rekonstruuje źródłową gęstość prądu na podstawie rejestrowanych lokalnych potencjałów polowych (Łeński i in. 2007, 2010b, Wójcik i Łeński 2010);
- czy składowe pola uzyskane w rozkładzie na składowe niezależne (ICA) lub innymi metodami rzeczywiście odpowiadają funkcjonalnie oddzielnym grupom komórek (Musiał i in. 1998, Kublik i in. 2001, Łeński i in. 2009a);
- które ze stosowanych klasyfikatorów stanów behawioralnych zwierzęcia na podstawie potencjałów wywołanych, dających niekiedy sprzeczne wyniki, są najbardziej wiarygodne i odporne na szum (Wróbel i in. 1998, Wypych i in. 2003, Kublik 2004, Jakuczun i in. 2005).

Zbadanie tych kwestii ulepszy nasze metody badań danych doświadczalnych, co w konsekwencji pozwoli na wyciąganie precyzyjniejszych wniosków z rejestracji zewnątrzkomórkowych. Będzie to głównym praktycznym zastosowaniem uzyskanego modelu. Długofalowo, głębsze zrozumienie związków między aktywnością komórkową a wolnymi potencjałami przybliży nas do zrozumienia składowych sygnału ludzkiego EEG stosowanego zarówno w diagnostyce jak i w badaniach naukowych.

3. Istniejący stan wiedzy w zakresie tematu badań.

(jaki oryginalny wkład wniesie rozwiązanie postawionego problemu do dorobku danej dyscypliny naukowej w Polsce i na świecie, czy w Polsce i na świecie jest to problem nowy czy kontynuowany i w jakim zakresie weryfikuje utarte poglądy i dotychczasowy stan wiedzy)

Zewnątrzkomórkowe rejestracje elektrofizjologiczne należą do podstawowego arsenału neurobiologii. W zależności od zastosowanych elektrod, wzmacniaczy i filtrów można uzyskać informację o aktywności pojedynczych komórek (ciągi iglic), lub zespołów komórek (multi-unit activity, MUA i lokalne potencjały polowe, LFP). Zewnątrzkomórkowy potencjał elektryczny odzwierciedla dynamikę prądów transbłonowych, której związek ze zmianami napięcia na błonie komórkowej nie jest bezpośredni. Stąd bierze się zainteresowanie modelowaniem zewnątrzkomórkowego pola elektrycznego generowanego w modelach neuronów i sieci nerwowych o różnym stopniu złożoności. Badania takie mają znaczenie zarówno poznawcze jak i praktyczne, np. przy separacji sygnałów pochodzących z różnych komórek w rejestracjach wieloelektrodowych, przy klasyfikacji neuronów na typy na podstawie danych zewnątrzkomórkowych, przy badaniu związków między aktywnością komórek i sieci z rejestracjami LFP, przy identyfikacji źródeł rejestrowanych sygnałów, przy testowaniu nowych metod analizy EEG o potencjalnym zastosowaniu klinicznym.

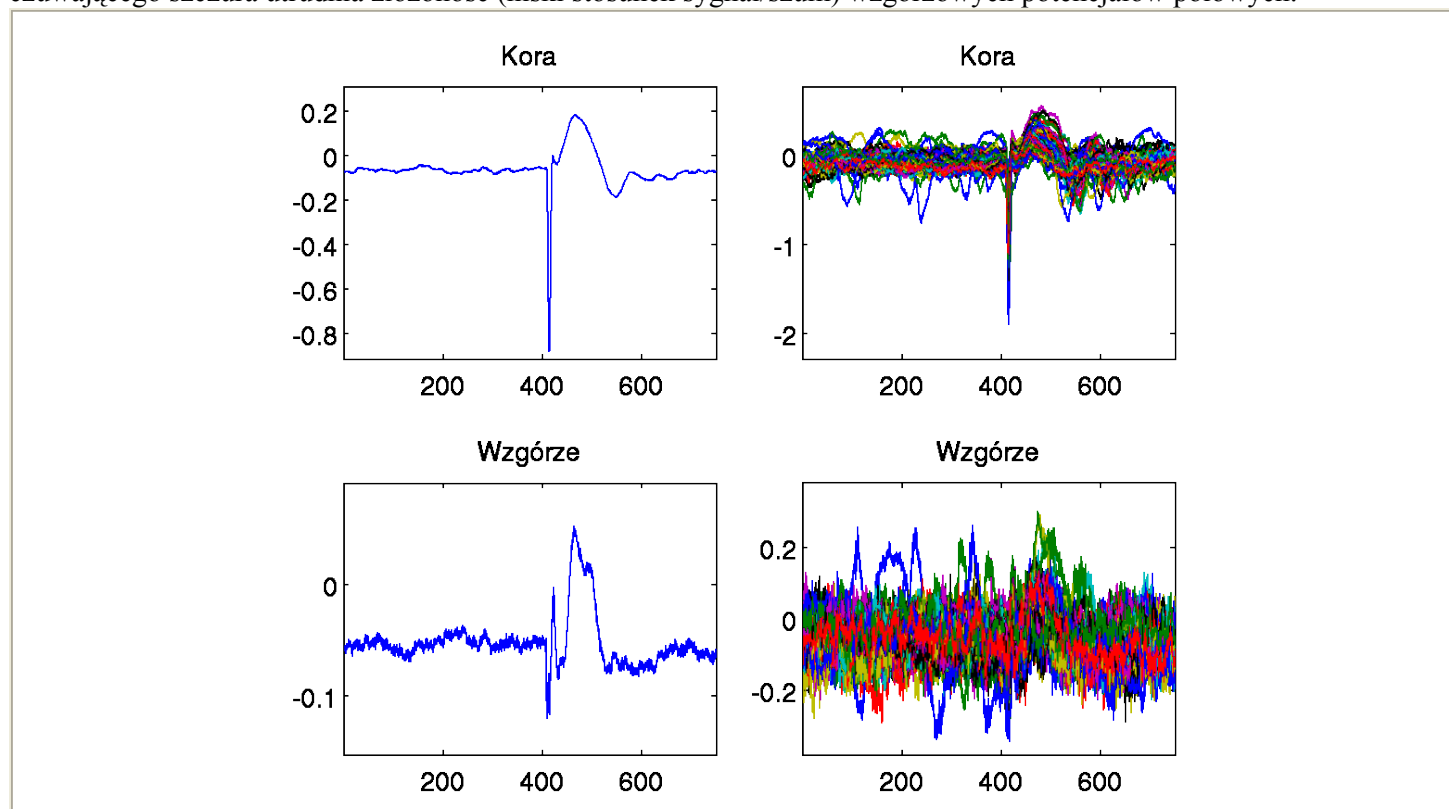
Badania teoretyczne lokalnych potencjałów polowych generowanych przez neurony o nietrywialnych morfologiach zaczął Wilfrid Rall w latach sześćdziesiątych dwudziestego wieku (Rall 1962, Rall and Shepherd 1968) stosując opracowaną przez siebie teorię kabla i technikę wprowadzoną przez Lorente de No (1947). W tych wczesnych badaniach Rall rozważał modele neuronów o biernej błonie dendrytycznej i aktywnych kanałach typu Hodgkina-Huxleya wyłącznie w cieple komórki, o prostej morfologii (kulista soma i kilka dendrytów bez rozgałęzień), dużej symetrii populacji (sfera, sfera z dziurką, itp.), oraz prostej aktywacji. Z rozwojem techniki komputerowej możliwe stało się rozważanie bardziej złożonych modeli komórek, ogólniejszych modeli populacji i uwzględnienie dynamiki rozbudowanej sieci neuronów. Badania modelowe pola elektrycznego generowanego przez komórki piramidalne w korze gruszkowatej doprowadziły do konstrukcji jednego z dwóch najważniejszych symulatorów układu nerwowego, GENESIS, w ramach pracy doktorskiej Matta Wilsona pod opieką Jamesa Bowera (1990). Zarówno sam symulator jak i model pola zewnątrzkomórkowego były dalej rozwijane przez kolejnych doktorantów Bowera (Protopapas, Vanier i Bower 1998).

W ostatniej dekadzie badania zewnątrzkomórkowych potencjałów elektrycznych prowadzone są głównie w grupach Christofa Kocha, Alaina Destexhe, Oscara Herrerasa i Gautego Einevolla. Christofa Kocha zainteresował wpływ potencjału elektrycznego generowanego przez jedną komórkę na funkcjonowanie jej sąsiadów (oddziaływania efaptyczne, Holt i Koch 1999), a także związki między morfologią komórki i rozkładem aktywnych kanałów jonowych w drzewie dendrytycznym a kształtem zewnątrzkomórkowo rejestrowanych potencjałów czynnościowych (Gold i in. 2006, Gold, Henze, Koch 2007). W podobnym kierunku idą badania grupy Gautego Einevolla, który wyszedł poza badania Kocha uwzględniając populacje neuronów o realistycznych morfologiach ale nie połączonych w sieć (Pettersen, Hagen, Einevoll 2007, Pettersen i Einevoll 2008). Alain Destexhe ze współpracownikami od kilku lat bada własności elektryczne przestrzeni międzykomórkowej i jej filtrowanie potencjałów zewnątrzkomórkowych w różnych pasmach (np. Bedard, Kroger, Destexhe 2004, 2006). Oscar Herreras wykorzystuje modele populacji komórek piramidalnych hipokampa w badaniach wpływu zmiennej przewodności tkanki na kształt obserwowanych sygnałów LFP i w analizie CSD w tej strukturze (Makarova, Gomez-Galan, Herreras 2008). W Polsce korowe LFP modelował dr Paweł Musiał w ramach

swojego doktoratu pod opieką Andrzeja Wróbla w naszej pracowni. Jego dane modelowe były wykorzystywane do testowania metod klasyfikacji stanów behawioralnych szczura w oparciu o składowe główne rejestracji LFP (P. Musiał, doktorat, 1998).

Przegląd dostępnej literatury na temat modelowania zewnątrzkomórkowego pola elektrycznego pokazuje, że dominującym przedmiotem badań były komórki piramidalne i ich populacje. Jest to naturalna konsekwencja wyboru badanych struktur – opuszki węchowej, kory gruszkowatej, hipokampa i kory nowej. Nie udało nam się znaleźć żadnych wyników modelowych badań pola generowanego przez neurony we wzgórzu, w szczególności w interesujących nas jądrach czuciowych wzgórza. Nasze bezpośrednie konsultacje w środowisku dały podobny wynik (A. Destexhe, G. Einevoll, private communication). Wnioskujemy stąd, że proponowany projekt będzie pionierskim przedsięwzięciem na tym gruncie.

Połączenia korowo-wzgórzowe w układzie czuciowym szczura są aktywnie badane w naszej pracowni od kilkunastu lat. Nasze próby zrozumienia wpływu modulacji korowej na przetwarzanie informacji czuciowej we wzgórzu czuwającego szczura utrudnia złożoność (niski stosunek sygnał/szum) wzgórzowych potencjałów polowych.



Rys. 1 Typowe potencjały wywołane w korze czuciowej i wzgórzu poruszeniem pęku wąsów. Porównanie średnich z pojedynczymi przebiegami. Pojedyncze przebiegi we wzgórzu nie pozwalają dostrzec odpowiedzi na bodziec.

Jest to konsekwencją nieuporządkowanej struktury źródeł pola elektrycznego w jądrach czuciowych wzgórza. Aby uporać się z tymi problemami wykonaliśmy precyzyjne mapowanie objętościowe znaczącej części przodomózgowia szczura rejestrując zewnątrzkomórkowo potencjały wywołane odchyleniem pęku wąsów szczura (Łęski i in. 2007, 2010a). Opracowaliśmy nową metodę rekonstrukcji gęstości źródłowej prądu generującej zmierzone potencjały (Łęski i in. 2007) a także udało nam się rozłożyć zrekonstruowane źródła na zlokalizowane przestrzennie składowe odpowiadające funkcjonalnie różnym populacjom komórek (Łęski i in. 2010a). Główną motywacją do budowy proponowanego modelu jest fakt, że niektóre założenia naszych metod, hipotezy badawcze i interpretacja wyników mogą być zweryfikowane wyłącznie w oparciu o realistycznie modelowane potencjały polowe. Ponieważ uzyskanie równie precyzyjnego mapowania potencjałów polowych we wzgórzu zwierzęcia czuwającego nie jest obecnie możliwe, opracowany przez nas model w połączeniu z rejestracjami u zwierzęcia uśpionego, pomogą nam w analizie i interpretacji rejestracji ze zwierząt czuwających wykonanych na znacznie mniejszej liczbie punktów pomiarowych.

Do najważniejszych wyników, które mamy nadzieję uzyskać w ramach planowanego projektu, zaliczamy:

- zbadanie własności zewnątrzkomórkowego pola elektrycznego generowanego przez modele o różnej złożoności morfologicznej i biofizycznej komórek interesujących nas jąder wzgórza i kory czuciowej. Uzyskane wyniki pozwolą na oszacowanie niezbędnej złożoności modelu sieci do generacji potencjałów polowych z żadaną precyzją;
- przystosowanie największego publicznie dostępnego modelu pętli korowo-wzgórzowej (Traub et al. 2005) do symulacji potencjałów polowych we wzgórzu i korze szczura. Będzie to wymagało dostrojenia modelu do specyficznych własności układu czuciowego szczura oraz uwzględnienia informacji uzyskanych w powyższych symulacjach pojedynczych komórek;

- uzyskanie jak największego realizmu modelowanych potencjałów polowych mierzonego podobieństwem do rejestracji w trójwymiarowym mapowaniu wzgórza podczas przetwarzania informacji czuciowej (Łęski i in., 2007, Łęski i in. 2009a);
- po uzyskaniu wiarygodnego modelu planujemy testy stosowanych przez nas metod analizy danych, w szczególności różnych klasyfikatorów stanów behawioralnych zwierzęcia na podstawie potencjałów wywołanych, dających niekiedy sprzeczne wyniki (Wróbel i in. 1998, Wypych i in. 2003, Kublik 2004, Jakuczun i in. 2005), oraz rozkładów potencjałów polowych na fizjologicznie istotne składowe (Musiał i in. 1998, Kublik i in. 2001, Łęski i in. 2009a).

4. Metodyka badań.

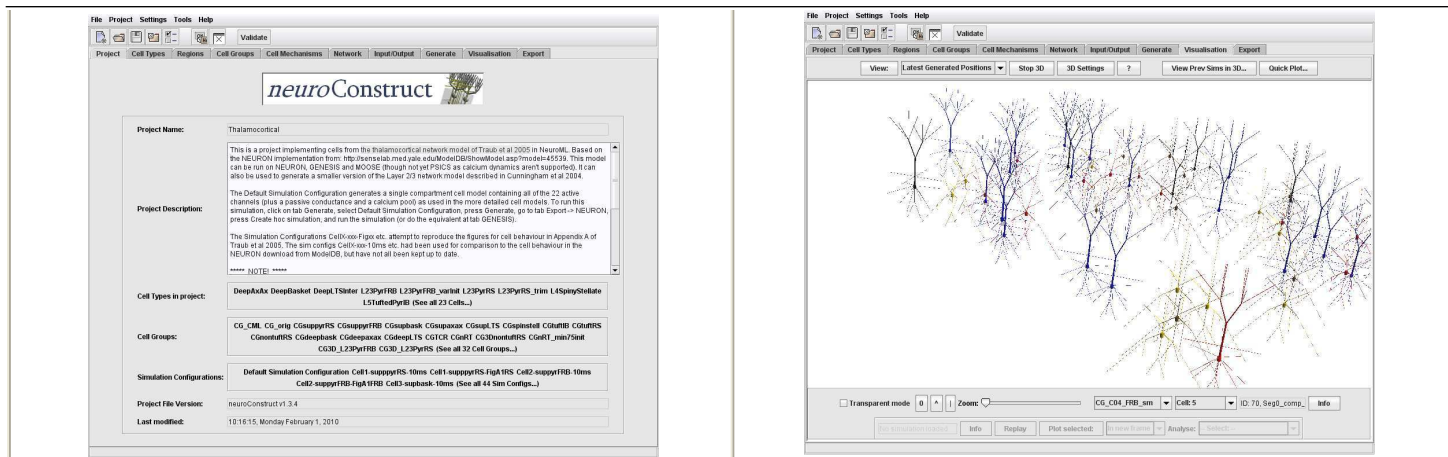
(co stanowi podstawę naukowego warsztatu i jak zamierza się rozwiązać postawiony problem, na czym będzie polegać analiza i opracowanie wyników badań, jakie urządzenia - aparatura zostaną wykorzystane w badaniach, czy jednostka naukowa ma do nich bezpośredni dostęp)

Budowa realistycznego modelu wielkoskalowego, uwzględniającego morfologie komórkowe i realistycznie przyjęte rozkłady aktywnych kanałów jonowych jest dużym wyzwaniem. Samo zebranie informacji i prace programistyczne, przy konstrukcji modeli od podstaw należy liczyć na wiele miesięcy jeżeli nie lat. Jednak intensywny rozwój neuroinformatyki w ostatnich latach pozwala dzisiaj na istotne skrócenie takich projektów dzięki dostępności wielu modeli i częściowych informacji o komórkach w publicznych bazach danych. Uważamy, że wykorzystując te źródła jesteśmy w stanie wykonać proponowany projekt w przyjętych ramach czasowych.

Naszym głównym narzędziem do symulacji będzie darmowy i otwarty pakiet NEURON (Hines i Carnevale 2006). Do jego głównych zalet należą dostępność dużej liczby modeli w bazie ModelDB (<http://senselab.med.yale.edu/modeldb/>) oraz dostępność wersji na wielu platformach, w szczególności wersji równoległej wykorzystującej wielowątkowość i wieloprocesorowość, dzięki czemu będziemy mogli uruchamiać nasze docelowe symulacje na klastrach obliczeniowych w naszym Instytucie oraz w ICM, do których uzyskaliśmy dostęp w ramach grantu obliczeniowego ICM. W programie NEURON będziemy prowadzić zarówno symulacje pojedynczych komórek jak i sieci. W ramach tego projektu nie planujemy pozyskiwania nowego materiału doświadczalnego, wszystkie informacje niezbędne do przygotowania modelu będą uzyskiwane z publicznie dostępnych baz danych i z literatury. W szczególności, na przykład, morfologie komórek wzgórzowych i korowych będą pozyskane z baz danych ModelDB, <http://neuromorpho.org/>. Informacje o rozkładzie i kinetyce kanałów jonowych a także o połączeniach będą pozyskane z baz danych SENSELAB (<http://senselab.med.yale.edu/>) oraz z literatury.

Nasze główne cele w **pierwszym zadaniu badawczym** to zbadanie własności lokalnych potencjałów polowych i szerzej, zewnątrzkomórkowej aktywności elektrycznej, generowanej przez komórki wzgórzowe. Jako punkt wyjścia wykorzystamy modele neuronów o morfologiach zrekonstruowanych na podstawie analizy skrawków oraz o różnych rozkładach aktywnych kanałów jonowych w drzewie dendrytycznym i przy symulowanych różnych rodzajach wejścia. Niezbędne informacje uzyskamy z otwartych baz danych i literatury. Interesuje nas przede wszystkim znalezienie składowych potencjału, które pozostają mierzalne po uśrednieniu pola generowanego przez populację komórek danego typu rozmieszczoną losowo w danej strukturze. Następnie będziemy dążyć do redukcji badanych modeli w taki sposób, żeby minimalnie zniekształcić średnie pole zewnątrzkomórkowe, a przy tym maksymalnie zmniejszyć liczbę przedziałów, co będzie kluczowe w późniejszych symulacjach sieciowych.

Modelem wyjściowym do budowy naszego modelu pętli wzgórzowo-korowo-wzgórzowej (**punkt drugi harmonogramu**) będzie model Trauba i wsp. (2005). Głównym celem twórców tego modelu było badanie aktywności komórkowej w sieci, w szczególności oscylacji gamma i beta, natomiast brakuje tam informacji o strukturze przestrzennej komórek niezbędnej do generacji LFP i ich przybliżonym rozmieszczeniu w mózgu. W ramach drugiego zadania badawczego planujemy uwzględnić te informacje w modelu. Technicznie modyfikacje modelu Trauba planujemy wykonać w programie Neuroconstruct. Program Neuroconstruct jest narzędziem wizualizacyjnym do konstrukcji i edycji modeli układu nerwowego implementującym standard opisu modeli NeuroML. W ramach projektu Neuroconstruct/NeuroML model Trauba jest przekładany na NeuroML gdzie część wymienionych przez nas braków jest uzupełniana. Dzięki uprzejmości Pdraiga Gleesona uzyskaliśmy do niego dostęp przed publikacją, (Gleeson et al., 2010, zgłoszony do druku). Po uzupełnieniu brakującej informacji przestrzennej w modelu zbadamy precyzję odtworzenia LFP uzupełniając model o dodatkowe typy komórek, które uznamy za niezbędne, a morfologie komórek już przyjętych w modelu będą uproszczone lub rozbudowane zgodnie z wynikami analizy z pierwszego punktu harmonogramu. Punktem odniesienia będą dane LFP uzyskane w już wykonanych doświadczeniach w naszej pracowni (Łęski i wsp. 2007, Łęski i wsp. 2010a).



Rys. 2 NeuroConstruct - edytor modeli i frontend do symulacji. A) Ekran powitalny po załadowaniu modelu Trauba. B) wizualizacja zredukowanej konfiguracji z artykułu Cunningham et al. 2004 (fragment korowy modelu).

Podczas gdy symulacje komórek i sieci będą wykonywane w NEURONie, wyznaczanie potencjałów zewnątrzkomórkowych i analiza pola generowanego przez symulowane komórki będzie realizowane w pakietach MATLAB i/lub Python. W ModelDB umieszczono zestaw narzędzi EAPS napisany w MATLABie do wyznaczania i wizualizacji zewnątrzkomórkowego pola elektrycznego opracowany przez Carla Golda z pracowni Christofa Kocha. Nasi współpracownicy z Norwegii, Henrik Linden, Klas Pettersen i Gaute Einevoll, pracują nad podobnym pakietem w Pythonie, LFPy. W zależności od potrzeb i rozwoju projektu będziemy korzystali z jednego lub obu tych pakietów odpowiednio rozszerzając ich możliwości.

Działanie modelu ma polegać na generowaniu szeregów czasowych, imitujących dane doświadczalne. Jakość modelu weryfikować będziemy porównując dane symulowane z rzeczywistymi zapisami LFP i EP, będziemy także porównywać symulowaną gęstość źródłową prądu ze zrekonstruowaną na podstawie danych doświadczalnych, szukając zarówno bezpośrednich korelacji jak i analizując składowe sygnały (Łęski i wsp. 2007, Łęski i wsp. 2010a). Analiza danych modelowych, a także testy metod analizy danych, które planujemy przeprowadzać przy użyciu naszego modelu w ramach **trzeciego zadania badawczego**, będą wykonywane w pakiecie MATLAB oraz w języku Python. Wszystkie wspomniane narzędzia programistyczne są dostępne w Instytucie, wszystkie z wyjątkiem pakietu MATLAB są darmowe. W celu realizacji projektu zatrudnimy jednego doktoranta w pełnym wymiarze godzin. Jego udział w projekcie przewidujemy na 40%. Mamy dodatkowe środki i deklaracje wsparcia Instytutu Nenckiego gwarantujące jego zatrudnienie od października 2010 do uzyskania przez niego doktoratu, co nastąpi niezależnie od uzyskania finansowania tego wniosku. Rozwój metod analizy LFP i rekonstrukcji CSD na podstawie wieloelektrodowych nagrań LFP są prowadzone i będą kontynuowane przez DW, SŁ, EK oraz innego doktoranta już pracującego w naszym zespole. Ponieważ nasza pracownia jest jedną z nielicznych na świecie, jeżeli nie jedyną, w której wykonano obszerne mapowanie LFP we wzgórzu szczura, proponowany projekt w naturalny sposób rozszerza i uzupełnia nasze dotychczasowe badania.

Ponieważ obliczenia pola zewnątrzkomórkowego są znacznie bardziej kosztowne obliczeniowo niż sama symulacja układu, bo poza symulacją aktywności iglic należy monitorować wszystkie prądy błonowe oraz wyliczać ich wkłady do potencjału w wielu punktach pomiarowych w przestrzeni, docelowe symulacje będziemy musieli przeprowadzać na klastrach obliczeniowych. Dlatego wnioskujemy o finansowanie zwiększenia mocy obliczeniowej naszego klastra. Ponieważ wyniki obliczeń pola zewnątrzkomórkowego w czasie dla dużych symulacji są rzędu gigabajtów, podobnie jak wyniki objętościowej analizy CSD w czasie w dużej rozdzielczości, wnioskujemy o macierz dyskową do przechowywania danych.

5. Wymierny, udokumentowany efekt podjętego problemu.

(zakładany sposób przekazu i upowszechnienia wyników - publikacje naukowe oraz referaty na konferencjach w Polsce i za granicą, monografie naukowe, rozprawy doktorskie i habilitacyjne, nowe metody i urządzenia badawcze)

Otrzymane wyniki będą publikowane w międzynarodowych czasopismach naukowych, prezentowane na konferencjach naukowych oraz na seminariach w instytucjach naukowych w kraju i za granicą. Główna część pracy wykonanej w ramach tego projektu będzie podstawą rozprawy doktorskiej doktoranta, którego zatrudnimy z innych środków i który będzie głównym wykonawcą modeli i symulacji pod opieką kierownika projektu.

Opracowane przez nas modele komórek i sieci, a także rozszerzenia narzędzi i nowe pakiety do wyznaczania LFP, wizualizacji i analizy danych, będą umieszczane w publicznych bazach danych, m.in. ModelDB, <http://software.incf.org/> oraz na portalu <http://www.neuroinf.pl>.

6. Wykaz najważniejszej literatury dotyczącej problematyki wniosku. (maksimum 25 pozycji)

- Bédard, C.; Kröger, H. & Destexhe, A. (2006), 'Model of low-pass filtering of local field potentials in brain tissue.', *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys* **73**(5 Pt 1), 051911.
- Bédard, C.; Kröger, H. & Destexhe, A. (2004), 'Modeling extracellular field potentials and the frequency-filtering properties of extracellular space.', *Biophys J* **86**(3), 1829-1842.
- Carnevale, N. T. & Hines, M. L. (2006), *The NEURON Book*, Cambridge University Press.
- Gold, C.; Henze, D. A. & Koch, C. (2007), 'Using extracellular action potential recordings to constrain compartmental models.', *J Comput Neurosci* **23**(1), 39-58.
- Gold, C.; Henze, D. A.; Koch, C. & Buzsáki, G. (2006), 'On the origin of the extracellular action potential waveform: A modeling study.', *J Neurophysiol* **95**(5), 3113-3128.
- Holt, G. R. & Koch, C. (1999), 'Electrical interactions via the extracellular potential near cell bodies.', *J Comput Neurosci* **6**(2), 169-184.
- Jakuczun, W.; Kublik, E.; Wójcik, D. K. & Wróbel, A. (2005), 'Local classifiers for evoked potentials recorded from behaving rats.', *Acta Neurobiol Exp (Wars)* **65**(4), 425-434.
- Kublik, E. (2004), 'Contextual impact on sensory processing at the barrel cortex of awake rat.', *Acta Neurobiol Exp (Wars)* **64**(2), 229-238.
- Kublik, E.; Świejkowski, D. A. & Wróbel, A. (2003), 'Cortical contribution to sensory volleys recorded at thalamic nuclei of lemniscal and paralemniscal pathways.', *Acta Neurobiol Exp (Wars)* **63**(4), 377-382.
- Lorente de No, R. (1947), 'Action potential of the motoneurons of the hypoglossus nucleus', *J. Cell. Comp. Physiol.* **29**, 207-287.
- Łęski, S.; Wójcik, D. K.; Tereszczuk, J.; Świejkowski, D. A.; Kublik, E. & Wróbel, A. (2007), 'Inverse current-source density method in 3D: reconstruction fidelity, boundary effects, and influence of distant sources.', *Neuroinformatics* **5**(4), 207-222.
- Łęski, S.; Kublik, E.; Świejkowski, D. A.; Wróbel, A. & Wójcik, D. K. (2010a), 'Extracting meaningful components of neural dynamics with ICA and iCSD', *J Comput Neurosci*, doi:10.1007/s10827-009-0203-1
- Łęski, S.; Pettersen, K. H.; Tunstall, B.; Einevoll, G. T.; Gigg, J. & Wójcik, D. K. (2010b), 'Inverse Current Source Density in two dimensions: Inferring neural activation from multielectrode recordings', *Neuroinformatics* (w recenzji)
- Makarova, J.; Gómez-Galán, M. & Herreras, O. (2008), 'Variations in tissue resistivity and in the extension of activated neuron domains shape the voltage signal during spreading depression in the CA1 in vivo.', *Eur J Neurosci* **27**(2), 444-456.
- Musiał, P.; Kublik, E. & Wróbel, A. (1998), 'Spontaneous variability reveals principal components in cortical evoked potentials.', *Neuroreport* **9**(11), 2627-2631.
- Pettersen, K. H. & Einevoll, G. T. (2008), 'Amplitude variability and extracellular low-pass filtering of neuronal spikes.', *Biophys J* **94**(3), 784-802.
- Pettersen, K. H.; Hagen, E. & Einevoll, G. T. (2008), 'Estimation of population firing rates and current source densities from laminar electrode recordings.', *J Comput Neurosci* **24**(3), 291-313.
- Protopapas, A. D.; Vanier, M. & Bower, J. M. (1998), *Simulating large networks of neurons*, in Christof Koch & Idan Segev, ed., 'Methods in neural modeling', MIT Press, .
- Rall, W. (1962), 'Electrophysiology of a dendritic neuron model.', *Biophys J* **2**(2 Pt 2), 145-167.
- Rall, W. & Shepherd, G. M. (1968), 'Theoretical reconstruction of field potentials and dendrodendritic synaptic interactions in olfactory bulb.', *J Neurophysiol* **31**(6), 884-915.
- Traub, R. D.; i wsp. (2005), 'Single-column thalamocortical network model exhibiting gamma oscillations, sleep spindles, and epileptogenic bursts.', *J Neurophysiol* **93**(4), 2194-2232.
- Wójcik, D. K.; Mochol, G.; Jakuczun, W.; Wypych, M. & Waleszczyk, W. J. (2009), 'Direct estimation of inhomogeneous markov interval models of spike trains.', *Neural Comput* **21**(8), 2105-2113.
- Wójcik, D. K. & Łęski, S. (2010), 'Current source density reconstruction from incomplete data', *Neural Computation* **22**(1), 48-60
- Wróbel, A.; Kublik, E. & Musiał, P. (1998), 'Gating of the sensory activity within barrel cortex of the awake rat.', *Exp Brain Res* **123**(1-2), 117-123.
- Wypych, M.; Kublik, E.; Wojdyło, P. & Wróbel, A. (2003), 'Sorting functional classes of evoked potentials by wavelets.', *Neuroinformatics* **1**(2), 193-202.