KOSMOS
PROBLEMY NAUK BIOLOGICZNYCH

Tom 64 2015
Numer 2 (307)
Strony 197–202

Polskie Towarzystwo Przyrodników im. Kopernika

RAFAŁ CZAJKOWSKI

Pracownia Modeli Zwierzęcych
Centrum Neurobiologii
Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN
Pasteura 3, 02-093 Warszawa
E-mail: r.czajkowski@nencki.gov.pl

NEUROFIZJOLOGICZNE KORELATY PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ — NAGRODA NOBLA Z FIZJOLOGII LUB MEDYCYNY 2014

WSTĘP

Formowanie, przetwarzanie i używanie pamięci przestrzennej jest jedną z najistotniejszych funkcji centralnego układu nerwowego. Fenomen ten jest jednocześnie jednym z najciekawszych zagadnień badawczych w obszarze nauk biologicznych. Znaczące postępy w badaniach nad tym zjawiskiem dokonały się w drugiej połowie XX w. oraz na początku bieżącego stulecia. Zaowocowało to przyznaniem w 2014 r. nagrody Nobla w dziedzinie fizjologii lub medycyny Johnowi O'Keefe, oraz May-Britt i Edvardovi Moser — trojgu naukowcom, którzy w odstępie niemal 40 lat dokonali dwóch fundamentalnych odkryć rzucających światło na anatomiczne i fizjologiczne podstawy pamięci przestrzennej.

KOMÓRKI MIEJSCA

Przeprowadzone przez E. Tolmana w połowie XX w. badania behawioralne sugerowały, że zdolność do poruszania się w skomplikowanej przestrzeni nie opiera się na formowaniu łańcucha prostych odruchów, jak twierdzili wówczas behawioryści. Sposób rozwiązywania przez zwierzęta doświadczalne stosunkowo złożonych problemów przestrzennych sugerował, że w ich mózgu istnieje reprezentacja zewnętrznego środowiska, z której mogą odczytywać informację niczym z mapy. Ta hipotetyczna koncepcja nazwała została „mapą kognitywną" (TOLMAN 1948). Zarówno jej umiejscowienie w mózgu, jak i sposób powstawania były jednak wówczas zagadką. Pod koniec lat 50. wykazano, że regionem mózgu odpowiedzialnym za formowanie tego typu pamięci jest niewielki obszar płata skroniowego, zwany hipokampem. Hipotezę tę wysunięto na podstawie obserwacji przypadku neurologicznego pacjenta znanego pod inicjałami H. M. W wyniku resekcji hipokampa (w celu usunięcia ogniska epilepsji) nastąpiła u niego całkowita utrata zdolności tworzenia całego szeregu form pamięci, w tym pamięci przestrzennej (MILNER 2005). Dalszych dowodów na rolę tej struktury dostarczyły badania elektrofizjologiczne w modelu szczurzym przeprowadzone przez O'Keefe. Rejestracje aktywności pojedynczych neuronów w grzbietowej części hipokampa u swobodnie poruszających się zwierząt ujawniły zdumiewającą właściwość tych komórek. Podstawowa częstotliwość generowania potencjałów czynnościowych była w każdym z neuronów niska. Jednak, gdy zwierzę wchodziło w ściśle określony, niewielki fragment obszaru doświadczalnego, częstotliwość wzrastała gwałtownie, bez względu na kierunek i prędkość poruszania. Po wyjściu z pola miejsca (ang. place fields), jak nazwano regiony specyficznej aktywności, neuron miejsca (ang. place cell) stawał się ponownie nieaktywny (O'KEEFE i DOSTROVSKY 1971).

Każdy z rejestrowanych neuronów posiadał odrębne pole miejsca, zatem nałożenie aktywności całej populacji tworzyło swoistą mapę, dokładnie taką, jaką przewidział Tolman ponad dwadzieścia lat wcześniej (O'KEEFE i NADEL 1978). Co istotne, O'Keefe wykazał, że owa specyficzna aktywność w polu miejsca nie była jedynie wynikiem prostej stymulacji sensorycznej (np. wzrokowej), ale zależała od całościowej, wielowymiarowej percepcji zwierzęcia.

W niezmienionym środowisku pola miejsca wykazują dużą stabilność i mogą być wiernie odtwarzane w wielu kolejnych sesjach. Wprowadzenie niewielkich rearanżacji w układzie przestrzennym powoduje jedynie zmiany maksymalnej częstotliwości osiąganej przez niektóre neurony miejsca, bez zaburzenia mapy jako całości. Zjawisko to nosi nazwę remapowania częstotliwości (ang. rate remapping). Przeniesienie zwierzęcia do innego pomieszczenia powoduje z kolei powstanie całkiem nowego układu pól miejsca, w którym zależności przestrzenne pomiędzy neuronami miejsca odtworzone są zupełnie losowo. W tym przypadku mamy do czynienia z remapowaniem całkowitym (ang. global remapping). Co istotne, powrót do wcześniejszego środowiska skutkował pełnym przywróceniem wcześniejszego układu pól miejsca. To sugerowało, że system neuronów miejsca może stanowić neurofizjologiczny substrat pamięci przestrzennej (COLGIN i współaut. 2008).

ROLA HIPOKAMPA W PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ

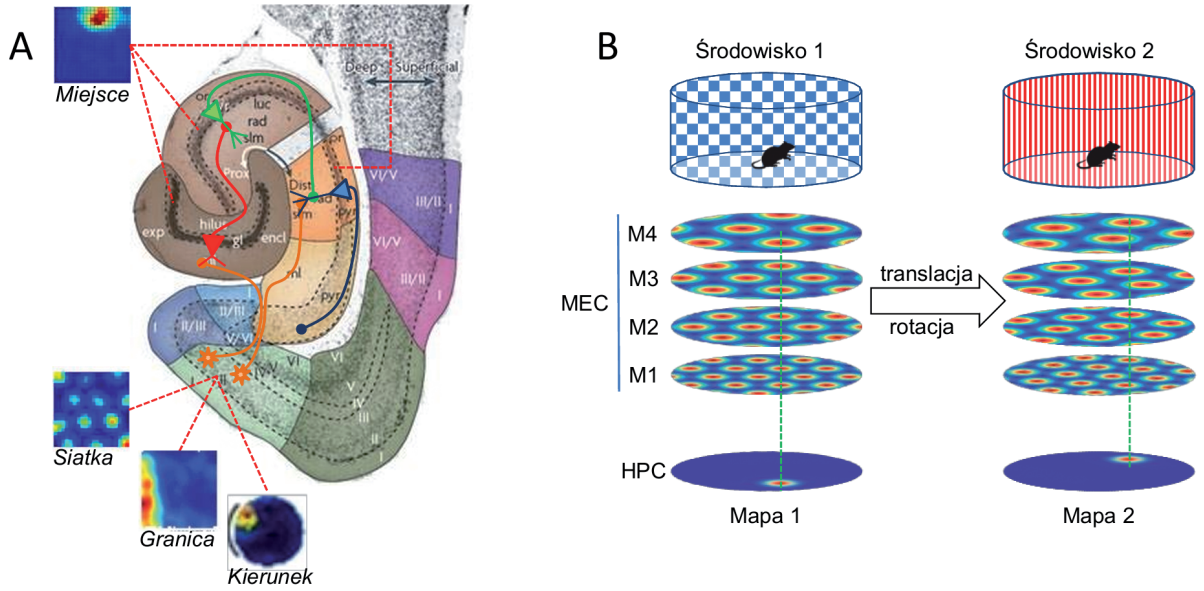
Pierwsze przyżyciowe rejestracje komórek miejsca pochodziły z obszaru hipokampa określanego jako pole CA1. Zanim jednak informacja przestrzenna dociera do tego rejonu, przechodzi kolejno przed dwie inne podjednostki hipokampa: zakręt zębaty (ang. dentate gyrus, DG) oraz pole CA3 (Ryc. 1A). Wydawało się zatem, że specyficzność komórek miejsca w CA1 zależna jest od aktywności neuronów właśnie w DG i CA3. Rejestracje przeprowadzone w tych dwóch rejonach wykazały jednak, że również tam znajdują się w pełni funkcjonalne neurony miejsca, zatem formowanie specyficzności tych komórek, musiało zachodzić jeszcze zanim informacja dotarła do hipokampa. Dlaczego zatem gotowa informacja przestrzenna musi przejść aż przez trzy połączenia synaptyczne? Każdy z regionów hipokampa charakteryzuje się odmienną budową anatomiczną oraz cechami fizjologicznymi, które determinują jego funkcję. Całość tworzy unikatowy system kodowania, obróbki i odtwarzania złożonej, wielowątkowej informacji przestrzennej. Przetwarzanie informacji w zakręcie zębatym polega na jej szybkiej ortogonalizacji, czyli takim zakodowaniu każdego z zapamiętywanych kontekstów przestrzennych, aby nie nastąpiło ich pokrywanie i wymieszanie (TREVES i współaut. 2008). Sprzyjają temu liczne równoległe włókna (tzw. włókna mszyste, ang. mossy fibers), niewielka liczba połączeń bocznych oraz specyficzne, bardzo silne synapsy na neuronach pola CA3. Ponadto, w warstwie podziarnistej (znajdującej się nieco poniżej gęsto upakowanych ciał komórkowych) znajdują się komórki progenitorowe, które dzielą się, a następnie sukcesywnie zasilają populację dojrzałych neuronów (EHNINGER i KEMPERMANN 2008). Co istotne, nowo wygenerowane neurony preferencyjnie włączają się w kodowanie bodźców pojawiających się w okresie ich integracji do obwodu. W ten właśnie sposób nadają zapisywanej informacji unikatowy charakter i umożliwiają rozróżnianie wzorców (ang. pattern separation) podczas odczytywania pamięci (FRANKLAND i współaut. 2013). Nieco inaczej wygląda przetwarzanie informacji w polu CA3. Podobnie jak w zakręcie zębatym, w czasie kodowania danego wspomnienia aktywowana jest w tej strukturze pewna populacja neuronów. Są to komórki postsynaptyczne dla aktywnej populacji z DG, pobudzone poprzez włókna mszyste. W odróżnieniu od poprzedniej struktury, komórki nerwowe CA3 są jednak wzajemnie połączone szeregiem synaps pobudzających. W trakcie formowania danego śladu pamięci synapsy pomiędzy aktywnymi neuronami ulegają wzmocnieniu. W wyniku tego procesu potencjał czynnościowy wygenerowany podczas odtwarzania śladu pamięci w jednym z neuronów jest w stanie przenieść się na inne, połączone synaptycznie komórki. To oznacza, że nawet częściowy bodziec z zakrętu zębatego może aktywować pełną reprezentację neuronalną w CA3 (GUZOWSKI i współaut. 2004). Proces ten nazywany jest dopełnianiem wzorca (ang. pattern completion).

Ostatni etap przetwarzania informacji w hipokampie ma miejsce w polu CA1. Struk-

tura ta otrzymuje projekcje z CA3, ale także spoza hipokampa, z niemal tego samego źródła co zakręt zębaty. To oznacza, że informacja przechowywana i przetwarzana w połączeniach DG-CA3 porównywana jest tutaj z „surową", „nieprzetworzoną" rzeczywistością. Jeżeli oba bodźce się pokrywają, oznacza to, że zwierzę zetknęło się ze znajomym kontekstem, a hipokamp może przywołać i wykorzystać dodatkowe wspomnienia. Jeżeli zaś sygnały są różne, system zakoduje nowy kontekst. Dokładne poznanie mechanizmów rządzących tym procesem (w szczególności synchronizacja pomiędzy kodowaniem i odtwarzaniem) jest ciągle wyzwaniem dla badaczy, niemniej jednak pewne obserwacje potwierdzają przedstawiony schemat działania hipokampa. Jednym z najbardziej przekonujących jest eksperyment, w którym przecięto chirurgicznie połączenie synaptyczne pomiędzy CA3 i CA1. Szczury z tak uszkodzonym hipokampem były w stanie normalnie poruszać się i wykorzystywać wskazówki przestrzenne. Możliwe też było zarejestrowanie komórek miejsca w polu CA1. Jednak zgodnie z przewidywaniami, u zwierząt tych niemożliwe było odtworzenie informacji nabytej podczas wcześniejszych sesji. Było to spowodowane niemożnością przywołania śladu pamięci z DG/CA3 (Brun i współaut. 2002).

KOMÓRKI SIATKI

Powyższy eksperyment był przełomowy nie tylko dlatego, że dostarczył dowodów na rolę poszczególnych podregionów hipokampa w formowaniu pamięci przestrzennej. Udowodnił on ostatecznie, że specyficzność komórek miejsca ma swoje źródło poza tą strukturą. Źródłem głównej projekcji do hipokampa (tzw. drogi przeszywającej, ang. perforant pathway) jest niewielki obszar kory leżący w płacie skroniowym, zwany korą śródwęchową (ang. entorhinal cortex, EC). Pierwsze próby przyżyciowej rejestracji aktywności neuronów w tej strukturze przyniosły obiecujące, aczkolwiek niejednoznaczne wyniki. Pola miejsc były liczne i nieregularnie rozłożone. Bardziej szczegółowe badania doprowadziły jednak do zdumiewającego odkrycia. Podczas eksploracji w odpowiednio dużym pomieszczeniu, pola o zwiększonej aktywności układały się w niezwykle regularną, heksagonalną sieć, dokładnie pokrywającą swym zasięgiem cały dostępny zwierzęciu obszar (Hafting i współaut. 2005). Poszczególne komórki siatki (ang. grid cells) różniły się fazą, a więc pola ich szczytowej aktywności przesunięte były względem siebie, pokrywając cały obszar eksploracji. Regularność wzoru sugerowała, że w korze śródwęchowej funkcjonuje system odmierzania przestrzeni w sposób ciągły, zależny głównie od właściwości fizjologicznych sieci neuronalnej kory śródwęchowej. Jednocześnie fakt, iż w trakcie wielokrotnej eksploracji wzór nie ulegał „rozmyciu" w wyniku nakładania się drobnych błędów sugerował, że okresowo następuje jego aktualizacja w oparciu o wskazówki ze świata zewnętrznego. Wzór siatki był odtwarzany po przeniesieniu w nowe środowisko, jednak (podobnie jak pola miejsca w hipokampie) był przywracany przy powrocie, sugerując istnienie mechanizmu pamięci (Moser i współaut. 2008). Bazując na wczesnych obserwacjach stworzono niezwykle elegancki, teoretyczny model funkcjonowania wewnętrznego mikroobwodu generującego pola siatki. Przewidywał on, że, niczym w „meksykańskiej fali" inicjowanej przez kibiców na trybunach piłkarskich, każdy z neuronów przekazuje swą aktywność sąsiadowi o nieznacznie przesuniętej fazie, jednocześnie hamując resztę sieci. Po przejściu całego okresu (równego odstępowi pomiędzy węzłami siatki) aktywność wraca do komórki inicjującej. Przekazywanie aktywności według tego mechanizmu nazwane zostało atraktorem pierścieniowym (ang. ring attractor). Niestety, kilkuletnie badania właściwości połączeń pomiędzy komórkami gwiaździstymi (jak nazwano neurony warstwy II kory śródwęchowej wysyłające projekcje do hipokampa) nie wykazały istnienia żadnych lokalnych połączeń wzbudzających. Każda z komórek jedynie hamowała aktywność sąsiadujących neuronów. Okazało się, że również ten sposób oddziaływań może generować atraktor, jednak do jego funkcjonowania konieczny jest stałe pobudzenie z zewnątrz (Roudi i Moser 2014). Wykazano, że taki sygnał pochodzić może z hipokampa, który wysyła projekcje zwrotne do kory śródwęchowej. Po farmakologicznej inaktywacji tego połączenia właściwości komórek siatki zanikały. To ukazuje, jak skomplikowany jest system zależności pomiędzy komórkami



Ryc. 1. Neurofizjologiczne korelaty mapy kognitywnej.

A. Typy komórek o aktywności modulowanej przez informację przestrzenną oraz ich połączenia anatomiczne w hipokampie (HPC) i korze śródwęchowej (MEC). **B**. Uproszczony model powstawania specyficznej aktywności komórek miejsca w wyniku interferencji pomiędzy periodycznymi wzorami aktywności komórek siatki. M1-M4: moduły w korze śródwęchowej.

siatki a systemem komórek miejsca (MOSER i współaut. 2014).

Zmienność właściwości komórek siatki w obrębie kory śródwęchowej była kolejnym obszarem zainteresowań badaczy. Wyniki początkowych rejestracji sugerowały, że sąsiadujące neurony nie różnią się zasadniczo pod względem orientacji oraz rozmiaru siatki, tworząc homogenną populację komórek różniących się jedynie fazą. Jednak dokładniejsze badania z użyciem elektrod penetrujących całą powierzchnię tej struktury wykazały, że odstęp pomiędzy węzłami siatki rośnie w gradiencie grzbietowo-brzusznym. Co interesujące, gradient ten nie jest ciągły, ale ma charakter skokowy. W korze śródwęchowej szczura występują cztery populacje komórek (określone jako moduły) reprezentujące siatki o rosnącej wielkości. Co niezwykłe, w kolejnych modułach następuje zwiększenie rozmiaru siatki o stały współczynnik, wynoszący w przybliżeniu 1,4. Każdy z modułów wydaje się przy tym funkcjonować do pewnego stopnia niezależnie (STENSOLA i współaut. 2012). Ich orientacja jest różna, zaś podczas remapowania (odtwarzania siatki po przeniesieniu do nowego środowiska) wzajemne relacje pomiędzy wektorami ich orientacji ulegają losowemu odtworzeniu.

Obserwacje właściwości komórek siatki niezwykle przybliżyły badaczy do zrozumienia wzajemnych relacji pomiędzy korą śródwęchową a hipokampem. Przede wszystkim przyniosły niezwykłe proste, teoretyczne rozwiązanie problemu powstawania specyficznych neuronów miejsca (Ryc. 1B). Interferencja pomiędzy regularnymi polami siatki o różnej orientacji (należącymi do różnych modułów) skutkuje wygaszeniem jednych obszarów i wzmocnieniem innych, ostatecznie dając nieregularny ale bardziej specyficzny obraz pól miejsca (ROWLAND i MOSER 2014). Remapowanie tworzy nową kombinację modułów, generując całkowicie odmienne pola miejsca (Ryc. 1B). Okazało się ponadto, że komórki siatki nie są jedynym typem neuronów obecnym w korze śródwęchowej o aktywności modulowanej przez informację przestrzenną. Odkryto w tym obszarze neurony granicy (ang. border cells lub boundary cells), które reagują na fizyczne granice środowiska (SOLSTAD i współaut. 2008), a także zarejestrowano komórki reagujące na kierunek głowy (ang. head direction cells), odkryte w latach 80. przez RANCKA (1985). Znaleziono także neurony o cechach mieszanych (SARGOLINI i współaut. 2006). Każdy z tych typów komórek wysyła projekcje do hipokampa, również biorąc udział w formowaniu specyficzności pól miejsca w tej strukturze (Ryc. 1A).

Wczesne badania nad mapą kognitywną w modelu szczurzym prowadzone były głów-

nie przy wykorzystaniu zadań behawioralnych związanych z pamięcią przestrzenną, rozumianą jako zdolność do poznawania nowych terytoriów i nawigacji w ich obrębie. Wyniki obserwacji pacjenta H. M. sugerowały jednak, że u ludzi wielowątkowy ślad neuronalny kodowany w hipokampie odgrywa rolę również w innych formach pamięci, niekoniecznie związanych z nawigacją. Zaburzenia neurologiczne u H. M. dotyczyły głównie wspomnień autobiograficznych, w których zapamiętywane były okoliczności wydarzeń, ludzie biorący w nich udział, a także relacje tych wydarzeń z przeżyciami poprzedzającymi i następującymi. Tego typu formy pamięci są niezwykle trudne do odtworzenia w testach behawioralnych na zwierzętach. Mimo to udało się potwierdzić w modelach zwierzęcych zaangażowanie hipokampa w tworzeniu wspomnień, które można zakwalifikować jako autobiograficzne (SANDERS i współaut. 2003). Wydaje się zatem, że pomimo stosunkowo dużych różnic w stopniu skomplikowania mózgu (a także w zachowaniu) pomiędzy szczurem a człowiekiem, funkcja hipokampa u obu gatunków jest bardzo zbliżona. Potwierdzają to wyniki rejestracji przyżyciowych z regionu hipokampa u pacjentów epileptycznych z elektrodami zaimplantowanymi w celu monitorowania źródeł padaczki. W eksperymentach z wykorzystaniem wirtualnej rzeczywistości udało się w ich mózgach zarejestrować zarówno neurony siatki, jak i miejsca (EKSTROM i współaut. 2003, JACOBS i współaut. 2013).

PODSUMOWANIE

Odkrycie neurobiologicznych korelatów pamięci przestrzennej jest niewątpliwie jednym z największych dokonań neurobiologii w XX i XXI w. Unikatowy sposób kodowania informacji przestrzennej oraz wspomnień epizodycznych wydaje się być oparty na zbliżonym mechanizmie u wszystkich ssaków, wliczając Homo sapiens. O ile jednak rozszyfrowanie tych procesów wydaje się mieć ogromne znaczenie poznawcze w biologii, ich praktyczne aspekty nie są do końca oczywiste. Szereg schorzeń centralnego układu nerwowego wydaje się mieć związek z patologiami w obrębie układu kodującego pamięć przestrzenną. W szczególności w chorobie Alzheimera, degeneracji ulega zarówno kora śródwęchowa, jak i hipokamp. Sugeruje się też związek pewnych zaburzeń w schizofrenii z niewłaściwym funkcjonowaniem funkcji dopełniania wzorca w hipokampie. Z kolei wyniki badań nad zwierzęcymi modelami autyzmu sugerują, że przyczyną niektórych defektów kognitywnych może być nieprawidłowa budowa neuronów w zakręcie zębatym, co uniemożliwia kodowanie złożonych śladów pamięci. Trudno jednak w chwili obecnej spodziewać się szybkiego pojawienia się terapii wykorzystujących wiedzę o funkcjonowaniu tego systemu. Pomimo to, dalsze badania nad mechanizmami kodowania pamięci przestrzennej będą z pewnością jednym z najciekawszych wyzwań neurobiologii w XXI w.

NEUROFIZJOLOGICZNE KORELATY PAMIĘCI PRZESTRZENNEJ — NAGRODA NOBLA Z FIZJOLOGII LUB MEDYCYNY 2014

Streszczenie

Zdolność do rozpoznawania i zapamiętywania parametrów środowiska zewnętrznego oraz umiejętność wykorzystywania tej wiedzy stanowią niezwykle przydatny zestaw cech adaptacyjnych u zwierząt. Funkcja ta określana jest jako pamięć przestrzenna. Jej rozwój związany jest z ewolucyjnym wzrostem skomplikowania anatomicznego i funkcjonalnego mózgu i wykształceniem nowych struktur odpowiedzialnych za specyficzne aspekty pamięci. U ssaków centralną strukturą systemu odpowiedzialnego za pamięć przestrzenną jest hipokamp. Odpowiada on za indeksowanie i przywoływanie elementów, które formują spójną, trójwymiarową reprezentację przestrzenną (mapę kognitywną). Zarządza także procesami znajdowania części wspólnych pomiędzy podobnymi kontekstami lub też ich rozróżniania. W hipokampie znajdują się komórki miejsca: neurony generujące potencjały czynnościowe w specyficznych lokalizacjach. Kora środwęchowa stanowi główne źródło projekcji do tej struktury. Odbiera informację od innych obszarów i kieruje ją do hipokampa. W jej przyśrodkowej części znajdują się trzy rodzaje komórek o aktywności modulowanej przez informację przestrzenną. Komórki siatki aktywowane są w węzłach równomiernej heksagonalnej siatki pokrywającej całą dostępną przestrzeń. Neurony granicy reagują na fizyczne przeszkody, zaś komórki kierunku głowy rejestrują zmiany pozycji głowy zwierzęcia. Wspólnie te cztery rodzaje komórek modulowanych przestrzennie tworzą neurofizjologiczne podstawy pamięci przestrzennej u wszystkich ssaków. Ten układ jest również odpowiedzialny za skomplikowane formy pamięci epizodycznej u człowieka.

NEUROPHYSIOLOGICAL CORRELATES OF SPATIAL MEMORY — 2014 NOBEL PRIZE IN PHYSIOLOGY OR MEDICINE

Summary

The ability to recognize and remember the features of external environment and to utilize this knowledge is one of the most fascinating adaptive features in the animal kingdom. This phenomenon is commonly referred to as spatial memory. The development of such capability is fueled by evolutionary progress in the complexity of brain structure and function. This includes the emergence of specialized brain structures responsible for all aspects of spatial memory. In mammals the central structure involved in spatial memory is the hippocampus. This structure is believed to be responsible for indexing and retrieval of memory traces that form a coherent three dimensional spatial representation (cognitive map). It also orchestrates processes such as differentiating or finding common features between similar yet distinct contexts. Hippocampus harbors the place cells: neurons that respond to a particular location in the environment by firing action potentials. The entorhinal cortex is anatomically positioned as a gateway to the hippocampal formation. It gathers information from other brain areas and feeds it to hippocampus. In the medial part of entorhinal cortex several types of spatially modulated neurons can be found. The grid cells fire at the nodes of a hexagonal pattern as the animal traverses the environment, creating a lattice that can serve as metric for the generation of place fields. Border cells react to the physical boundaries of the environment, firing at the edge of impassable walls. The head direction cells react to the changes in the head position, firing preferentially at a specific horizontal angle. Together, the interactions within elements of this system form the neurophysiological foundation for spatial memory in all mammals. They are also responsible for complex episodic memory in humans

LITERATURA

BRUN V. H., OTNASS M. K., MOLDEN S., STEFFENACH H. A., WITTER M. P., MOSER M. B., MOSER E. I., 2002. *Place cells and place recognition maintained by direct entorhinal-hippocampal circuitry.* Science 296, 2243–2246.

COLGIN L. L., MOSER E. I., MOSER M. B., 2008. *Understanding memory through hippocampal remapping.* Trends Neurosci. 31, 469–477.

EHNINGER D., KEMPERMANN G., 2008. *Neurogenesis in the adult hippocampus.* Cell Tissue Res. 331, 243–250.

EKSTROM A. D., KAHANA M. J., CAPLAN J. B., FIELDS T. A., ISHAM E. A., NEWMAN E. L., FRIED I., 2003. *Cellular networks underlying human spatial navigation.* Nature 425, 184–188.

FRANKLAND P. W., KÖHLER S., JOSSELYN S. A., 2013. *Hippocampal neurogenesis and forgetting.* Trends Neurosci. 36, 497–503.

GUZOWSKI J. F., KNIERIM J. J., MOSER E. I., 2004. *Ensemble Dynamics of Hippocampal Regions CA3 and CA1.* Neuron 44, 581–584.

HAFTING T., FYHN M., MOLDEN S., MOSER M. B., MOSER E. I. 2005. *Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex.* Nature 436, 801–806.

JACOBS J., WEIDEMANN C. T., MILLER J. F., SOLWAY A., BURKE J. F., WEI X. X., SUTHANA N., SPERLING M. R., SHARAN A. D., FRIED I., KAHANA M. J., 2013. *Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation.* Nat. Neurosci. 16, 1188–1190.

MILNER B., 2005. *The medial temporal-lobe amnesic syndrome.* Psychiatr. Clin. North. Am. 28, 599–611, 609.

MOSER E. I., KROPFF E., MOSER M. B. 2008. *Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system.* Annu. Rev. Neurosci. 31, 69–89.

MOSER E. I., ROUDI Y., WITTER M. P., KENTROS C., BONHOEFFER T., MOSER M. B., 2014. *Grid cells and cortical representation.* Nat. Rev. Neurosci. 15, 466–481.

O'KEEFE J., DOSTROVSKY J., 1971. *The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat.* Brain Res. 34, 171–175.

O'KEEFE J., NADEL L., 1978. *The hippocampus as a cognitive map.* Clarendon Press, Oxford.

RANCK J. B., 1985. *Head direction cells in the deep cell layer of dorsal presubiculum in freely moving rats.* [W:] *Electrical Activity of the Archicortex.* BUZSAKI G., VANDERWOLF C. H. (red.). Akademiai Kiado, Budapeszt, 217–220.

ROUDI Y., MOSER E. I., 2014. *Grid cells in an inhibitory network.* Nat. Neurosci. 17, 639–641.

ROWLAND D. C., MOSER M. B., 2014. *From cortical modules to memories.* Curr. Opin. Neurobiol. 24, 22–27.

SANDERS M. J., WILTGEN B. J., FANSELOW M. S., 2003. *The place of the hippocampus in fear conditioning.* Eur. J. Pharmacol. 463, 217–223.

SARGOLINI F., FYHN M., HAFTING T., MCNAUGHTON B. L., WITTER M. P., MOSER M. B., MOSER E. I., 2006. *Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex.* Science 312, 758–762.

SOLSTAD T., BOCCARA C. N., KROPFF E., MOSER M. B., MOSER E. I., 2008. *Representation of geometric borders in the entorhinal cortex.* Science 322, 1865–1868.

STENSOLA H., STENSOLA T., SOLSTAD T., FRØLAND K., MOSER M. B., MOSER E. I., 2012. *The entorhinal grid map is discretized.* Nature 492, 72–78.

TOLMAN E. C., 1948. *Cognitive maps in rats and men.* Psychol. Rev. 55, 189–208.

TREVES A., TASHIRO A., WITTER M. E., MOSER E. I., 2008. *What is the mammalian dentate gyrus good for?* Neuroscience 154, 1155–1172.