

# **Az agy mintázatai**

(Patterns of the brain)

**Akadémiai Doktori Értekezés Tézisei**

**Nádasdy Zoltán**

2023

## I. A DOKTORI MŰBEN TÁRGYALT KÉRDÉSKÖR ELŐZMÉNYEI ÉS CÉLKITŰZÉSEI

Kezdjük ott, hogy nem tudjuk mi a neurális kód. De ez még nem tántorított el senkit attól, hogy merjen álmodni és azon gondolkodni miként tudnánk bémult végtagokat mozgásra bírni szándékos agyi irányítás mellett, vagy beszédet produkálni gondolatokból, esetleg visszaadni a vakok látását agyi stimulációval, vagy éppen gondolatokat agyi jelekből kiolvasni, sőt azokat beültetni, vagy csak memóriát stabilizálni. Az ember kísérletező lény és nem feltétlenül kell értenie a rendszer minden részletét ahhoz, hogy céljainak megfelelő irányba terelje működését.

A neurális kód megfejtésére irányuló erőfeszítések kanyargós története valahol Adrian és Zotterman kísérleteivel kezdődik, amelyek demonstrálták, hogy (i) az ingerület minden vagy semmi jellegű, valamint, hogy (ii) az afferens rostokon a szenzoros inger erősségével arányos tüzelési rátával terjed a perifériától a gerincvelőig és onnan az agy szenzoros pályáin keresztül a szenzoros áréakba (Adrian, 1914; Adrian, 1954; Adrian & Zotterman, 1926). Ezzel megalapozták a „tüzelési ráta” hipotézist, amely annak dacára, hogy az utóbbi 20-30 évben számos kritika érte, a leggyümölcsözőbb modellnek bizonyult. A következő mérföldkő McCulloch és Pitts modellje volt (McCulloch & Pitts, 1943), amely feltételezte, hogy a neuronok Boole-algebra-szerű logikai operátorokat implementálnak. Ennek nagy hatása volt a későbbi *konnekcionizmusra*, amelyből a napjainkban kiteljesedő neuron hálózatok (NN) elmélete és gyakorlati alkalmazása kifejlődött.

Melyek is a tüzelési-ráta elmélet problémái? Az első, hogy míg a szigorúan elkülönült párhuzamos pályákon a frekvenciában kódolt üzenet megbízhatóan terjed, azonban amint a pályák között interakció van, a frekvencia specificitása elvész és más kódolási elv kerül előtérbe. Az agykéregbe beérkező szenzoros input a kéreg 4. rétegébe, majd onnan a 2-3 réteg piramis sejtjein hat. Ezek a piramis sejtek koincidencia-detektorok (Abeles, 1982), tehát a tüzelési ráta mellett az egyedi akciós potenciálok ideje is számít. Sőt, elmondhatjuk, hogy az agykérgi piramis sejteken a konvergencia olyan nagyfokú, hogy nem az egyes szinapszisra érkező input frekvenciája, hanem a többeszer szinapszison ható input kombinációja egy szűk időablakon belül az, ami számít. Eszerint tehát nem az axonokon terjedő akciós potenciálok

rátája, hanem azok közötti korrelációk képviselik az információt. Tehát a szimultán aktív neuronok, mint jelzővonás detektorok, asszociációja jelképezi a tárgyakat, mert ezek az asszociációk ragadják meg a tárgyak időben invariáns tulajdonságait. A *“binding by synchrony”* elve, amelyet von der Malsburg fogalmazott meg is ezt az elvet aknázza ki (Bienenstock & Malsburg, 1987). Ezzel egyidőben kialakultak a párhuzamos neuron hálózatokban továbbított akciós potenciálok elemzésének új módszerei. Itt Perkel és Gerstein hozzájárulását kell kiemelni, amellyel először a kereszt-korrelációs módszert kiterjesztették a vélhetően különböző idegsejteken mérhető *“single-unit”* aktivitás elemzésére, majd annak a három neuronra történő általánosítását (joint-peri-stimulus-time-histogram) is elvégezték (Abeles & Goldstein, 1977; Aertsen & Gerstein, 1985).

A számítási módszerek kifejlesztésével egyidőben rohamos fejlődésnek indult a mikroelektródák fejlesztése is. A sztereotród és tetród térhódítása után hamarosan megindult a hajlékony szilikon-alapú mikro-próbák kifejlesztése (az ún. *„Michigan elektródák”*), amely kezdetben 4, de hamarosan több tucat elvezetési ponttal rendelkeztek, amelyeken párhuzamosan több idegsejt (*„single-unit”*) aktivitás volt elvezethető (Buzsáki et al., 1992a; Csicsvari et al., 2003; Gray et al., 1995; McNaughton et al., 1983; Nadasdy et al., 1998; Wise, 2005). Ezek bevezetése újabb számítási módszerek kidolgozását követelték meg (Nadasdy et al., 1998). Az új spike szortírozási módszerekkel nagyobb biztonsággal tudtuk a kisüléseket (*„spike-okat”*) izolálni különböző sejtekről (Csicsvari et al., 2003; Lewicki, 1998; Quiroga et al., 2004). Megnyílt a lehetőség arra, hogy egy kisebb sejtegyüttes különböző sejtjeinek kollektív aktivitását nyomon kövessük. Ehhez azonban ki kellett terjeszteni a fentebb említett keresztkorrelációs módszert nemcsak 3, de annál sokkal több párhuzamosan elvezetett neuronra. Egy ilyen módszert vezettem be PhD tézisemben és az 1999-ben publikált cikkemben (Nadasdy, Hirase, Czurkó, et al., 1999), amely lényegében a Legéndy által korábban kifejlesztett mintázat keresési eljárás kiterjesztése volt több neuronra (Legéndy & Salcman, 1985).

E módszerek birtokában az ezredfordulón elkezdődött a nagyobb sejtcsoportok aktivitásának vizsgálata szabadon mozgó viselkedő állatokon. Először patkány hippocampusban valamint majom motoros kéregben (Nadasdy et al., 1998; Nadasdy, Hirase, Czurko, et al., 1999) és majd kb. 10 évvel később az emberi agykéregben. Annak ellenére, hogy már a 80-as évek elejétől lehetőség nyílt párhuzamos elvezetésekre a szenzoros árékból (Krüger & Bach, 1981), rutinszerű többsejtes elvezetés a szenzoros területekről évekkal lemaradt a mediális temporális

lebeny többsejtes elektrofiziológiai elemzése mögött. Ebben nagy szerepe volt Buzsáki Györgynek, aki a Michigan próbákat az elsők között alkalmazta rutin-szerűen és hozzájárult a szilikon multielektrodák meghonosításához az in vivo elektrofiziológiában (Buzsaki et al., 1992b; Csicsvari et al., 2003; Nádasdy et al., 1998). E technológia kiteljesedésének vagyunk szemtanúi, amikor az egy elektródán lévő kontaktusok száma meghaladja az ezret, mint például a Neuropixelé (Chung et al., 2022; Steinmetz et al., 2018).

Annak ellenére, hogy az elektróda kontaktusok és a szimultán elvezetett neuronok száma két nagyságrendet ugrott 20 év alatt, az adatfeldolgozás és az eredmények elmaradtak a várakozásoktól. Sokan azt remélték, hogy a 90-es évekhez képest exponenciálisan növekvő adatmennyiségből maguktól ki fognak derülni azok a szabályszerűségek, amelyek a neurális kódolás kulcsát képezik. Ez nem történt meg. Ehelyett, az úttörő felfedezések egytől egyig egyedi neuronok alapos megfigyeléséből fakadtak, úgy mint az egyszerű és komplex sejtek a vizuális kéregben, hely sejtek a hippocampusban, fej-irány sejtek a subiculumban, rács sejtek az entorhinális kéregben, fogalom sejtek a parahippokampális temporális lebenyben, perceptuálisan modulált sejtek a mediális-temporális kéregben, populációs vektor sejtek a motoros kéregben (Fries et al., 2001; Hafting et al., 2005; Hubel & Wiesel, 1962; Newsome et al., 1989; O'Keefe & Dostrovsky, 1971; O'Keefe & Recce, 1993a; Quiroga et al., 2005; Taube et al., 1990).

A mesterséges intelligencia területén végbemenő áttörés azonban utolérte az idegtudományt is, mert az óriási adatok feldolgozásához hatékony algoritmusok kellenek. Most megnyílt a lehetőség az olyan megoldásokra, mint a konvolúciós hálózatokkal történő spike-szortírozás, vagy éppen magasszintű korrelációk és invariáns mintázatok felismerése több száz vagy ezer neuron aktivitásából. Érdekes csavar a kognitív tudomány történetében, hogy a neurális hálók elmélete pontosan a megismerés neurális hátterének inspirációjából fogant. Most ezeknek a neurális hálóknak az újabb generációját alkalmazzuk arra, hogy óriási adatbázisokban olyan értelmezhető mintázatokat fedezzenek fel, amelyek birtokában dekódolhatók a különböző kognitív funkciók agyi reprezentációi (Metzger et al., 2023; Tang et al., 2023).

## **II. A DOKTORI MŰBEN TÁRGYALT KÉRDÉSKÖRÖK FORRÁSAI ÉS A FELDOLGOZÁSUK SORÁN HASZNÁLT MÓDSZEREK**

A disszertációmban felölelt cikkek részben elméleti, részben empirikus adatokon alapulnak. Az empirikus adatok mind extracelluláris elektrofiziológiai mérések, amelyek patkányok hippokampuszából, vagy disszociált agykérgi sejtenyészetekből, esetleg emberi intrakraniális entorhinális-kérgi elvezetésekéből származnak. Ezek közös alapelve, hogy a mikroelektrodákat az élő idegszövetbe beültetjük, ahol azok vagy az agykéregben együtt mozognak az idegszövettel ('floating electrode') vagy a koponyához vannak rögzítve. Az extracelluláris elvezetések előnye kettős: egyrészt lehetővé teszi egyszerre több neuron aktivitásának monitorozását. Másrészt, megengedik a szélessávú agyi jelek rögzítését, amelyből ún. helyi potenciálokat (LFP) tudunk kinyerni. Ez utóbbiak jelentősége az, hogy általuk a sejtközötti térben mérhető periodikus feszültség változásból nagyszámú idegsejt oszcillációs aktivitásra tudunk következtetni. Azok koherenciája az egyes áréak között és az akciós potenciálokhoz (spike-okhoz) viszonyítva kritikus lehet az információ átvitelében.

Az akciós potenciálok és LFP viszonya a téziseim központi pillére. A hipotéziseim erre épülnek és disszertációm bemutatja lépésről lépésre miként fonódik össze a kétféle idegi tevékenység, a digitális (akciós potenciálok) és az analóg (lokális mező potenciálok). Cikkeimben demonstrálom, hogy a kettő együttműködése alapfeltétele neuronok közötti kommunikációnak. A kisülések idő eloszlásában kódolt információ ugyanis kizárólag az oszcillációk fázisához viszonyítva értelmezhető.

Ahhoz, hogy az akciós potenciálokban rejlő információt kinyerjük, több technikai újításra volt szükség, például a 'spikeok'<sup>1</sup> szortírozására ('spike-sorting') (Quiroga et al., 2004). Minden extracelluláris elvezetés, amely ún. nyílt-mezőjű citoarchitektúrából származik (Nádasdy et al., 1998), amely lehetővé teszi több neuron aktivitásának egyidejű követését. Ilyenkor azonban minden egyes elektródán több neuron tüzelése is látható és gyakran ugyanaz a neuron több elektródára vetít. Ebben a zajban segít tájékozódni a spike-szortírozás, amelynek eredményeképp rendelkezésünkre áll a neurális kotta, vagyis az, hogy mikor melyik neuron tüzelt. A neurális kottából tudtuk statisztikai módszerekkel extrahálni azokat a mintázatokat, amelyek szignifikánsan gyakrabban fordultak elő, mint az a véletlen előfordulás alapján várható. A statisztikai validációjának elvét, a 'jitteringet' évekkorábban alkalmaztuk, mint az publikálva volt (Hatsopoulos et al., 2003).

---

<sup>1</sup> Az angol "spike" kifejezés az akciós potenciálok extracelluláris elvezetésekben látható nyoma, vagyis egy vélhetőleg beazonosítható neuronról eredő akciós potenciál.

Miután az invariáns spike-mintázatokat ki tudtuk szűrni, az idői transzformációt is könnyű volt megfigyelni. Amikor az ismétlődő mintázatokat csak a kisülések sorrendje alapján definiáltuk (az idői mintázat nélkül), és kerestük a hasonló mintázatok előfordulását, akkor megtaláltuk a lassú hullámú alvásra jellemző sharp-wave ripple-ek közben előforduló időben besűrített változatokat is.

Így viszont továbbra is csak kis számú neuron működését lehetett megfigyelni. A nagyobb neuron populációk vizsgálatához nyújtott segítséget a MEA (magyarul: multi-elektroda rács), amelyet neurális sejttenyészetben több ezer neuron működését követte nyomon. Ezt az adattömeget azonban nem tudtuk spike-szortírozni, mert a fent említett nyílt mező citoarchitektúra feltétel nem teljesült és túl sok neuron jele jelent meg egy-egy csatornán. Ettől azonban még a populációs aktivitás kiválóan értelmezhető, annak ellenére, hogy a neuronok specificitását nem tudtuk biztosítani.

A szövettényészetben nincsenek lokális mező potenciálok sem, ennek ellenére markáns periodikus aktivitást figyeltünk meg (Wagenaar et al., 2006). Ebből egyértelművé vált, hogy neuronok zárt rendszere minden külső behatás és inger nélkül is spontán oszcillációs mintát generál, amely kiterjed a tenyészet szinte minden neuronjára, valamint komplex trajektóriája van. Ez utóbbi az jelenti, hogy a nem pusztán ritmikus kisülésekről van szó, hanem az egymást követő ciklusok eltérő trajektóriákat írnak le, mégis a trajektóriák egy kötött sorrendje után az egész periodikus mintázat újra generálódik. A neuronhálózatoknak tehát van egy belő ciklikus aktivitása, amely, mint egy hullámvasút ugyanazon a pályán megy végig minden egyes körben, de egy körön belül hurkok sorozatán megy át. Mindeközben a neuronok, kicserélődhetnek, de a folyamat mégis precízen megismétlődik és hónapokon keresztül fennmarad.

Ha az ilyen komplex neurális hálózatok külső behatás nélkül ilyen szabályos periodikus aktivitást generálnak, akkor mi lenne, ha ezt a periodikusan megújuló folyamatot tekintenénk időalapnak, amelyhez, mint referenciához képest, minden neurális válasz illeszthető? Ez a kérdés vezetett el a fáziskódolás elméletének kidolgozásához.

Azt, hogy a neuronok az lokális mezőpotenciálok különböző fázisaiban nem azonos valószínűséggel tüzelnek, már korábban is megfigyelték, mint 'fázis precessziót' (O'Keefe &

Recce, 1993b). A jelenséget azonban nem tekintették általános kódolási elvnek, hanem valaminek, ami a hippokampuszban a helysejtek aktivitását összehangolja a lokális theta hullámokkal. Az sem volt biztos, hogy az a rágsálókon kívül egyéb fajknál is megfigyelhető lesz. Azóta azonban sikerült reprodukálni a fázis precessziót egyéb fajokon is, beleértve a főemlősöket, így az embert is. A thétánál van azonban egy sokkal ősbibb és a fajokra vetítve univerzálisabb oszcilláció is, a gamma. 2009-es cikkemben felvettem, mi történne, ha a gamma oszcilláció tekintenénk időalapnak és minden kisülésben tárolt információ a gamma oszcillációhoz viszonyított fázisában fejeződne ki. De milyen információ? Téri, topográfiai információ, amely reprezentálhat téri pozíciót neurális térben, például a retina egy pontját vagy a patkány egy bizonyos bajuszát. Ennek az elvnek a szenzoros előre-csatolt működésre történő kiterjesztése a disszertációban szereplő két a *Frontiers in Neuroscience* folyóiratban megjelent cikkem, amelyben a fáziskódolás elvét általánosítom (Nadasdy, 2009, 2010) (Nadasdy, 2015; Nadasdy & Andersen, 2009).

A fáziskódolás elve azt is jelenti, hogy a neurális folyamatok idő-dimenziója nem azonos a Newtoni idővel, ahogy azt hagyományosan mérjük. Nézőpontot kell váltanunk és a neuronok szempontjából kell leírni az események láncolatát. A neuron szempontjából az esemény ideje nem más, mint a neuron saját membrán-oszcillációjának fázisa az esemény pillanatában. A neuronoknak nincs hozzáférésük a Newtoni időhöz mert nincsenek az agyba beépített precízen szinkronizált órák. Az idő pedig nem dimenziója sem a bejövő ingereknek, sem az arra adott neurális válaszoknak. A változás és a változás sebessége azonban igen és az megragadható a fázissal. Minden idegi folyamat leírható az idő nélkül. Ennek az időtlenségnek a modellezés szempontjából óriási előnye van. Nem kell a folyamatokat, a neuronok interakcióját valós időben szimulálni, mert azok analitikusan is kiszámíthatók. A modellekben nincs zaj, teljesen determinisztikusak. Az állapotok időben előre ugyanúgy számíthatók, mint visszafelé és a jelen állapotból a jövő állapot precízen kiszámítható.

Ha viszont empirikusan át akarunk váltani az időről a fázisra, akkor azonnal egy technikai problémába ütközünk. Hogyan tudjuk mérni a neuronok membrán potenciál oszcillációját az extracelluláris elvezetésekkel? Nos a természet elénk sietett, mert a lokális mező potenciálok (LFP)<sup>2</sup> meghatározó komponense a neuronok és asztróciták együttes membrán rezonanciája (Bellot-Saez et al., 2018), szemben a hagyományos meggyőződéssel, amely a posztszinaptikus

---

<sup>2</sup> Az LFP kifejezés a 'local-field potential' rövidítése.

eredetet helyezi előtérbe, (Logothetis, 2003; Mitzdorf, 1991). Ezzel könnyen elérhető indikátorát kapjuk a membrán oszcillációknak.

De miként bizonyítható a fázis kódolás kísérletekkel? Ha elfogadjuk, hogy az LFP elég hűen tükrözi a membrán oszcillációkat, akkor egy kiváló indikátorát kapjuk az átlag membrán oszcillációknak. Ezt aknáztuk ki elektrofiziológiai kísérleteinkkel. A fáziskódolás általánosítása szerint a fázis nem inger minőséget kódol (szín, szag, hang frekvencia), hanem egy pozíciót kódol, amely lehet az inger téri pozíciója a retinán, vagy a bejövő hangnak a basilary membránon keltett rezonanciája. Tehát minden olyan eredmény, amely fázis modulációt mutat, valójában egy téri topográfiai kód. Ezt aknáztuk ki az entorhinális kéregből történő elvezetéseinkkel. Mivel a hippocampusz és az entorhinális kéreg a téri kogníció fontos állomásai, és ez a két struktúra az epilepsziában is gyakran involvált, egy komoly projectet terveztünk, amelynek keretében a helysejtek és rácsejtek szerepét validáltuk emberen a mediális temporális lebenyben epilepsziás betegeken. A téri élmény kiváltásához és a téri feladatok bemutatásához virtuális valóság, valamint egyszerű 3D-s képernyő megjelenítést alkalmaztunk. Szimulált környezetben végzett feladatok végrehajtása közben kísérletileg igazoltuk a rácsejtek emberi előfordulását. Ez fontos kiindulópontja volt későbbi tanulmányunknak, ahol ugyanezek az adatok a fáziskódolást is bizonyítottuk.

Az első cikkünk ebben az irányban entorhinális kérgi multielektrodás elvezetések alapján. Egy 4 x 4 -es négyzetes rácspan elrendezett mikroelektrodát használtunk, amely a mediális entorhinális kéreg legkülső rétegét épphogy csak elérte minimalizálva a szöveti sérülést. Ezen kívül a betegek agyába több mint száz egyéb makroelektrodát is beültettek. A beültetett mikroelektrodának kettős szerepe volt: egyrészt sejtszintű klinikai adatokat biztosítottak az entorhinális kéregből, másrészt pedig a sejtszintű aktivitással egészítették ki alap kutatásunkat. Az egysejtes („single-unit”) elvezetések lehetővé tették a rácsejtek megfigyelését az emberi agyban és azok összehasonlítását a patkányban talált rácsejtekkel (J. Jacobs et al., 2013; Nadasdy et al., 2017a). Elsőként írtuk le, hogy a rácsejtek tüzelésében kifejeződő rácstávolság a környezet méretével arányosan változik, szemben a patkányon megfigyelhető skála invarianciával. Továbbá fontos különbség az embernél a rácscsok szögének orientációja a sarkokhoz. A legérdekesebb eredmény azonban a hatszögű rácsgéometria mellett a Kartezianus (90 fokos) rácscsok markáns kifejeződése, amely arra utal, hogy a patkányon látható kizárólag hatszögű poligonokkal lefedett tér helyett sakktábla szerű koordináta rendszerben reprezentálja agyunk a környezetet. Vajon ez tanulás eredménye, amely a dominánsan



Karteziánus környezetünk (utcák, épületek, bútorok, és a hétköznapi használati tárgyaink nagy része), vagy velünk született preferencia, további kutatásokat igényel.

Azon túl, hogy ez a kísérlet rávilágított a rágcshalók és főemlősök (specifikusan az ember) agyában lévő téri reprezentációk különbségeire, egy olyan paradigmát kínál, amelyben a neurális kódolás modelljei, közöttük a fáziskódolás is tesztelhetők. A fenti kísérlet adatait újra elemeztük más szempontból. Mivel mind a 16 mikróelektróda egyikét ki tudtuk jelölni LFP elvezetésére, a többi elektródán pedig akciós potenciálokat tudtunk elvezetni. Ez utóbbiakat spike-szortírozás révén vélhető idegsejtekhez tudtuk rendelni. Így minden elvezetésben egyszerre tudtuk több neuron aktivitását és a lokális mező potenciálok egymáshoz való viszonyát monitorozni, miközben a vizsgált személy téri feladatokat oldott meg komputeren virtuális környezetben. Ez a paradigma különösen érdekes, mert egyrészt az entorhinális kéreg viszonylag távol van a vizuális kéregtől, és így a neurális reprezentációk nem szenzoros lenyomatai a környezetből érkező ingereknek. Másrészt, jól ismerjük a hippocampusz és entorhinális kéreg szerepét az allocentrikus téri navigációban, ahol is a tér egy meglehetősen absztrakt reprezentációja képződik, amelyet Tolman óta kognitív térképnek hívunk (Tolman, 1948). Ezen az absztrakt reprezentáción jól tesztelhetők a neurális kódolás modelljei, mert azok révén több-kevesebb sikerrel is de képesek vagyunk az avatar mozgását is bejósolni, és ezzel egyértelműen validálni a modelleket.

Az újra elővett adatokon a fáziskódolás jóslatait teszteltük. Kimutattuk, hogy a neuronok tüzelése a gamma és théta fázisával modulált. A kettő közül a gamma moduláció az erősebb. A neuronok a lokális gamma specifikus fázisával szinkronban tüzelnek, de a szomszédos elektródákról elvezetett neuronok között van egy konstans fázis eltérés. Ez a konstans elektróda-pozíció-függő fázis eltérés a gamma oszcillációk terjedésével magyarázható. A gamma tehát terjedő hullámokat képez az agykéregben. Ezzel szemben az azonos elektródról elvezetett neuronok között nincs fázis késés. Ott a neuronok a gamma diszkrét fázisaival szinkronban tüzelnek. E fázisok kombinációja neuronról neuronra változik.

Megvizsgáltuk, hogy a spike-ok random elmozdítása az időben és a neuronok között miként befolyásolja kódolást. Azt kaptuk, hogy az egyes neuronok identitásának keverése csak kevésbé kompromittálta a fázis koherenciát. Sokkal nagyobb hatása volt az LFP fázisának randomizálása. Tehát az LFP fázisa döntő módon befolyásolja mikor tüzelhet neuron, de hogy

melyik neuron pontosan az kevésbé fontos. (Ezt az elvet, a neuronok felcserélhetőségét, részletesen is kifejtem a disszertációmban.)

A másik fontos eredmény, egy módszertani újításnak köszönhető. Kirajzoltuk az avatar által bejárt terület fázis térképét. Amikor az vizsgált személy által irányított avatar 10-20 percet eltölt egy virtuális környezetben, a feladat végrehajtása során jelentős részét (a teljes terület 70-90 %-át) „bejárja”. A területet egyenlő méretű lapokra felosztva meg tudjuk konstruálni a neuronok tüzelési gyakoriságának és az avatar mozgásának térben és időben folyamatos térképét a környezetre vetítve. Az igazi újítás azonban a lokális mező potenciálok fázisának térbeli vetítése, az ún. fázistérkép kiszámítása volt. Ennek birtokában a tér bármely pontján generált akciós potenciált összefüggésbe tudtuk hozni a lokális mező fázisával, az avatar pozíciójával és haladási irányával. Sőt, mivel ezek a sejtek rács-sejtek is egyben, a rács geometriájával. A kérdés az volt, van-e a neurális kisülések fázisának (a lokális mező potenciálhoz képest) valamilyen tér-függő eloszlás. És ha igen, vajon az megmarad-e az adott környezetben. És ha megmarad, alkalmas-e arra, hogy a fázisból dekódoljuk az avatar téri pozícióját? Mert ha igen, akkor a neuronok számára is elérhető információról beszélünk, amit furcsa lenne, ha mégsem használnának. Mivel a neuronok az inputon bejövő jelek közötti korrelációkra érzékenyek, ez a fázis-csatolás, mint korreláció a bejövő posztszinaptikus potenciálok és a neuron saját membrán oszcillációja között mindenképp meghatározza a neuron tüzelését, tehát a fázis kódolásnak érvényesülnie kell.

Az eredmények meghaladták a várakozásainkat. (i) A fázis térkép stabil volt egy bizonyos környezetben annak ellenére, hogy az avatar különböző irányokból közelítette meg ugyanazt a helyet a célpontok random elhelyezése folytán (ii) Az LFP fázisa egy adott téri helyen csak kismértékben függött az avatar haladási irányától, de nagymértékben függött az avatar pozíciójától. (iii) A fázis térkép ismeretében és az adott neuron kisülési fázisából  $1 \text{ m}^2$ -es pontossággal be tudtuk jósolni az avatar helyzetét.

Tekintve, hogy a fenti elemzésben a fázis egy neuron kisülésének ideje a lokális mezőpotenciál periódusához képest, és mind a tüzelés mind a mezőpotenciál zajjal terhelt, felvetődik a kérdés, hogy melyik bizonytalanságának van nagyobb hatása a fázis rácsok alakjára, és azok alapján a pozíció bejósolására? Azt találtuk, hogy meglepő módon, a lokális mezők fázisába bevitt zaj nagyobb mértékben rontotta a jósolt aktivitást, mint a neuronok kisülési sorozatának keverése. Tehát a lokális mezőpotenciáloknak (és azok vélhető hátterében a küszöb alatti

oszcillációknak) nagyobb hatása van kognitív térkép kialakulásában és stabilizálásában, mint az egyes neuronok kisüléseinek.

Ez a nézőpont váltás, a lokális mező potenciálok fókuszba helyezése radikálisan eltér a szakirodalomban érvényesülő állásponttól, amely szering a kognitív térkép alapja a téri vonásokra specializálódott neuronok tüzelési mintázatában van kódolva, úgymint hely-sejtek, rács-sejtek, fej-irány sejtek, határ-sejtek és konjunktív sejtek. E sejtek felfedezése mind egy-sejt (single-unit) elvezetésekén alapult. Az ilyen tulajdonsággal bíró sejtek populációját tekintik az allocentrikus téri kód letéteményesének. Ezzel szemben mi azt állítjuk az egyes neuronok felcserélhetők a téri kód kialakításában belöltött szerepüket tekintve. Egy neuron helysejtként viselkedhet egy adott környezetben és határ sejtként egy másikban. Az ( $A$ ) neuron egy  $x, z$  helyet kódolhat egy adott  $E$  környezetben és egy másik  $x', y'$  helyet egy  $F$  környezetben. Hasonlóan a topológia is flexibilis: ( $A$ ) és ( $B$ ) neuronok szomszédos helyeket kódolnak az  $E$  környezetben, míg nem szomszédos helyeket az  $F$  környezetben. Ezzel szemben a mező potenciálok fázistérképe a környezethez rögzített. Az egyik legfontosabb megválaszolatlan kérdés az ennek a mező potenciálnak az igazodása a környezethez.

### III. A DOKTORI MŰ FŐBB EREDMÉNYEI

#### Hipotézisek:

H1 hipotézis: A neurális kódolás hierarchikus többszintű folyamat, ahol a több neuront magába foglaló *tüzelési szekvenciák* képezik a neurális kód legalacsonyabb szintjét („cell-assembly”). Ez a hierarchia magába foglalja a neurális reprezentációkat, fogalmakat, narratívát és a vélekedéseket („beliefs”) Disszertáció D1 ábra (Abeles & Gat, 2001; Aviel et al., 2004; Nadasdy, 2000; Nadasdy, Hirase, Czurko, et al., 1999; Shmiel et al., 2005, 2006). *Disszertáció 1. fejezet.*

H2 hipotézis: Empirikus adatok birtokában azzal érvelek, hogy a szekvenciák generálása része a spontán aktivitásnak, továbbá ez a szint nem függ az egyedi neuronok felcserélhetetlen szerepétől (Wagenaar et al., 2006). *Disszertáció 2. fejezet.*

H3 hipotézis: Az információt a központi idegrendszerben az akciós potenciálok fázisa kódolja a küszöbalatti membrán oszcillációk periódusához képest. A szenzoros input input a neuronok tüzelési fázisaiba konvertálódik, onnan a szenzoros pályákon sűrítve továbbítódik, majd az agykéreg szenzoros áréáiban dekódolódik, ahol a kérgi neuronok rekonstruálják a kódból a releváns információt. Az fázis-enkódolás és fázis-dekódolás az inter-kortikális információátvitelben is érvényesül (Nadasdy, 2009, 2010, 2015). *Disszertáció 3. fejezet.*

H4 hipotézis: A rácssejtek kimutathatók egysejtes elektrofiziológiai módszerekkel az emberi agy mediális entorhinális kérgében is, de azok alapvető tulajdonságai, mint a skála-invariancia, orientáció és a forgatási szimmetria szögét tekintve eltér a rácssejtek megfigyelt típusától (Nadasdy et al., 2017b). *Disszertáció 4. fejezet.*

H5 hipotézis: Ha a fáziskódolási hipotézist (H3) alkalmazzuk a humán rács sejtekre (H4), akkor a fáziskódolásból következő aktivitás dinamika tesztelhető kell legyen a humán mediális entorhinális kérgi neuronok tüzelési mintázatán. A rácssejtek és hely sejtek interakciója alapján azt várjuk, hogy a tüzelési ráta mellett a tüzelés fázisa is hozzájárul a viselkedő ágens önlokalizációhoz az adott környezetben (Nadasdy et al., 2018, 2022). Pontosabban a rácssejtek aktivitása egyfajta dinamikus koordináta rendszert biztosít,

amelyben a tüzelés fázisa (a gamma oszcillációkhoz képest) tájékoztat az ágens allocentrikus térbeli pozíciójáról vagy haladási irányáról. Ezen összefüggés birtokában az ágens pozíciója elvileg bejósolható a tüzelés fázisából, ami egy Bayes-i prediktív modell keretében tesztelhető hipotézis. Továbbá a fáziskódolás elve olyan invarianciák kivonására is alkalmas, amelyek túlmutatnak a téri navigáción és modellje lehetnek egyéb absztrakt fogalmi reprezentációknak is az emberi agyban. Disszertáció 5. fejezet.

## 1. Tüzelési szekvenciák

- 1.1 Tézis: Ismétlődő tüzelési szekvenciákat detektáltunk 4-nél több neuron magába foglaló hálózatokban a patkány hippocampusában.
- 1.2 Tézis: Ezek aktív explorációs viselkedés közben képződtek és újrajátszódtak az azt követő lassú hullámú alvás alatt
- 1.3 Tézis: A tüzelési szekvenciák 4-5-szörös sűrítéssel játszódtak le újra éles hullámú aktivitás közben („sharp-wave ripples”).
- 1.4 Tézis: A tüzelési szekvenciák a theta hullámok periódusához igazodtak ébrenlét alatt, és az éles hullámú fodrokhoz a lassú hullámú alvás idején.

## 2. Spontán aktivitás (idegi szövettenyészetekben)

- 2.1 Tézis: A disszociált idegi szövettenyészet sztereotip aktivitási mintákat (ú.n. „burst-öket” vagy „tüzelési sorozatokat”) mutat a fejlődés egy adott szakaszában, amelyek spontán reprodukálódnak szövetkultúrák között.
- 2.2 Tézis: Ezek a sztereotip minták egy kétszintű (6-7 tüzelési sorozatból álló) neurális aktivitás mintát, ú.n. „szuperburst-ökből” álló hierarchikus szuper-kisülési-sorozatokat (röviden: szupersorozatokat) képeznek. A szupersorozatok spontán módon, külső kiváltó inger nélkül ismétlődnek.
- 2.3 Tézis: A szupersorozatok periodikusan ismétlődnek, csakúgy, mint a szupersorozatokon belüli egyedi tüzelési sorozatok.
- 2.4 Tézis: Az egyes sorozatok specifikus terjedési dinamikát mutatnak, ahol az 1. sorozat eltér a 2. és 3. sorozattól, és így tovább. Másrészt minden szupersorozat első sorozata hasonló, és az összes többi, második, harmadik stb. is hasonló. Ha betűket

rendelünk a szupersorozat egyes sorozataihoz az elsőtől a hatodikig, akkor egy szupersorozatot a következőképpen írhatunk le:  $\{A-B-C-D-E-F-G\}$ , ...,  $\{A-B-C-D-E-F-G\}$ , ahol minden betű eltérő terjedési dinamikát jelöl.

- 2.5 Tézis: A szupersorozat a hálózatban különböző ingerület vezetési pályákat képez, amelyekben az aktivitás sztereotip utakon terjed, és kaszkád-szerűen újraindítja önmagát. Ez az aktivitási minta napokon és heteken át fennmarad.
- 2.6 Tézis: A szupersorozatok „minden vagy semmi” típusúak: ha egy szupersorozat elindul, akkor mind a hét ciklusa lefut.
- 2.7 Tézis: Az egyes kisülési sorozatok maguk is "minden vagy semmi" típusúak: ha egy sorozatot elindul, akkor a neuronok topográfiai eloszlása, amelyeken az ingerület terjed, állandó.
- 2.8 Tézis: A neuronok a sorozaton belül és sorozatok között is felcserélhetők: Míg az egyes neuronok hozzájárulása a sorozatra jellemző mintázathoz változó, a sorozatgenerálás populációs dinamikája nem változik. A populációdinamika invariáns az egyes neuronok részvételére és azok azonosságára.
- 2.9 Tézis: Noha ezek a sorozatok nem hasonlítanak az élő agyban és viselkedő állatokon megfigyelt neurális aktivitásokhoz, mégis kifejezik az idegsejtek önszervező természetét. A precíz mintázatot meghatározza a szövettenyészet 3D-s architektúrája, amely nagyon eltérő lehet a szerves, szelet vagy organotipikus szövettenyészetétől.

### 3. Fázis kódolás

- 3.1 Tézis: A neuronok jelentős része kvázi-periodikus küszöb alatti membránpotenciáloszcillációt (SMO)<sup>3</sup> generál (Lampl & Yarom, 1993), amely depolarizált fázisban serkenthetőbbé teszi a sejtet az azonos intenzitású bemenő ingerekkel szemben, mint a hiperpolarizált fázisban.
- 3.2 Tézis: Az egyes neuronok között az SMO-k nem függetlenek, hanem terjedő hullámok formájában (Chiang & Durand, 2022) a terjedés irányára merőlegesen szinkronizálódnak, ha a hálózat elegendően sűrűn összekapcsolt neuronokból áll.

---

<sup>3</sup> Az "SMO" a Subthreshold Membrane Oscillation rövidítése.

- 3.3 Tézis: Amikor a hálózatba érkező bemenet egy neuronon megjelenik, akkor az az input időpontjától és az SMO fázisával való egybeesésétől függően választ indukál. Ha a bemenet egybeesik az SMO depolarizációs fázisával, a neuron akciós potenciált generál.
- 3.4 Tézis: A szenzoros oldalon ez úgy érvényesül, hogy az inger egy téri-idői eloszlással vetül a szenzoros neuronok rétegére. Amikor két inger a szenzoros réteg két különböző pontján hat, akkor azok az inger intenzitásával arányos látenciájú válaszokat indukálnak. A két inger által kiváltott válaszok között  $n$  számú SMO ciklus lehet. A két sejt aktivitása között tehát eltelik  $\Delta T = n\lambda^{-1} + \psi$  idő, ahol  $\lambda$  az SMO hullámhossza és  $\psi$  a fáziskésés, amely a két sejt között terjedő SMO fázis különbsége. Ez az összefüggés határozza meg a két neuron által indukált akciós potenciálok idejét. Ha tudjuk melyik neuron adta az első választ az első szenzoros ingerre, akkor abból a fenti összefüggés értelmében ki tudjuk számolni mikor jön a következő válasz, amely a második ingert kódolja.
- 3.4 Tézis: Hasonló elv érvényesül a neuronok belső információ átadása során is. Amikor egy akciós potenciál sorozat megérkezik egy csoport neuronhoz, hogy ott az enkódolt tartalomból az inputot rekonstruálja, akkor minden neuron ugyanazt az inputot kapja meg. Az azonos inputra viszont csak azok a neuronok lesznek válaszképesek, amelyekben az SMO fázis éppen a maximumát éri el. Ezek a neuronok pedig pontosan ugyanolyan topográfiai pozíciót foglalnak el a hálózaton belül, mint az eredeti aktivitás az input rétegen belül, amennyiben a terjedő SMO hullámok topográfiája és frekvenciája nagyjából megegyezik az input rétegben érvényesülő SMO-val. Az SMO fázisa és a bemeneti akciós potenciál közötti serkentő vagy gátló idői egybeesést az *interferencia elv* fejezi ki.
- 3.5 Tézis: Ez az *interferencia elv* lehetővé teszi a neuronok számára, hogy hálózatként enkódolják és dekódolják (rekonstruálják) az információt az eredeti töredékéből vagy zajjal kevert változatából is. Az interferencia elv továbbá lehetővé teszi, a kódok multiplexelhetőségét, vagyis azt, hogy a hálózat különböző információkat sűrítse ugyanabban az üzenetben, és ugyanazon információk térben (például

rács sejtekben) és időben (memória) periodikus többszörös reprezentációit állítsa elő.

3.6 Tézis: A fázis kódolás szempontjából kritikus oszcillációk frekvencia sávja és egyben az SMO tipikus frekvenciája az ízeltlábúaktól az emlősökig, beleértve az emberi agyat is, a gamma-oszcilláció (25-80 Hz, átlag: 40 Hz).

#### 4. Rács sejtek

4.1 Tézis: A virtuális valóság (VR) technológia humán elektrofiziológiával kombinálva rendkívül hatékony módszer lehet a téri megismerés kutatásában mert hasonló aktivitást vált ki a mediális temporális lebeny neuronjaiban, mint a valós térben navigálás (Aghajan et al., 2014; Ekstrom et al., 2003; Harvey et al., 2009; J. Jacobs et al., 2013; W. J. Jacobs et al., 1997; Nadasdy et al., 2017b).

4.2 Tézis: Az emberi agy mediális entorhinális kéregének (mEC) neuronjai a rágcslók mEC-ben található rács sejtekhez hasonló téri periodikus aktivitást mutatnak (J. Jacobs et al., 2013; Nadasdy et al., 2017b; Nadasdy Z, Nguyen P, Török Á, Shen J, 2015).

4.3 Tézis: Az emberi rács sejtek által kifejezett rács pont távolságok a környezet méretével arányosan változnak, ellentétben a patkány hasonló neuronjai által produkált rácsokkal, amelyek távolsága konstans (Hafting et al., 2005; Nadasdy et al., 2017b).

4.4 Tézis: Az emberi rács aktivitás orientációja a környezetben látható sarkaihoz igazodik, nem pedig a távoli vagy helyi téri jelzőingerekhez, ahogy a patkánynál (Hafting et al., 2005; Nadasdy et al., 2017b).

4.5 Tézis: Az emberi rácssejtek között ugyanolyan arányban találunk derékszögű (ortogonális rácsokat) mint hatszögű rácsokat (Hafting et al., 2005; Nadasdy et al., 2017b).



## 5. A fázis kódolás: kulcs a rácssejtekhez

- 5.1 Tézis: A térbeli navigációs feladatok megoldása közben a humán mEC neuronokból rögzített kisülések fázisa a független elektródákról elvezetett theta és gamma oszcillációkhoz hangolódik (Nadasdy et al., 2022; Watrous et al., 2018).
- 5.2 Tézis: A rácssejtek tüzelési fázisa helyspecifikus. A rácssejt fázistérképe stabil marad az egyik környezetben, és megváltozik egy másik környezetben, de visszatérve egy korábbi környezetbe a fázistérkép visszaáll (Nadasdy et al., 2022).
- 5.3 Tézis: A fázistérkép allocentrikus, és az adott környezet tereptárgyaira igazodik (Nadasdy et al., 2022).
- 5.4 Tézis: A fázistérkép izofázisú csomópontjai egy térben periodikus rácsot képeznek, ugyanúgy, mint a tüzelési ráta alapján képzett rácsok (Nadasdy et al., 2022)
- 5.5 Tézis: A fázisrácsok is a környezet méretéhez igazodnak az emberi mEC-ben, akárcsak a tüzelési sebességrácsok (Nadasdy et al., 2017a, 2022).
- 5.6 Tézis: A tüzelési rátával szemben a tüzelés fázisa pozíció- és irányinformációkat tartalmaz a virtuális térben történő navigáció közben (Nadasdy et al., 2022).
- 5.7 Tézis: A fázistérkép birtokában a neuron tüzelési fázisából a helyzet- és a haladási irány információ egy Bayes-dekódolással bejósolható  $\pm 1$  virtuális méteres pontossággal (Nadasdy et al., 2022).
- 5.8 Tézis: A fáziskódolás egyértelműen hozzájárul a mediális temporális lebenyre jellemző idegi kódoláshoz, és ez az elv valószínűleg az egész agykéregre általánosítható (Nadasdy, 2015; Nadasdy et al., 2022).

#### IV. A DOKTORI MŰ ÁLTAL TÁRGYALT KÉRDÉSKÖRBEŒ A PÁLYÁZÓ ÁLTAL KÖZZÉTETT PUBLIKÁCIÓK

- Bragin, A., Jando, G., **Nadasdy, Z.**, Van Landeghem, M., & Buzsaki, G. (1995). Dentate EEG spikes and associated interneuronal population bursts in the hippocampal hilar region of the rat. *Journal of Neurophysiology*, 73(4).
- Bragin, A., Jando, G., **Nadasdy, Z.**, Hetke, J., Wise, K., & Buzsaki, G. (1995). Gamma (40-100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1), 47–60.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7823151](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7823151)
- Ylinen, A., Bragin, A., **Nadasdy, Z.**, Jando, G., Szabo, I., Sik, A., & Buzsaki, G. (1995). Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci*, 15(1 Pt 1), 30–46.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=7823136](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=7823136)
- Nadasdy, Z.**, Csicsvari, J., Penttonen, M., Hetke, J., Wise, K., & Buzsaki, G. (1998). Extracellular recording and analysis of neuronal activity: from single cells to ensembles. In H. B. Eichenbaum & J. L. Davis (Eds.), *Neuronal Ensembles: Strategies for Recording and Decoding*. Wiley.
- Nadasdy, Z.**, Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J., & Buzsaki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, 19(21), 9497–9507.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10531452](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10531452)
- Nadasdy, Z.** (2000). Spike sequences and their consequences. *J Physiol Paris*, 94(5–6), 505–524.  
[https://doi.org/S0928-4257\(00\)01103-7](https://doi.org/S0928-4257(00)01103-7) [pii]
- Nadasdy, Z.** (2009). Information encoding and reconstruction from the phase of action potentials. *Front Syst Neurosci*, 3, 6. <https://doi.org/10.3389/neuro.06.006.2009>
- Nadasdy, Z.**, & Andersen, R. A. (2009). Spike phase tuning in primary visual cortex. In *Society for Neuroscience Annual Meeting: Vol. Program No.*
- Nadasdy, Z.** (2010). Binding by asynchrony: the neuronal phase code. *Front Neurosci*, 4.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00051>
- Nadasdy, Z.** (2015). *Information Encoding and Reconstruction by Phase Coding of Spikes BT - Analysis and Modeling of Coordinated Multi-neuronal Activity* (M. Tatsuno, Ed.; pp. 269–298). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1969-7\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1969-7_13)
- Nadasdy, Z.**, Nguyen P, Török Á, Shen J, B. D. and B. R. (2015). Grid Cell Activity in the Human Entorhinal Cortex Scales with Virtual Environments.
- Nadasdy, Z.**, Nguyen, T. P., Török, Á., Shen, J. Y., Briggs, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2017a). Context-dependent spatially periodic activity in the human entorhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 114(17), E3516–E3525. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701352114>
- Nadasdy, Z.**, Nguyen, T. P., Török, A., Shen, J. Y., Briggs, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2017b). Context-dependent spatially periodic activity in the human entorhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 114(17).  
<https://doi.org/10.1073/pnas.1701352114>
- Nadasdy, Z.**, Török, A., Nguyen, T. P., Shen, J. Y., Brigg, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2018). Phase of neuronal activity encodes 2-dimensional space in the human entorhinal cortex. *BioRxiv*.  
<https://doi.org/10.1101/352815>
- Nadasdy, Z.**, Howell, D. H. P., Török, Á., Nguyen, T. P., Shen, J. Y., Briggs, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2022). Phase coding of spatial representations in the human entorhinal cortex. *Science Advances*, 8(18), eabm6081. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm6081>

**Hivatkozások:**

- Abeles, M. (1982). Role of the cortical neuron: integrator or coincidence detector? *Isr J Med Sci*, 18(1), 83–92.
- Abeles, M., & Gat, I. (2001). Detecting precise firing sequences in experimental data. *J Neurosci Methods*, 107(1–2), 141–154. <https://doi.org/S0165027001003648> [pii]
- Abeles, M., & Goldstein, M. H. (1977). Multispikes train analysis. *Proceedings of the IEEE*, 65(5), 762–773.
- ADRIAN, E. D. (1914). The all-or-none principle in nerve. *Physiol.*, 47, 460-474.. 1920. The recovery process of excitable tissues: I. *J. Physiol*, 54, 1–31.
- Adrian, E. D. (1954). The basis of sensation; some recent studies of olfaction. *British Medical Journal*, 1(4857), 287–290.  
<http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2093300&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Adrian, E. D., & Zotterman, Y. (1926). The impulses produced by sensory nerve-endings: Part II. The response of a Single End-Organ. *The Journal of Physiology*, 61(2), 151.
- Aertsen, A. M. H. J., & Gerstein, G. L. (1985). Evaluation of neuronal connectivity: sensitivity of cross-correlation. *Brain Research*, 340(2), 341–354.
- Aghajan, Z. M., Acharya, L., Moore, J. J., Cushman, J. D., Vuong, C., & Mehta, M. R. (2014). Impaired spatial selectivity and intact phase precession in two-dimensional virtual reality. *Nature Neuroscience, advance on*. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.3884>
- Aviel, Y., Horn, D., & Abeles, M. (2004). Synfire waves in small balanced networks. *Neurocomputing*, 58–60, 123–127. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.neucom.2004.01.032>
- Bellot-Saez, A., Cohen, G., van Schaik, A., Ooi, L., W Morley, J., & Buskila, Y. (2018). Astrocytic modulation of cortical oscillations. *Scientific Reports*, 8(1), 11565.  
<https://doi.org/10.1038/s41598-018-30003-w>
- Bienenstock, E., & Malsburg, C. von der. (1987). A Neural Network for Invariant Pattern Recognition. *EPL (Europhysics Letters)*, 1, 121. <http://stacks.iop.org/0295-5075/4/121>
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., & Wise, K. (1992a). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256(5059), 1025–1027.  
<http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=1589772>
- Buzsaki, G., Horvath, Z., Urioste, R., Hetke, J., & Wise, K. (1992b). High-frequency network oscillation in the hippocampus. *Science*, 256(5059), 1025–1027.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1589772](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1589772)
- Chiang, C.-C., & Durand, D. M. (2022). Subthreshold Oscillating Waves in Neural Tissue Propagate by Volume Conduction and Generate Interference. *Brain Sciences*, 13.  
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:255321554>
- Chung, J. E., Sellers, K. K., Leonard, M. K., Gwilliams, L., Xu, D., Dougherty, M. E., Kharazia, V., Metzger, S. L., Welkenhuysen, M., Dutta, B., & others. (2022). High-density single-unit human cortical recordings using the Neuropixels probe. *Neuron*, 110(15), 2409–2421.
- Csicsvari, J., Henze, D. A., Jamieson, B., Harris, K. D., Sirota, A., Bartho, P., Wise, K. D., & Buzsaki, G. (2003). Massively parallel recording of unit and local field potentials with silicon-based electrodes. *J Neurophysiol*, 90(2), 1314–1323. <https://doi.org/10.1152/jn.00116.2003> 90/2/1314 [pii]
- 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(6954), 184–188.  
<https://doi.org/10.1038/nature01964>
- Fries, P., Reynolds, J. H., Rorie, A. E., & Desimone, R. (2001). Modulation of oscillatory neuronal synchronization by selective visual attention. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5508), 1560–1563.  
<https://doi.org/10.1126/science.1055465>
- Gray, C. M., Maldonado, P. E., Wilson, M., & McNaughton, B. (1995). Tetrodes markedly improve the reliability and yield of multiple single-unit isolation from multi-unit recordings in cat striate

- cortex. *Journal of Neuroscience Methods*, 63(1), 43–54.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-0270\(95\)00085-2](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-0270(95)00085-2)
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M.-B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801–806. <https://doi.org/10.1038/nature03721>
- Harvey, C. D., Collman, F., Dombeck, D. A., & Tank, D. W. (2009). Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*, 461(7266), 941–946.  
<https://doi.org/nature08499> [pii] 10.1038/nature08499
- Hatsopoulos, N., Geman, S., Amarasingham, A., & Bienenstock, E. (2003). At what time scale does the nervous system operate? *Neurocomputing*, 25–54.
- Hubel, D. H., & Wiesel, T. N. (1962). Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J Physiol*, 160, 106–154.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=14449617](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=14449617)
- 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. *Nature Neuroscience*. <https://doi.org/10.1038/nn.3466>
- Jacobs, W. J., Laurance, H. E., & Thomas, K. G. F. (1997). Place Learning in Virtual Space I: Acquisition, Overshadowing, and Transfer. *Learning and Motivation*, 28(4), 521–541.  
<https://doi.org/10.1006/lmot.1997.0977>
- Krüger, J., & Bach, M. (1981). Simultaneous recording with 30 microelectrodes in monkey visual cortex. *Experimental Brain Research*, 41(2), 191–194. <https://doi.org/10.1007/BF00236609>
- Lampl, I., & Yarom, Y. (1993). Subthreshold oscillations of the membrane potential: a functional synchronizing and timing device. *Journal of Neurophysiology*, 70 5, 2181–2186.  
<https://api.semanticscholar.org/CorpusID:18130003>
- Legéndy, C. R., & Salzman, M. (1985). Bursts and recurrences of bursts in the spike trains of spontaneously active striate cortex neurons. *Journal of Neurophysiology*, 53, 926–939.
- Lewicki, M. S. (1998). A review of methods for spike sorting: the detection and classification of neural action potentials. *Network: Computation in Neural Systems*, 9(4), R53–R78.  
[https://doi.org/10.1088/0954-898X\\_9\\_4\\_001](https://doi.org/10.1088/0954-898X_9_4_001)
- Logothetis, N. K. (2003). The Underpinnings of the BOLD Functional Magnetic Resonance Imaging Signal. *J. Neurosci.*, 23(10), 3963–3971. <http://www.jneurosci.org/content/23/10/3963.full>
- McCulloch, W. S., & Pitts, W. (1943). A logical calculus of the ideas immanent in nervous activity. *The Bulletin of Mathematical Biophysics*, 5(4), 115–133. <https://doi.org/10.1007/BF02478259>
- McNaughton, B. L., O'Keefe, J., & Barnes, C. A. (1983). The stereotrode: A new technique for simultaneous isolation of several single units in the central nervous system from multiple unit records. *Journal of Neuroscience Methods*, 8(4), 391–397.  
[https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-0270\(83\)90097-3](https://doi.org/https://doi.org/10.1016/0165-0270(83)90097-3)
- Metzger, S. L., Littlejohn, K. T., Silva, A. B., Moses, D. A., Seaton, M. P., Wang, R., Dougherty, M. E., Liu, J. R., Wu, P., Berger, M. A., Zhuravleva, I., Tu-Chan, A., Ganguly, K., Anumanchipalli, G. K., & Chang, E. F. (2023). A high-performance neuroprosthesis for speech decoding and avatar control. *Nature*. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06443-4>
- Mitzdorf, U. (1991). Physiological sources of evoked potentials. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*, 42, 47–57.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=1915030](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=1915030)
- Nadasdy, Z. (2000). Spike sequences and their consequences. *J Physiol Paris*, 94(5–6), 505–524.  
[https://doi.org/S0928-4257\(00\)01103-7](https://doi.org/S0928-4257(00)01103-7) [pii]
- Nadasdy, Z. (2009). Information encoding and reconstruction from the phase of action potentials. *Front Syst Neurosci*, 3, 6. <https://doi.org/10.3389/neuro.06.006.2009>
- Nadasdy, Z. (2010). Binding by asynchrony: the neuronal phase code. *Front Neurosci*, 4.  
<https://doi.org/10.3389/fnins.2010.00051>
- Nadasdy, Z. (2015). *Information Encoding and Reconstruction by Phase Coding of Spikes BT - Analysis and Modeling of Coordinated Multi-neuronal Activity* (M. Tatsuno, Ed.; pp. 269–298). Springer New York. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1969-7\\_13](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1969-7_13)

- Nadasdy, Z., & Andersen, R. A. (2009). Spike phase tuning in primary visual cortex. In *Society for Neuroscience Annual Meeting: Vol. Program No.*
- Nadasdy, Z., Csicsvari, J., Penttonen, M., Hetke, J., Wise, K., & Buzsaki, G. (1998). Extracellular recording and analysis of neuronal activity: from single cells to ensembles. In H. B. Eichenbaum & J. L. Davis (Eds.), *Neuronal Ensembles: Strategies for Recording and Decoding*. Wiley.
- Nadasdy, Z., Hirase, H., Czurko, A., Csicsvari, J., & Buzsaki, G. (1999). Replay and time compression of recurring spike sequences in the hippocampus. *J Neurosci*, *19*(21), 9497–9507. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=10531452](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=10531452)
- Nadasdy, Z., Howell, D. H. P., Török, Á., Nguyen, T. P., Shen, J. Y., Briggs, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2022). Phase coding of spatial representations in the human entorhinal cortex. *Science Advances*, *8*(18), eabm6081. <https://doi.org/10.1126/sciadv.abm6081>
- Nadasdy Z, Nguyen P, Török Á, Shen J, B. D. and B. R. (2015). Grid Cell Activity in the Human Entorhinal Cortex Scales with Virtual Environments. (*Submitted*).
- Nadasdy, Z., Nguyen, T. P., Török, Á., Shen, J. Y., Briggs, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2017a). Context-dependent spatially periodic activity in the human entorhinal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(17), E3516–E3525. <https://doi.org/10.1073/pnas.1701352114>
- Nadasdy, Z., Torok, A., Nguyen, T. P., Shen, J. Y., Brigg, D. E., Modur, P. N., & Buchanan, R. J. (2018). Phase of neuronal activity encodes 2-dimensional space in the human entorhinal cortex. *BioRxiv*. <https://doi.org/10.1101/352815>
- Newsome, W. T., Britten, K. H., & Movshon, J. A. (1989). Neuronal correlates of a perceptual decision. *Nature*, *341*(6237), 52–54.
- 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*(1), 171–175. [https://doi.org/0006-8993\(71\)90358-1](https://doi.org/0006-8993(71)90358-1) [pii]
- O’Keefe, J., & Recce, M. L. (1993). Phase relationship between hippocampal place units and the EEG theta rhythm. *Hippocampus*, *3*(3), 317–330. <https://doi.org/10.1002/hipo.450030307>
- Quiroga, R. Q., Nadasdy, Z., & Ben-Shaul, Y. (2004). Unsupervised spike detection and sorting with wavelets and superparamagnetic clustering. *Neural Comput*, *16*(8), 1661–1687. <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=15228749>
- Quiroga, R. Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., & Fried, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, *435*(7045), 1102–1107. <http://www.hubmed.org/display.cgi?uids=15973409>
- Shmiel, T., Drori, R., Shmiel, O., Ben-Shaul, Y., Nadasdy, Z., Shemesh, M., Teicher, M., & Abeles, M. (2005). Neurons of the cerebral cortex exhibit precise interspike timing in correspondence to behavior. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *102*(51), 18655–18657. <https://doi.org/0509346102> [pii] [10.1073/pnas.0509346102](https://doi.org/10.1073/pnas.0509346102)
- Shmiel, T., Drori, R., Shmiel, O., Ben-Shaul, Y., Nadasdy, Z., Shemesh, M., Teicher, M., & Abeles, M. (2006). Temporally precise cortical firing patterns are associated with distinct action segments. *Journal of Neurophysiology*, *96*(5). <https://doi.org/10.1152/jn.00798.2005>
- Steinmetz, N. A., Koch, C., Harris, K. D., & Carandini, M. (2018). Challenges and opportunities for large-scale electrophysiology with Neuropixels probes. *Current Opinion in Neurobiology*, *50*, 92–100. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.conb.2018.01.009>
- Tang, J., LeBel, A., Jain, S., & Huth, A. G. (2023). Semantic reconstruction of continuous language from non-invasive brain recordings. *Nature Neuroscience*, *26*(5), 858–866. <https://doi.org/10.1038/s41593-023-01304-9>
- Taube, J. S., Muller, R. U., & Ranck, J. B. (1990). Head-direction cells recorded from the postsubiculum in freely moving rats. I. Description and quantitative analysis. *Journal of Neuroscience*, *10*(2), 420–435. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.10-02-00420.1990>
- Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Image and Environment: Cognitive Mapping and Spatial Behavior*, *55*(4), 27–50. <https://doi.org/10.4324/9780203789155-11>
- Wagenaar, D. A., Nadasdy, Z., & Potter, S. M. (2006). Persistent dynamic attractors in activity patterns of cultured neuronal networks. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, *73*(5 Pt 1), 51907.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16802967](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16802967)

Watrous, A. J., Miller, J., Qasim, S. E., Fried, I., & Jacobs, J. (2018). Phase-tuned neuronal firing encodes human contextual representations for navigational goals. *ELife*.

<https://doi.org/10.7554/eLife.32554>

Wise, K. D. (2005). Silicon microsystems for neuroscience and neural prostheses. *IEEE Eng Med Biol Mag*, 24(5), 22–29.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=16248114](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=16248114)