

Válaszok az Opponensi véleményekre és kérdésekre

Először is szeretném kifejezni köszönetemet az Opponenseknek a körültekintő és alapos munkájukért. A kérdések lényegbevágóak voltak és rékényszerítettek arra, hogy új nézőpontokból is átgondoljam a disszertációban leírtakat. Ráműtettek a hiányosságokra, inkonzisztenciákra és elvarratlan szálakra. Továbbá lehetőséget adtak rá, hogy bizonyos részleteket világosabban kifejtsek és esetleges félreértéseket tisztázzak. Őszinte elismerésem az Opponenseknek odaadó munkájukért. Remélem a kérdések nagy részére kielégítő választ tudok adni, anélkül, hogy azokat lezárnak tekinteném.

Mivel a kérdések között nem volt számottevő átfedés, a három Opponens kérdésre három egymást követő fejezetben válaszolok. Minden kérdés kapott egy három számjegyű indexet, ahol a számok jelentése a következő:

- Az első szám az opponens, akitől a kérdést jött (1: **Dr. Wittner Lucia**, 2: **Dr. Varga Viktor**, és 3: **Dr. Fiser József**).
- A második szám a disszertációban szereplő cikkek/témák sorszáma (1-5), amelyre a kérdés vonatkozik. (A „0” a formai szempontok sorszáma.)
- A harmadik szám a kérdés sorszáma a témán belül.

A pontosan idézett kérdések Times New Roman – Italic betűtípussal, a válaszaim és egyéb szöveg részek - beleértve a Hivatkozások listáját is - Calibri betűtípussal vannak szedve.

1. Válasz Dr. Wittner Lucia Opponensi véleményére

1.0.1 Formai szempontok: Az eredeti közlemények közül az első kettőben (amelyek 1999-ben, illetve 2006-ban lettek publikálva) néhány színes ábra hiányzik. Ezt végül külön kérésre a Szerzőtől megkaptam, de egyszerűbb lett volna, ha nem külön file-ban kell nézni. Megjegyezném, hogy a Szerző által megadott linkekről letölthető verziókban benne vannak ezek az ábrák, kár, hogy a doktori műből kimaradtak. A referenciákkal kapcsolatban találtam egy-két apróbb hibát...

A „formai szempontok” fejezetben kifogásolt hiányosságok listája helyes. Sajnos, a kiadó honlapjáról letölthető cikkeim PDF verziói sem tartalmazzák a hiányolt ábrák egy részét, ezért ezeket saját kópiáimmal pótoltam és osztottam meg az opponensekkel utólag. Azonban a disszertáció beadásánál elkövettem azt a hibát, hogy nem ellenőriztem a beillesztett PDF dokumentumokat ábráról-ábrára. Az pedig kifejezetten szomorú, hogy még 2024-ben sem várható el a vezető tudományos kiadóktól, hogy hiteles és teljes PDF-kópiákat tároljanak az archívumaikban. Annak dacára, hogy referencia manager szoftvert használtam, előfordult, hogy ugyanarra cikkre különböző formában hivatkoztam, és sajnos inkonzisztens stílusú hivatkozások is maradtak a szövegben.

1.1.1 Vajon a különböző megbízhatósággal tüzelő CA1 piramis-sejteknek mi lehet a szerepe a SPW-ekben és így a tanulási/memória folyamatokban?

Itt feltételezem, az Opponens arra gondol, hogy az aktív éber állapotban generált szekvenciák részben, de nem teljesen, átfednek az azt követő lassú hullámú alvás alatt generált SPW-alatti szekvenciákkal. De a megbízhatóság alatt azt is érthetjük, hogy a „replay” sejtek a CA1-ben nagyobb tüzelési rátával tüzelnek SPW alatt, mint exploráció közben. Mindkét kérdés nehéz és nem hinném, hogy bárki magabiztosan meg tudná válaszolni. Annyi spekulációt megengednék, hogy mivel ezek a CA1 piramis sejtek multitask-olnak, több sejt-koalícióban is együtt tüzelhetnek más sejtekkel, így a SPW alatti reaktiváció során nem minden sejt szólal meg, amelyik részt vett egy szekvenciában, és csatlakozhatnak sejtek, amelyek nem voltak részei az eredeti szekvenciának. Továbbá, a szekvencia előhangolása („entrainment”) és visszajátszása („replay”) között eltelt időben bizonyos fokú újra szerveződés történhet, ami az attraktor dinamika velejárója. Az „entrained” szekvencia a CA1-ben a hippocampuson kívülről jövő input hatása alatt alakul, de a gátlás alóli felszabadulás és a külső input hiányában nem egy-az egyben reprodukálódik az SPW alatt.

1.2.1 ... A neuronok a fejlődés során elég jelentős változásokon mennek keresztül, ami a gének, a fehérjék, és ennek megfelelően a sejtek viselkedését és funkcióit illeti. A közismerten gátló neurotranszmitterként ismert GABA hatása például serkentő embrionális korban, és csak posztnatális P5-P9 környékén kezdik el a sejtek expresszálni a GABA gátló hatásának kiváltásához szükséges KCC2 transzportert (Rivera et al., Nature, 1999). Vajon egy ilyen feltételezhetően főleg (vagy kizárólag) serkentő sejt-kapcsolatokat tartalmazó rendszerben kapott eredmények mennyire extrapolálhatók egy felnőtt agyra, amelyben nem csak serkentő, de gátló folyamatok is jelen vannak?

Valóban a neuronok jelentős változásokon mennek át az egyedfejlődés során és gátló tulajdonságaikat csak posztnatálisan nyerik el. A disszociált szövetkultúrában kimutatott mintázatokról nem gondoljuk, hogy modelljei lennének a felnőtt agykéregben megvalósuló dinamikának. A 2. Fejezetet elsősorban a természetes neuronháló önszervező aktivitásának alátámasztása céljából illesztettem be. Ezzel kívántam bevezetni a spontán aktivitásban rejlő potenciált, amelyet a természetes neuron háló megőriznek és amelyre majd a pattern-generálás képessége is épül a hippocampusban. Az az „lavinaszzerű” dinamika, ami a disszociált szövetkultúrában megfigyelhető, sokkal jobban hasonlít az epilepsziás rohamok elektrofiziológiai mintázatához, ahol ugyancsak a gátlás szerepe változik meg, mint a normális felnőtt agykérgi, és hippocampális aktivitás mintázatokhoz. Tehát az embrionális szövetkultúrában kapott aktivitás mintázatok nem általánosíthatók a felnőtt agyban megvalósuló dinamikára, legalábbis nem az egészséges dinamikára, de az önfenntartó és attraktor dinamikát követő mintázatok kialakulásának képessége igen.

1.2.2 Vajon mi indítja be ezeket az önszerveződő burst-öket/superburst-öket? Celluláris szintre gondolva kellene lennie néhány/sok összekapcsolt, hatékony jelátvitellel rendelkező sejtnek, amelyek egyszerre beindítják a rendszert (ld. in vivo CA3 piramis-sejtek rendszere a SPW-ek során). Csak itt nincs gátlás, míg ott van, amivel szintén lehet növelni a szinkronitást, mint pl. a gap junction-ökkel összekötött kosár- és axo-axonikus sejtek, amelyek hatékony periszomatikus gátlósejtek. Mi történne az

attraktorokkal (és ezen a gondolatmeneten továbbmenve, az egész neuronális hálózattal), ha beletennénk a rendszerbe egy funkcionális gátlósejt hálózatot?

Az első kérdés, hogy mi indítja be az önszerveződő burst-öket/superburst-öket, a válasz, hogy nem tudjuk, de valamiféle periodikus aktivitás, akár metabolikus alapú, akár valamilyen ismeretlen genetikai program, amely a neuronokat a kritikus küszöb közelében tartja. A fizikában ezt "criticality" feltételnek hívják, és a katasztrófa elmélet dolgozott ki ezekre modelleket. Ezek szerint egy kumulatív folyamat elindul, de a rendszer egy ideig ellenáll a változásnak, míg nem a kumulatív folyamat meghalad egy küszöböt. A küszöböt elérve, viszont hirtelen átrendeződés történik, majd a folyamat újra indul. Ez olyan, mint amikor a hegyekben felhalmozódó hóra lehulló egyetlen hópehely beindíthat egy lavinát, ha azzal a hőtömeg meghalad egy kritikus súlyt. Nem véletlenül Beggs és Plenz (2003) hasonlóan disszociált szövettenyészetben vizsgált mintázatok megfigyelése alapján vezette be a "neural avalanches" koncepciót, amelyet sokan használnak azóta is az in vitro, sőt in vivo szeletekben megfigyelt aktivitás mintázatok leírására.

Ha egy ilyen hálózatba betennénk gátlósejteket, akkor az aktivitásmintázat jobban hasonlítana az organikus in vivo körülmények között megfigyelhető aktivitáshoz. Azonban továbbra is hiányozna a független input, amely természetes anatómiai kontextusban állandóan változó aktivitás mintákkal bombázná a hálózatot.

1.2.3 Érdekes jelenség a superburst-ökben előforduló burst-ök fenotípusa. Vajon mi lehet az oka annak, hogy az első burst jelentősen különbözik a többitől? Az első burst-ben találták a legnagyobb sejtüzélést, amely ráadásul valamivel szinkronizáltabb volt, mint a többi burstben (az első burst félszélessége a legkisebb, és ahogy haladunk előre az időben, úgy nő a félszélesség, és csökken az amplitúdó). Vajon mi lehet az oka, hogy a sejtek egyre kevésbé képesek szinkronizálódni? Továbbá, mitől áll le ez a fajta szinkronizáció? Mi vet véget a burst-öknek és a superburst-nek?

Jó megfigyelés. Az első burst valóban nagyobb, élesebb és az attraktor határciklusa is eltérő formájú (a hiánypótolta 5. Színes ábra). Úgy gondolom, valamiféle refraktor mechanizmus léphet fel az első burst után. Vagyis az első burst hullám egy olyan terjedő aktivitás, amely a legtöbb sejtet magába foglaló választ vált ki. Mivel itt egyes sejtek izolált aktivitásáról nem beszélhetünk, ugyanis a MEA nem tesz lehetővé single-unit mérést, ezért nem tudjuk, hogy az éles első burst-ért a sejtek megnövekedett tüzelési rátája felelős, vagy a megnövekedett számú sejt válasza. Ahogy idővel csökken az aktivitás, egyes neuronok lehet, hogy refraktor fázisba kerültek, esetleg az extracelluláris Na²⁺ koncentráció lecsökkent, vagy más irányba terjedt az aktivitás. Egy harmadik magyarázat lehet, hogy a második burst-ben kisült neuronok az első burst-ben triggerelt akciós potenciáljuk után tüzelnek bizonyos idővel. Tehát az első burst-ben érvényesülő aszinkronitás tovább nő az azt követő burst-ökben, és nemcsak térben, de időben is egyre inkább szóródni fog az aktivitás, míg fokozatosan elenyészik a 7. burst után. Nem tudjuk mi vet véget a burst-öknek, mint ahogy azt sem tudjuk mi triggereli őket. Feltételezem, hogy metabolikus források kimerülése és felhalmozódása.

1.2.4 Ezek a superburst-ök rendkívüli módon hasonlítanak egyes epilepsziás aktivitásokhoz, mint amilyen például egy komplex interiktális tüske. Az epilepsziás rohamok is állhatnak ehhez hasonló

eseményekből, csak ott nem áll le a szinkron események sorozata 6-7 burst után, hanem gyakran folyamatosan folytatódik akár percekig is. Vajon mennyire lehetne ezt a modellt epilepszia modellnek használni, ismerve a fent említett hátrányait, miszerint nincsenek benne gátlósejtek, de még ha volnának is, akkor is embrionális korúak, és jó eséllyel nem gátolnak? Vajon találhatnánk-e olyan beavatkozási pontot a burst, vagy még inkább a superburst kialakulásában, amelyben megállítható lenne a burst/superburst all-or-none típusú lefolyása? És ezen továbbrmenve, meg lehetne próbálni leállítani egy epilepsziás kisüléssorozatot?

Valóban hasonlítanak az epilepsziás rohamokhoz és nem is olyan távoli az analógia, mert a "spike and wave" típusú ún. 'absence seizure' lefolyása is 5-7 spike-wave ciklusból áll, hasonló periodicitású, de gyorsabb folyamat, mint a superburst-ok. Az analógia releváns abban az értelemben is, hogy a neuronok aktivitása mindkettő esetben egy önfenntartó periodikus mintázatba szerveződik. A harmadik, hogy mindkét esetben karakterisztikus hogy a neuronok aktivitásának van egy attraktor mélypontja, amely felé az aktivitás konvergál, amíg el nem éri a teljes szinkronizációt, majd ugyanúgy mint egy superburst, elenyészik. Az epilepszia azért nehezen gyógyítható, mert a biológiai neuron hálózatok egyik természetes attraktora a tökéletes 1 ms precízitású szinkronizáció, amelyből a hálózat nehezen kimozdítható. Efelé konvergál a dinamika, ha kivesszük a gátlóneuronokat, ha csökkentjük a K⁺ ionokat vagy növeljük a Na²⁺ ionokat, ha szöveti sérülés következtében vagy morfológiai elváltozás következtében az input pályák sérülnek és a szövet izolálódik a bemenő axon rostoktól, pl. agyi trauma esetében. Azonban, mivel az agyi disszociált szövettenyészet a természetestől nagyon eltérő citoarchitekturát képez, kísérleti célból nem annyira precíz modellje az epilepsziás szövetnek, mint egyéb knock-out és poligenetikus mutáns egér vagy patkány törzsek. Mindezzel együtt, osztom a bíráló véleményét, hogy ez a sztereotipikus aktivitás egy kínálkozó lehetőség az epilepszia kontrollálásának jobb megértése érdekében.

1.2.5 Vajon hogyan, milyen mechanizmussal erősítik fel a neuronhálózatok vagy attraktorok aktiválódását az érzelmi szabályozásban részt vevő agyi területek?

Ez a kérdés túlmegy a disszertációm keretein, de az Arizona State egyetemen, Katalin Gotharddal kollaborációban végzett kutatásaink eredményei birtokában, amelyeket makáko majmokon az amigdála, hippokampusz és cinguláris kérgi szimultán elvezetése során figyeltünk meg, szívesen spekulálok. Csaknem minden emlékünket érzelmi szociális kontextusban rögzítjük. Akár tanulás során, amikor is valakitől, valaki számára, valakivel együtt tanulunk, vagy a rögzítendő élmény társas helyzetben történik esetleg társas helyzet váltja ki. Ezt próbáltuk meg modellálni ezekben a kísérletekben, ahol majmok különböző szociális státuszú egyéb majmokat figyelték video monitoron, mindig kettőt, egy domináns hímet és egy szubordinális hímet. A neurális aktivitást aszerint elemeztük, hogy gaze-following vagy joint-attention szituáció valósult meg. Az amigdalában mind a single-unit aktivitás, mind az LFP és annak is a gamma-sávban mért oszcillációja szociális státusz-függő aktivitást mutat. Az amigdala pedig vetít a hippokampuszba, ahol ez az aspektusa az ingereknek az emlékek rögzítését befolyásolja. Egyértelmű volt a tendencia, hogy a megfigyelő majom a domináns majom által kiváltott joint-attention helyzetben jobban tanul, mint nem domináns helyzetű majommal ugyanilyen helyzetben. Azt, hogy miként erősítik és mely aspektusa erősödik a kiváltott neurális aktivitásnak, tüzelési ráta, a szekvenciák

gyakorisága, komplexitása, reprodukciója-e, azt nem tudjuk. Az viszont figyelemre méltó eredmény, hogy az amigdala nemcsak a szociális kontextusra érzékeny, hanem része a kéreg alatti szemmozgás vezérlésnek, és a szakkádok az amigdalában domináló gamma-aktivitással fázis csatoltan váltódnak ki, ami arra mutat, hogy az érzelmi szabályozásban kulcsszerepet játszó amigdala a vizuális mintavételezést közvetlenül is befolyásolni képes azzal, hogy a figyelem fókuszába hozza a domináns hímet vagy követi annak tekintetét. Így az érzelmi szabályozás nemcsak egy járulékos eleme, amely modulálná a rögzítendő információ súlyát, hanem közvetlenül befolyásolja a szenzoros input mintavételezését is.

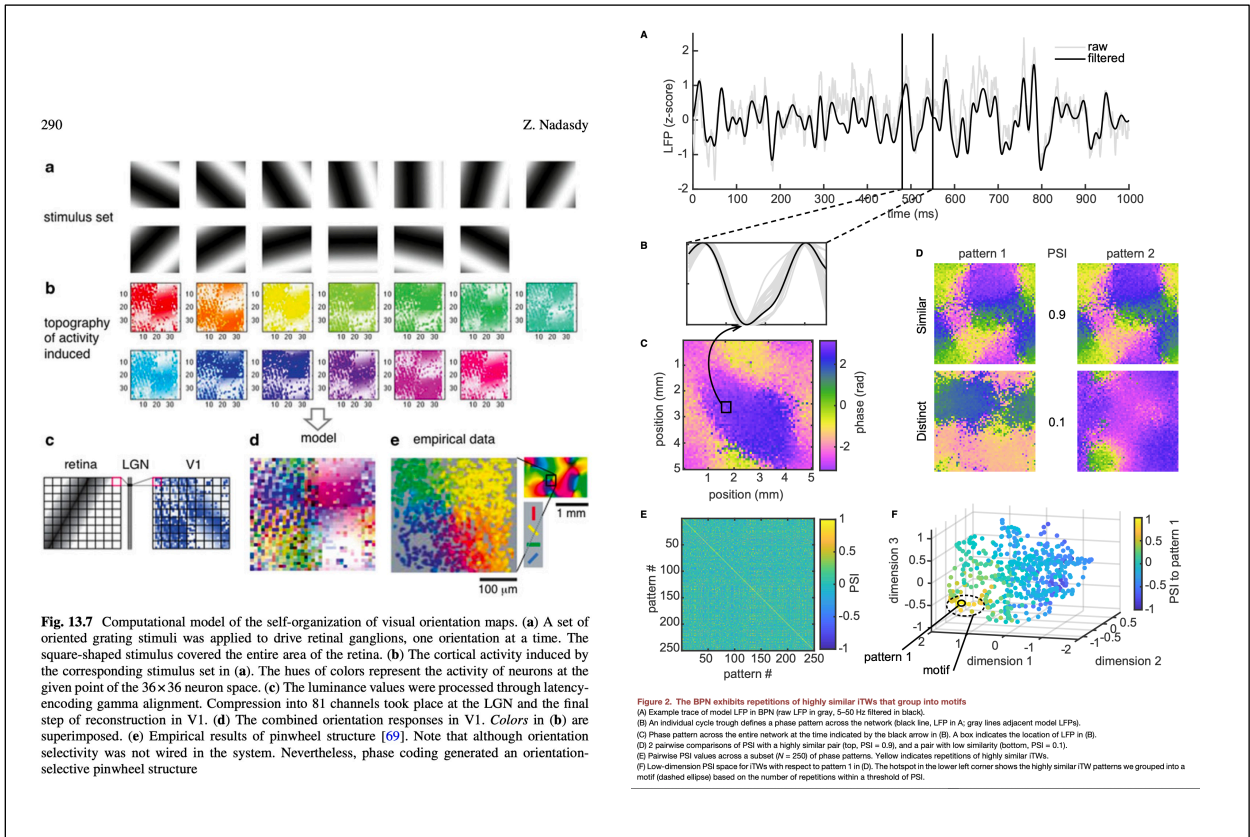
1.3.1 Mit gondol a Szerző arról, hogyan kellene elképzelni a terjedő hullámokat (travelling waves) az emberi neocortexben? Vajon vannak elágazási pontok? Egyforma sebességgel (vagyis késéssel) terjednek a hullámok minden irányba? Mi szabja meg, hogy mely terület lesz a kiindulópont azokon a területeken, amelyek nem kapnak közvetlen szenzoros inputot, mint pl. frontális vagy temporális kérgék? Van-e egyáltalán kiindulópontja ezeknek a terjedő hullámoknak ezeken a területeken? Vagy akár több helyen is indulhatnak egyszerre? Megállnak-e (és ha igen, akkor hogyan) a terjedő hullámok az adott funkcióval bíró agyerületeken (pl. beszédértő központ, vizuális kérgék, akusztikus kérgék)? Ha feltételezzük, hogy a terjedés szinaptikus jelátvitel eredménye, akkor vajon hogyan lehetne a terjedő hullámok terjedési mintázatából visszakövetni az anatómiai összeköttetéseket?

Ennen a témában sok publikáció látott napvilágot rágcsálókön (Contreras 2007; Wu és mtsai 2008; Lubenov és Siapas, 2009; Sato és mtsai 2012) főemlősökön (Davis és mtsai 2022; Gabriel, A., & Eckhorn 2003) majd humán adatokon is (Alamia, A., & VanRullen, R. (2019); Muller és mtsai, 2016; Yhang és mtsai, 2018; Das és mtsai 2022, Bhattacharya és mtsai 2022). Spontán, nem-kiváltott terjedő hullámokat leírták a retinában, hippokampuszban és agykéregben. Itt most a béta-gammára fókuszálnék, mert a theta- és alpha-sávú terjedő hullámok szakirodalmi áttekintése túlmenne az itt rendelkezésemre álló kereteken, de a témában több review cikk megjelent (Muller és mtsai, 2018). A gammán belül a frekvencia és a gamma hullámok terjedési sebessége is változó, és az utóbbi attól is függ milyen irányban mérjük. A 2009-ben rendelkezésemre álló szakirodalom és majmokon végzett saját méréseim alapján a gamma terjedési sebességet 0.1-0.3 m/s-ra becsülhető. Általánosságban elmondható minél lassúbb frekvenciasávot tekintünk, annál nagyobb területet (volumen) fednek le a koherens összefüggő hullámok. A theta például a hippokampusz teljes hosszában kiterjedő hullámokat képez, ez az emberi agyra vetítve a cm-es skála. Ezzel szemben a gamma sokkal kisebb területekre (volumenekre) korlátozódik, mm-es skála. Tehát az oszcilláció frekvenciájával arányos a terjedő hullámok szemcsézettsége. A terjedés iránya változó időben és térben, de a lassú hullámok terjedése (1-10 Hz között) sztereotipikusan a posteriortól anterior irányába mutat (ezt illusztrálja Joshua Jacobs videója https://youtu.be/4_mM24aj_ul?si=AK8-eqm6pl56IH9G)

Többen leírtak forgó terjedő hullámokat alvás alatt (Muller és mtsai, 2016) vagy munka memória alatt a prefrontális kéregben (Bhattacharya, 2022). Emellett gyakoriak a spirál és különböző komplex periodikus és görbült, vagy gyűrű formájú terjedő hullámok.

Itt kiragadnék egy példát, John Reynolds kísérletéből, amelyben 'pinwheel-szerű' terjedő hullám alakzatokat figyelt meg a majom MT kérgi áréájában. Ezt az aktivitás mintázatot a fázis kódolás

modellem csaknem 10 évvel korábban megjósolta, igaz a V1-re, de valószínűleg ott is érvényes (Nadasdy, 2015). A hivatkozott könyvfejezetben azt bizonyítom szimulációval, hogy a pinwheel struktúra szükségszerűen kialakul különböző orientáció szelektív neuronok egymástól független ingerlése alapján a fáziskódolásból anélkül, hogy bármilyen pinwheel-re utaló információt belecsempésznék a modellbe. Ezt illusztrálandó, mellékelek két ábrát, az egyik a hivatkozott könyvfejezet, a másik a John Reynolds cikk 2014-ből. A bal oldalon az (a) az ingerlés, (b) a kérgi válasz topográfiája és a (d) ábra az elméleti pinwheel modellt, amely a fázis kódolásból adódik és mellette az empirikus pinwheel a V1-ből. A jobb oldalon Reynolds' ábrája, ahol is (D) reprezentálja a különböző irányú terjedő hullámokból kapott pinwheel struktúrákat.



Összefoglalva, változatos geometria figyelhető meg különböző frekvenciasávokba, amelyeknek egyetlen közös vonása a hullámszerű terjedés. A frekvenciák közül a gamma valószínűleg kolumnáris eredetű, vagyis mindegyik kolumna generál gammát, de az, hogy abból lesz-e kolumnák között terjedő hullám, attól függ, hogy a szomszédos kolumnák kötött a gamma mennyire koherens és a gamma képes-e egy önmagát megújító nem-zéró fázis késésű hullámot generálni és azzal a szomszédok kolumnák gamma oszcillációját meghajtani ('entrainment'). Ha ez teljesül, akkor kolumnák fölött átívelő terjedő hullámok képződnek. Ha nem, akkor csak az adott kolumnára korlátozott gyűrűhullám alakul ki. Ezek nehezen detektálhatók, mert viszonylag rövid távolságon az egymással nem azonos fázisban oszcilláló gamma források kioltják egymást és elektrofiziológiailag nem detektálhatók, csak intracellulárisan.

Arról, hogy mi indítja el és mi állítja le annyit mondhatunk, hogy a gamma az folyamatos, és a külső ingerek nem, vagy csak kevésbé befolyásolják, (nem reset-elik). Ezzel szemben a béta, alpha, és théta hullámok reset-elhetők a kéregben és a hippokampuszban egyaránt külső ingerekkel és feladattal (Rizzuto és mtsai, 2003; Brüers & VanRullen, 2012; Kota és mtsai 2020).

Hogy mennyire lehet visszakövetkeztetni a terjedő mintákból a szinaptikus kapcsolatokra? A szinaptikus kapcsolatok az aktivitás terjedésének nagyon gazdag lehetőségeit biztosítják. Ezek alul determinálják a megvalósuló terjedési mintázatokat. Az, hogy ezekből a lehetőségekből mi valósul meg, sok mindentől függ. A terjedő hullámoknak lehetnek önszervező tulajdonságaik. Egyelőre nem ismerjük mi történik, amikor ezek a terjedő hullámok interferálnak, kioltják vagy erősítik egymást, de várhatóan hamarosan erre is választ kapunk.

1.3.2 A kérdésem az, hogy ha minden sejt tüzelése csak követi az LFP oszcillációját, akkor az hogyan indul el? Hogyan szinkronizálódnak a neuronok, hogy abból oszcilláció legyen? ... De vajon e sejtek tekinthetők-e ún. „pacemaker” sejteknek, mint pl. a thalamus-ban a reticularis sejtek (Steriade et al., J Neurophysiol 1987), amelyek külső (LFP) befolyás nélkül is oszcillálnak és ők idézik elő az LFP-n látható oszcillációt? Vagy pedig, ahogy az anatómiai adatok alapján inkább elképzelhető, hogy ezekre a sejtekre sok serkentés érkezik (Gulyás et al., J Neurosci, 1999), amely aktiválja őket. Vajon honnan kapják ezt a serkentő bemenetet ezek a sejtek ahhoz, hogy aztán ők legyenek képesek előidézni a gamma-oszcillációt? A környező/távolabbi piramis-sejtektől? Vagy esetleg a külső ingerek felől érkező bemenetek aktiválják a kosársejteket, és az általuk indukált LFP-k összeadódnak, és így aktiválják a kosársejteket, melyek aztán a többi sejtet/sejtcsoportot? És vajon hogyan szinkronizálódnak a kosársejtek? A dendritjeik között található gap junction-ökön keresztül (Fukuda and Kosaka, J Neurosci 2000), vagy pedig a rájuk érkező (szinkron?) serkentés szinkronizálja őket? Melyik feltevés a valószínűbb? Érdekelne a Szerző véleménye erről a kérdéstről, és arról, hogy – ha lenne rá ideje és energiája – hogyan vizsgálná.

Az LFP és a neuronok aktivitása között egy finom összjáték van, amelyet három faktor határoz meg: (i) a neuronok intrinzik oszcillációs tulajdonsága (rezonancia), (ii) a médium, amely közvetíti azt a neuronok között, (iii) és az akciós potenciálok és a hálózati interakciók hozzájárulása az intrinzik oszcillációkhoz. A probléma, hogy egyikről sem tudunk eleget ahhoz, hogy föl tudnánk írni egy egyenletet. (i) A rezonáns tulajdonságokat tekintve, és itt Yosef Yarom (Hutcheon és Yarom, 2000) munkásságára utalnék, lényegében minden ebből a szempontból vizsgált neuron kifejez egy preferált rezonáns frekvenciát a teljes releváns 1-100 Hz frekvencia tartományban. Vagyis, az inputot, amelynek frekvenciája a preferált frekvencia tartományban van erősíti, a többit gyengíti. (ii) A második, a glia és asztrociták szerepe ezen oszcillációk terjedésében. Az utóbbi 20 évben exponenciálisan növekedtek a glia és asztrocita hálózat szerepére vonatkozó adatok és a jelentőségük mára egyértelmű az oszcillációk terjedésében (Alvarez-Maubecin és mtsai, 2000; Larrosa, és mtsai, 2006; Lee és mtsai 2014; Haydon, 2000). Eszerint a glia hálózat nemcsak passzívan, de aktívan vezeti az oszcillációkat és kommunikálja nagyobb távolságra is. (iii) Viszonylag sokat tudunk a gamma-genezis mechanizmusáról -- kimerítő és alapos áttekintést ad Buzsáki és Wang 2012-es review cikke és a nemrég közzölt Fernandez-Ruiz és mtsai (2023) cikk. Azt azonban, hogy az egyes akciós potenciálok, mennyire képesek befolyásolni a neuron membrán potenciál oszcillációját kevésbé ismerjük. Egy nagyhatású cikk ebben a témában (Buzsáki és mtsai, 2012) úgy érvel, hogy az akciós potenciálokból származó csekély potenciál

hozzájáruláson kívül számolni kell az ephaptikus, és volumen-konduktancia által kifejtett hatásokkal is, amelyek képesek az oszcillációkat centiméteres távolságok között szinkronizálni. Itt szerintem hasonló jelenséggel állunk szemben, mint a Huygens falióráinak szinkronizációja. Nagyon csekély, de konzisztens rezonancia átvitel elegendő ahhoz, hogy szinkronizálja a fázis különbségek ellenére az oszcilláló entitásokat, úgy, mint a híres londoni Millennium híd nemkívánatos periodikus kilengései az átadás napján (Steven Strogatz ír erről 2014-es Sync c. könyvében)

Egyfelől valóban a küszöbalatti oszcillációk modulálják a tüzelés valószínűségét, de nem determinálják. Másfelől, a tüzelések is hangolják a sejt küszöbalatti oszcillációját, így ez egy kölcsönös hangolási folyamat. A moduláció azt jelenti, hogy a neuron képes a depolarizált fázison kívül is tüzelni, ha elé erős az input és ha az input kitaróan a hiperpolarizált fázisban hat, akkor képes a neuron SMO-ját eltolni olyan irányba, hogy az ne gátolja tovább az inger átvitelét. Ezért nem gondolom, hogy a talamuszon kívül az általam vizsgált területeken volnának pacemaker neuronok. A gamma oszcillációt mai tudásunk alapján az interneuronok hálózata gerjeszti a GABA receptorok kölcsönös összjátéka révén (Rinzel, Wang, Traub és mások hasonló modelljeinek sora támogatja). Azok idői struktúráját pedig inter-kolumnáris összehangolódási folyamatok szabályozzák. Ez olyan terület, ahol inkább a modellezésnek van szerepe, mint empirikus adatoknak, mert az utóbbiak csak szórványosak. A Traub-féle modellek alapján a gap-junctionok is elegendők az interneuronok szinkronizációjához.

A gamma oszcillációk keletkezésének mechanizmusára több modell is született, ezekből néhányat az opponens is említett. Nem hiszem, hogy a lehetséges magyarázatok közül ki kellene választanunk egyet, amely meghatározó. Én úgy látom a szakirodalom alapján, hogy a GABAerg kölcsönös gátlás elve, amelyet X.J. Wang népszerűsített, önmagában a gap-junctionok nélkül is elegendő a gamma oszcillációk generálásához. Azok egész hippocampuson átívelő vagy nagyobb sejtegyütteseket magába foglaló szinkronizációjához a gap-junctionok is hozzájárulhatnak. És ezek mellett nem zárhatjuk ki a volumen konduktanciát sem, amelynek szinten van hatása struktúrákon átívelő szinkronizáció és terjedő hullámok megteremtésében.

Ha lenne pénzem, időm, szakértelmem és energiám akkor a gamma oszcillációkat 2-photon technológiával vizsgálnám in vivo sejt- és hálózat szinten, a barrel kéregben, ahol is optogenetikailag manipulálnám a gamma oszcillációkat és monitoroznám az output neurális aktivitás változását. Az alternatív preparátum az majom vizuális kéreg lenne, hasonló módszerrel. Minkét esetben azonban nagyon nehéz definiálni az „output-ot” mert a kérgi hálózatok nem úgy épülnek fel, mint egy többrétegű perceptron. Tehát a kísérleti validálással még várni kell.

1.3.3 Firing together wiring together – Mit gondol a Szerző ennek az elméletnek a „továbbgörgetett” változatáról, mely szerint az egy időben született sejtek együtt tüzelnek és össze vannak kapcsolva („Born together fire and wire together”, ld. Huszár et al., Nat Neurosci 2022)?

Ez a gondolat számomra nagyon plauzibilis és az eredmények is meggyőzőek. Valamilyen előhuzalozott architektúra nélkül nagyon nehéz lenne elképzelni a bootstrapping-et, hogy mi alapján is rögzítené a hippocampus az első korrelációkat, ha nincsen spontán strukturált

aktivitás. Ugyanez a helyzet a látó és egyéb szenzoros áréák előhuzalozásával. Nem tudnánk megmagyarázni, hogy a veleszületett vaksággal élő emberek mikét használják látókérgüket hang lokalizációra, ha az nem volt erre a feladatra előhuzalozva.

1.3.4 A 2010-es Frontiers in Neuroscience cikkben a modell a retina felől érkező burst tüzeléseket kiszűri, és átalakítja egyszeres akciós potenciálokká. Ez biológiai-evolúciós szempontból egy nagyon előnytelen lépés volna, lévén, hogy a burst tüzeléshez több, másféle csatornák, és másféle áramok kellene, mint az egyszeres akciós potenciálokhöz. Ha erre nem lenne szüksége a sejtnek, biztos nem alakult volna ki, és nem fecsérelné rá rengeteg energiát a szervezet, hogy ezeket megszintetizálja és fenntartsa. Tehát jó eséllyel a burst tüzelésnek van valami előnye, vagy haszna, vagy más funkciója, mint az egyszeres, szórványos tüzelésnek. Az egyéb elméletek szerint a burst tüzelés befolyásolja a rövid távú memóriát (LTP, LTD), és a serkentő szinaptikus súlyok újraindítására (reset) szolgál (ld. pl. Birtoli and Ulrich, J Neurosci 2004). Hogyan lehetne ezt az információt is implementálni a modellbe?

A 2010-es modell számos neurofiziológiai és anatómiai részletet figyelmen kívül hagy – szándékosan az absztrakció végett. A modell csak azt feltételezi ezzel kapcsolatban, hogy egy bizonyos ponton a retina és a látókéreg között a sejtek kisülése frekvencia-kódból 'sparse-phase'-kódba vált, ahol az akciós potenciálok finom fázis viszonyai a többi sejten beérkező spike-okhoz képest információt hordoznak. A retinából érkező LGN-be vetítő ganglion sejt axonok nagyon heterogének. A parvo-, magno-, konio-celluláris csatornák nemcsak nem azonos típusú információt, de nem is azonos sebességgel vetítenek a látókéregbe. Teljesen egyetértek, hogy a burst-tüzelésnek is kell, hogy legyen szerepe az információátvitelben. Talán pont a fázis kód robusztusságának biztosításában, mivel ezek nagyon koncentráltan a gamma ciklus bizonyos fázisára lokalizálnak (egy burst 9-12 ms hosszú). Az is elképzelhető, hogy a burst-ök jelentése az LGN után más, mint a retina és LGN között. A spike sűrűség megnő az LGN után és a V1 IV. rétege nagyon intenzív bemenetet kap. Ez az én modellem szerint abból fakad, hogy az LGN divergenciák szétesztják ugyanazt a korábban lokalizált információt párhuzamos axonokon és így multiplexelve minden csatornán megnő a spike-ok száma. Ezzel összefügg, hogy a szenzoros áréákban a layer-IV-ben mindig magasabb az input ráta mint az egyéb rétegekben, mert azok már a kibontott információval dolgoznak. A komplex spike burst-öket a dendritrekekre visszaterjedő akciós potenciál okozza, tehát nem tudjuk, hogy van-e szerepük a plaszticitásban, vagy az „első spike mindent visz”. A modellbe simán lehetne integrálni ezt is, mint egy kicsit kiszélesített fázisú spike-ot. A 2009-2010-es cikkek célja egy nagyon tiszta és végletesen leegyszerűsített az elvárásoknak megfelelően működő proof-of-principle modell bemutatása volt. Se zaj nem volt implementálva, se feedback kapcsolatok. Egy pillanatra sem gondolom, hogy az agyban ezeknek nincs szerepük. De ahhoz, hogy azok szerepét megértsük, előbb ki kell venni a modellből és egyenként hozzáadni. Ebben az irányban történnek most is fejlesztések, de még nem publikáltuk az eredményeket.

1.4.1 Epilepsziás páciensekből vezettek el, az entorhinális kéregből. Vajon van-e összefüggés a grid sejtek viselkedése és az epilepszia között? Temporális lebeny eredetű epilepsziás betegekben a téri tájékozódás és a memória egyértelműen érintett, a betegek lassabban tájékozódnak és többet tévednek, mint a kontroll kísérleti személyek (pl. Grewe et al., Epilepsy&Behavior, 2014; Canovas et al., Epilepsy&Behavior, 2011). Elképzelhető-e, hogy a rágcsálók és az ember közötti egyes különbségek (pl. a nem kizárólag hexagonális mintázat) ennek tudhatók be?

Fontos kérdést vet fel az opponens. Nem kizárható, hogy az abnormális meziál temporális lebeny hozzájárul bármilyen kvalitatívan eltérő sejt szintű tulajdonság megjelenéséhez, amely egészséges embereken nem jelenne meg. Ezt etikai okokból nem áll módunkban tesztelni. Annak valószínűsége viszont, hogy az epilepszia okozta abnormális sejt funkció oly módon sérüljön, hogy (1) a grid távolságok a bejárható tér nagyságával arányosan skálázódjanak (2) a sarkokhoz orientálódjanak a grid-ek, (3) és megjelenjenek az ortogonális gridek, nagyon kicsi. Ez a konstelláció túl specifikus, és nagyon kicsi a valószínűsége, hogy az epilepszia következménye lenne, mert ezek a különbségek a patkányhoz képest javítják a tér reprezentációját. A cikkünkben nem szerepel, de az eredeti kézirat bírálói kifogásolták, hogy nagyon rövid ideig navigáltak a kísérleti személyeink egy környezetben és így sokkal kevesebb spike-ból kellett grid térképet szerkesztenünk, mint patkányokom szokás. Ennek ellenére az emberi EC sejtekből már az első spike-ok is precízen a grid pontok körül halmozódtak, ami szintén eltér a rágszálakon kapott adatoktól. Ezek a megfigyelések is a grid-sejt működés és tájékozódás hatékonyságát bizonyítják annak ellenére, hogy a vizsgált személyek epilepsziás betegek. Van egy további, szintén nem publikált érvünk. A viselkedéses részét a kísérletnek egészséges felnőtteken is elvégeztük egy korábbi tanulmányunkban és publikáltuk (Török és mtsai, 2014). A környezetek ugyan eltértek alaprajzban és architektúrában, de a feladat ugyanaz volt és kvalitatívan a betegeken kapott teljesítmény adatok nem tértek el a normál felnőtteken kapott adatoktól.

1.4.2 A két cikket összevetve nekem nem egyértelmű, hogyan is néztek ki az elvezető elektródák. A 2017-es PNAS cikkben a fő és a kiegészítő (supplementary) szövegekből annyi derül ki, hogy kétféle elektródát használtak, egyiket az Ad-Tech Medical (katalógusszám: CMMS-22PX-F478), a másikat a PMT (katalógusszám: 2112-00-18-004) forgalmazta. A mikroelektródák 4 csoportban 2x2-es elrendezésben helyezkedtek el, a 16 mikroelektróda kontaktus közül ötről származnak az adatok, amelyeket attól függően váltogattak, hogy honnan volt a legnagyobb amplitúdójú single unit aktivitás. A fő szövegben az első ábrán egy MR fotóra illesztett sematikus rajz mutatja a mikroelektródák elrendezését a makro kontaktusokhoz képest, eredeti fotó egyik elektródáról sincs. Ezzel szemben, a 2022-es Science Advances cikkben egyféle, az Ad-Tech Medical által gyártott elektródával mértek, amelynek ugyanaz a katalógusszáma (CMMS-22PX-F478), de itt egy 4x4-es grid elrendezés van megadva mind a szövegben, mind a sematikus ábrákon (ld. Fig. 1B, 3, 4), fotó itt sincs az elektródáról. Ez utóbbi cikkben ugyanakkor ugyanaz az MR kép, ugyanazzal a sematikus elektróda ábrával szerepel (Fig. 1A), mint a 2017-es cikkben. Továbbá, se az Ad-Tech Medical, se a PMT oldalán nem találtam meg az említett elektródákat. Sőt, az Ad-Tech elektródáját az FDA (az amerikai élelmiszer és gyógyszerbiztonsági hivatal) visszahívta 2013-ban azzal, hogy veszélyes, mert leválhatnak róla darabok, amelyek aztán bennmaradhatnak az agyban. Mivel a páciensek beteg- és kísérleti adatai ugyanazok, ezért feltételezem, hogy ugyanarról a két személyről van szó. Milyen tehát az elektródák elrendezése? Négy darab 2x2-es, vagy egy darab 4x4-es? Vagy a két páciens közül az egyikben ilyen, másikban olyan?

Valóban ellentmondás van a két cikkben leírt elektróda specifikációk között. Ezekben a kísérletekben többféle elektródát próbáltunk ki. Különböző gyártók különböző típusait alkalmazva éveken át gyűjtöttünk adatokat. Az első méréseinket Ad-Tech elektródákkal végeztük, amelyekből kétfélét alkalmaztunk, a 4 x (2 x 2)-es hibrid plugin és a 2 x (4 x 4) konfigurációkat (katalógusszám: CMMS-22PX-F478). Az előbbi 4db 2 x 2-es plugin elektróda mátrix, amelyben a mikroelektródák egy 1 x 1 mm-es négyzet csúcsainak megfelelő pozícióban helyezkedtek el. Az utóbbi 2 db 4 x 4-es mikroelektróda grid, ahol az elektródák egy 9 mm²-es négyzet pontjaiban, helyezkedtek el, a legkisebb inter-elektróda távolság 1 mm volt. Az Ad-Tech elektródákat idő

közben azonban visszahívta a gyártó (kb. 100 egyéb elektróda típus mellett), és a plugin elektródák gyártását és forgalmazását átvette a PMT (katalógusszám: 2112-00-18-004 és 2112-00-18-006). Ugyancsak, az alábbi linken található katalógus a 20. oldalán:

<http://www.neurosurgeryresident.net/Op.%20Operative%20Techniques/00.%20Catalogs,%20Brochures,%20Manuals/PMT/PMT%20Electrode%20Catalog.pdf>

Ezek az elektródák konfigurációban és geometriában megegyeztek az Ad-Tech által korábban gyártottaknak. A cikkeinkben közölt adatokból az első páciens agyába az AD-Tech 4 x 4 a másodikba pedig a PMT 4 x 4-es elektródák kerültek beültetésre. A PNAS szupplementum Methods fejezetében helytelenül a 4 x 2 x 2 -es elektróda konfiguráció került említésre és ábrázolva, a 2 x 4 x 4 helyett, de ott ez irreleváns volt, mert elektródák között nem végeztünk pozíciótól függő összehasonlítást, szemben a második cikkel, ahol is az elektródák száma és elrendezése kulcsfontosságú volt. Nem könnyítette a helyzetünket, hogy akkor még csak egy 5 csatornás FHC erősítőnk volt, tehát nem tudtuk kihasználni a 16 csatorna előnyét a 4-el szemben.

1.4.3 A leírás szerint a mikroelektródák tompa hegyét benyomták az entorhinális kéreg II-III. rétegébe, a pia materen keresztül. Hogyan tud egy tompa hegyű, mindössze 800 µm hosszúságú fémdrót keresztül menni a pia materen? A mi tapasztalataink szerint a pia mater átszúrásához relatíve nagy erejű nyomás szükséges még akkor is, ha csak egy elektródát akarunk benyomni. A beszúrásakor a tompa hegyű elektróda az agyat először elkezd benyomni, majd pár mm benyomódás után szokta átlukasztani a pia matert, és csúszik be az agyszövetbe. Könnyebben átszúrja a pia matert, ha az elektróda hegye hegyes/éles, de ilyeneket nem érdemes krónikus vizsgálatokra használni, mert jelentősen sértik az agyszövetet, ahogy a páciensek mozognak a kivizsgálási időszakban. Feltételezéseim szerint a 800 µm hosszúságú, csoportban elhelyezkedő, tompa végű elektródák valószínűleg túl rövidek ahhoz, hogy átszúrják a pia matert, pláne egy 4x4-es elrendezésben. Az elektródák beszúrása annak fényében is érdekes, hogy az entorhinális kéreg bent van az agy bazális, mediális részén, az entorhinális kérgi pia mater ráadásul a mediális oldalra néz, és nem kívül van, laterálisan, ahol a kraniotómián keresztül kézzel/eszközzel megfelelő irányú és erejű nyomást lehetne gyakorolni egy elektródára ahhoz, hogy az bemenjen az agyszövetbe. Véleményem szerint nem biztos, hogy a mikroelektródák valóban bent voltak az entorhinális kéreg 2-3. rétegében, és onnan vettek volna mintát. Abban sem vagyok biztos, hogy egy rutin MR és CT, amellyel az elektródák helyzetét ellenőrizték, megfelelő voxel mérettel rendelkezik ahhoz, hogy ki tudná mutatni a 800 µm hosszú mikroelektródákat.

Az idegsebész a temporális lebeny alatt benyúlva a középső újjal a temporális lebeny belső falára enyhe nyomást gyakorolva rögzítette az elektródát. Ezt ő verbálisan is elmagyarázta a műtét során, hogy érezte amint a pia átszakad. Hogy mennyire voltak hegyesek a mikroelektródák, arra nem emlékszek, de vizuálisan megvizsgáltuk mikroszkóp alatt. Az elektródák végének levágása kérdésében rábíztam magam az Ad-Tech és PMT mérnökök tapasztalatára, mert ezeket az elektródákat más kutatók is használták. Igaz, hogy a műtét során nincs közvetlen vizuális verifikáció a mikroelektródák mélységére és pozíciójára vonatkozóan. Mivel azonban a mikroelektródák az ún. "strip" makroelektróda vékony szilikon tokjába vannak beillesztve az erre a célra kiképzett perforációkba, mint "plugin" elektródák, a makroelektródák pedig egyértelműen lokalizálhatók a posztoperatív MRI-n, a mikroelektródák pontos helyét is ki tudtuk következtetni. Egy ilyen MRI szerepel az 1. ábrán csak, a jobb láthatóság érdekében ki van emelve a strip elektróda körvonala. Tehát a műtét után a korrekt lokalizációt egyrészt az MRI felvétel verifikálja, másrészt az elektrofiziológia. Nehezen tudom elképzelni, hogy a gridsejtekhez hasonló aktivitás mintázatokat kaptunk volna olyan elektródákkal, amelyek nem voltak az entorhinális kéregben. Az, hogy milyen mélységben kell lenni ahhoz, hogy megkülönböztethető spike-okat

regisztráljunk, nem tudom. A feltételezés, hogy elértük a 2-3. réteget, azon alapul, hogy kaptunk a grid-sejtekre jellemző aktivitást, tehát elértük a sejtestek legkülső rétegét (layer 2/3). De Buzsáki György csoportja azt is demonstrálta, hogy lehet spike-okat elvezetni az agykéreg felszínéről is a neurogrid elektódákkal (Khodagholy, és mtsai, 2015). Ennek fényében, nincsenek kétségeim, hogy valódi és nem vélt entorhinális kérgi neuronok aktivitását regisztráltuk. Ezen túlmenően, minden kétségemet a lokalizációt illetően eloszlatták a pácienssel végzett munka közben szerzett tapasztalatok, az olyan élmények, mint amikor az erősítő képernyőjén mind a 4 elektróda jelein hirtelen megjelennek a spike-ok mihelyt a páciens elindítja a téri navigációs játékot, amely lényegében csak egy "optic-flow", és azonnal elhallgatnak a sejtek, amint a beteg leteszi a tabletet.

1.4.4 A sejtklaszterezéssel kapcsolatban is vannak kérdéseim. Történtek-e manuális ellenőrzések, miután a WaveClus szoftver segítségével meghatározták a single unitokat? Tapasztalataink szerint egyik szoftver sem képes igazán jól szétválasztani a klasztereket, pláne nem egy olyan elvezetésben, ahol egy csatornáról származnak az egyes sejtekre vonatkozó adatok. Az is érdekel, hogyan tudtak ennyi single unitot elkülöníteni. Több olyan elvezetés is volt, amelyben egy csatornán 4 (de akár 7!) sejtet tudtak klaszterezni (2022-es cikk, pl. Fig. S4, S5). A mi elvezetéseinkben már a 4 szétválasztható sejt is extrém ritka egy csatornán, annál több sejtet nem láttunk még, míg itt 4 egymás melletti kontaktuson is szétválasztottak 4 sejtet, de volt, hogy akár 7 single unitot egy elektródán, több elvezetésben is. Az entorhinális kéreg ugyanolyan 6 rétegű neocortex, mint pl. a frontális vagy a temporális kéreg (ahonnan a mi elvezetéseink többsége származik), nem gondolom, hogy a neuronok sűrűsége annyival nagyobb lenne itt, hogy ennyivel több sejt látható lenne az elektródákon. Véleményem szerint a Mahalanobis távolság meghatározása és egy küszöb érték megadása nem elég ahhoz, hogy olyan klasztereket kapjunk, amelyeknél biztosak lehetünk benne, hogy az valóban sejt, valóban csak egy sejt, és hogy valóban annak az egy sejtnek az összes akciós potenciálja egy klaszterben legyen.

Természetesen manuálisan ellenőriztem a clusterok integritását, szegregációját és a zaj clustertől való szeparációját, valamint a refrakter intervallumokat minden „single-unitra”. Én a WaveClus szoftver egy továbbfejlesztett változatát használom (Gibson és mtsai, 2012.) amely érzékenyebb és hatékonyabb, mint a WaveClus és a legtöbb spike-sorting módszer, mert van egy opcionális mély-kereső spike-detekciós front-end-algoritmusa. Ez például képes arra, hogy a jelnél nagyobb zajból is kihalássa a spike-okat. A módszert itt nem fejtem ki, de szívesen elmagyarázom. Hátránya, hogy több lesz a téves-pozitív, de azokat a cluster-ezésnél és a refraktor-tesztnél két lépcsőben is ki lehet szűrni. A WaveClus kifejlesztésében egyébként társzerzőként magam is részt vettem, így elég jól ismerem a hibáit és erőnyeit (Quiñan-Quiroga és mtsai, 2004) A WaveClus, 2012-ben, a kísérleteink idején az egycsatornás spike-sorting mezőnyben a legjobban teljesítő módszer volt a KlustaKwik és OSort-al való összehasonlításban (Wild és mtsai, 2012).

Ami különbség lehet a frontális és temporális kéreghez képest, hogy az entorhinális kéregben a téri feladatok (specifikusan az optic-flow) robusztus választ vált ki. A sejtek tüzelési rátája továbbra is nagyon alacsony, leszámítva az interneuronokét, és a vélhető piramis sejteink szigorúan a téri rácspontokhoz közel tüzeltek, de viszonylag sok 4-7 single-unitot tudtunk izolálni így is. Hozzá kell tennem, hogy a későbbiekben használt Behnke-Fried splenoid elektródákkal, amelyeket a humán hippocampusban használtunk, sokkal kevesebb sikerünk volt. Ott a 8

elektrodából örültünk, ha 2-3 single-unit-ot tudtunk izolálni. Tehát nagyon sok múlik az elektróda típusán.

A spike-sorting módszerek megbízhatósága örökzöld téma. Minden spike-sorting módszernek vannak gyenge pontjai, amelyekbe bele lehet kötni és meg lehet támadni, mert általában nem ismert a „grand-truth”. Ahhoz, hogy valaki mester fokon használja, ismernie kell az alkalmazott módszer erőseit és korlátait, mint minden eszköznél. Ha a spike-sorting felhasználó jól ismeri az általa alkalmazott spike-sorting módszert, ki tudja hozni belőle a maximumot, és felismeri az artefaktumokat. Mivel nem tudunk minden egyes spike-ot validálni, az eredmények validálják a módszert. Vagy reprodukálható eredményeket kapunk vagy nem. Ha annak ellenére, hogy különböző spike-sorting módszereket használunk, konvergálnak az eredmények, akkor elég jó okunk van elhinni az eredményeket. Itt is ez a helyzet. Az általunk alkalmazott WaveClus variánsnak van egy nagyon kedvező vonása. A szuperparametrikus clustering modul sztochasztikus, tehát minden futtatásnál kicsit más eredményt ad, a spike-ok 1 %-a klasztert válthat. Ha ennek ellenére a kapott eredmény, például a grid-mezők geometriája, nem változik, akkor jó okunk van feltételezni, hogy az eredmény robusztus a spike-sorting módszerben inherens bizonytalanságra.

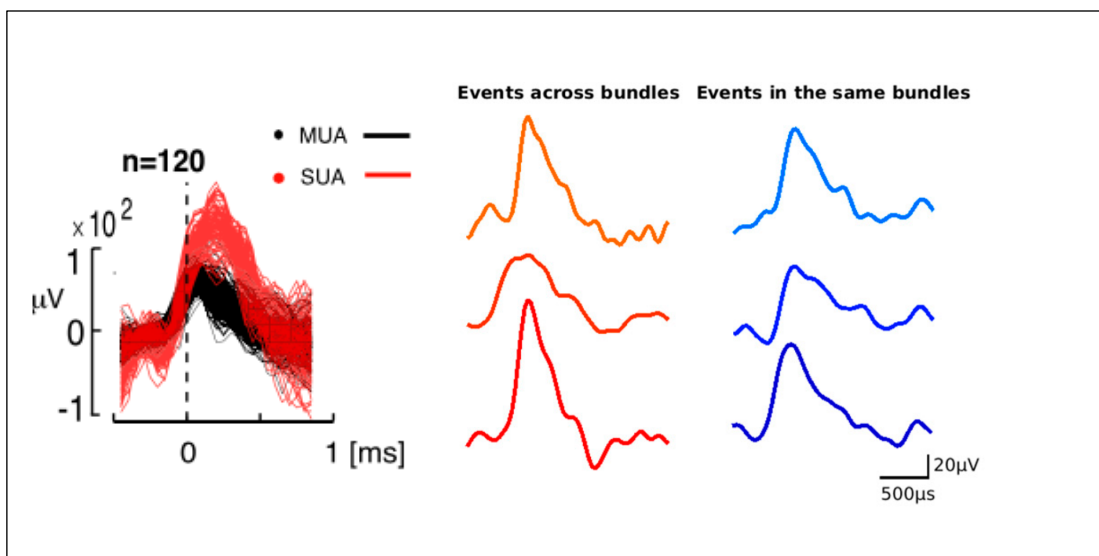
A Mahalanobis távolsággal ugyanez a helyzet. Lehet, hogy van jobb metrika, de ha az eredményeknek van értelme, reprodukálhatóak és konvergálnak, akkor az a pár százalék zaj, ami a spike clusterekben megjelenik, nem fogja az eredményeket invalidálni. Rengeteg időt töltöttünk el a spike-sorting finom hangolásával annak ellenére, hogy automatikus programmal dolgoztuk. Manuálisan képtelenség lett volna ilyen mennyiségű adatot feldolgozni. Az eredményeket ellenőrizve változtatni kellett a paramétereket. A spike-sorting minden szakaszában vannak szabad paraméterek (a spike-detekció módszere, hogy mély vagy felszíni, detekció küszöb, a wavelet koeficiensok vagy vonás dimenziók száma, a szuperparametrikus klaszterezésnél alkalmazott küszöbök beállítása, stb). Mi nem kézzel rajzoltuk körbe a klaszterek határait, de attól még volt humán szupervízió. A döntő kérdés az, hogy spike-sorting artefaktumok okozhatták-e az eredmények olyan alakulását, hogy azokból téves következtetéseket vontunk le. Úgy gondolom, amíg valaki be nem bizonyítja egy ilyen torzításnak a lehetőségét, addig megbízhatok az adatainkban.

Amennyiben a spike-sorting megbízhatóságának kérdése felvetődik, akkor többféle spike sorting módszer alkalmazását javaslom és azok hatásának vizsgálatát. Ha az eredmények konvergálnak, akkor azt nem a spike-sorting módszerben lévő szisztematikus elfogultság okozta. Jelenleg is ezt az elvet követjük, és ugyanazon adatokon több különböző spike-sorting módszerrel kapott eredményeket összehasonlítva a konvergencia dönt, hogy elfogadjuk-e vagy sem.

1.5.1 Továbbá, a 2017-es cikkben, a fő szövegben egy példát mutat a single unit-ra (Fig. 1), amely kb. $100 \mu V$ amplitúdójú, ugyanakkor a supplementary ábrákon olyan single unitok is vannak, amelyek akár $2 \times 10^4 = 20\,000 \mu V = 20 mV$ (!) amplitúdójúak (pl. S12, S13, S14-es ábrák). Ez gyakorlatilag juxtacelluláris elvezetésnek felelne meg, amely $35 \mu m$ átmérőjű elektródával nem lehetséges. Az idő skála sem egyezik, a fő szövegben, ahol a mutatott single unit lefutási ideje kb. $1 ms$ (ez reális), a supplementary-ban pedig akár $6-20$ (!) ms. Így vagy a skála nem megfelelő a supplementary dokumentumban, vagy a jel, amit detektáltak, nem single unit. Hozzá kell tenni, hogy a supplementary

dokumentumban gyakran nincsen mértékegység megadva az amplitúdó de főleg az idő tengelyen. A két cikkben bemutatott unitokat nézve nekem sok esetben nem tűnnek igazi single unitnak, sem a hullámformája, sem a MUA-tól való különbsége alapján. Mindent összevetve az az érzésem, hogy az alap adatok (vagyis a single unitok) nem tiszták, nem megbízhatóak. Nem biztos, hogy az entorhinális kéreg 2-3. rétegéből valók, és arról sem vagyok meggyőzve, hogy valóban csak egyes neuronok tüzelését detektálták.

A 100 uV amplitúdójú spike-okat reálisnak tartom. Összehasonlítás kedvéért mellékelek két ábrát, a baloldali a mi publikált ábránk (Fig. 1) a jobb oldali hat spike látható Florian Mormann publikációjából, amely emberi agyból a meziál-temporális lebenyből rögzített spike-okat illusztrál (Dehnen és mtsai, 2021). A hullámformák amplitúdó és időtartam tekintetében hasonlóak. A supplementary ábrákon (S13, S14, S25) szereplő extrém nagy amplitúdók minden bizonnyal konverziós hibák, amelyeket elmulasztottam átkonvertálni uV-ba. Az időskálákon pedig, ahol nincs külön a mértékegység feltüntetve, ott 24 pont felel meg 1 ms-nak. Szeretném megjegyezni, hogy a fekete hullámformák az ábrázolt spike-okon mindig a zaj clustert reprezentálják és alakjuk valóban eltér a megszokott spike morfológiától. A piros hullámformák reprezentálják a spike-clustert. Nem tudom, esetleg nem a zaj-cluster ábrázolása ugyanazon a tengelyen zavarta-e meg az Opponenst és készítette azon vélemény alkotásában, hogy ezek inkább multiunit aktivitás jelei lennének. A zaj-clustereket természetesen kihagytuk az elemzésből. Vannak szokatlan hullámformák, de az lehet az elektródánk sajátos vonása és az, hogy a mikroelektródák behatolási mélysége korlátozott volt kéregben. Arra a kételyre, hogy az elvezetések „nem biztos, hogy az entorhinális kéreg 2-3. rétegéből valók” azt tudom válaszolni, hogy a 0.8 mm-re vágott mikroelektródák a 2-3 rétegnél nem valószínű, hogy mélyebbre tudtak hatolni. Ha az elektródák esetleg az első rétegben landoltak, a single-unit aktivitás akkor is a 2-3. rétegből ered, mert az első rétegben nincsenek neuronok, csak axonok. A supplementből idézem: “We recorded wide-band signals from no deeper than layer II-III (given the < .8 mm tissue penetration and the average 5 mm cortical thickness of human EC, though lacking histological verification).” Az emberi agyból in vivo elevezetéseknel ennél precízebb elektróda lokalizációra nincs lehetőség.



1.5.2 Nem teljesen értem azt sem, hogy az LFP-t miért egy külön elektródán mérték, amely több mm távolságra is lehet akár attól, mint amelyen a single unitokat detektálták. Az érv az, hogy szeretnék volna, ha a mezőpotenciál (LFP) jelet nem „szennyezik” a single unitok harmonikus komponensei. De ugyanakkor minden elektródán széles sávban vették fel a jelet, és utólag, de még sejtclasszterezés előtt átalakították (downsampling) és szűrték a jelet azon a csatornán, ahol az LFP-t detektálták. Tehát meg lehetett volna csinálni (megfelelő adaptív szűrőkkel) azt is, hogy minden csatornán meghatározzák a θ és γ oszcillációk frekvenciáját és fázisát, a hozzá tartozó single unitokkal együtt. Hogyan változna vajon a fázistérkép, ha ilyen módszerrel vizsgálnánk? És a terjedő γ oszcilláció?

Az Opponens érvelése logikus, de két okból nem ugyanazon elektródáról felvett jelből számítottuk LFP-t és single-unit aktivitást. Az első, hogy korábbi cikkeink bírálata és hasonló témájú cikkek olvasása során gyakran találkoztam azzal az érveléssel, hogy az LFP magasabb frekvenciájú (γ) komponensét befolyásolják a spike-ok, és különösen a burst-ök „beszivárgásai” nem csak fiziológiailag, hanem matematikailag, a burst-ök szubharmonikus komponense megjelenhet a γ -ban. Mivel ez egy „confounding” faktor lehet a fázis viszonyok elemzése során, az átfedés kerülendő. Így az érvelés. Noha meggyőződésem, hogy a frekvencia-szivárgás veszélye nem áll fenn, mert a lassú- γ nem fed át a spike-ok frekvenciájával, a spike-ok γ -mal szinkron tüzelése pedig jól alátámasztott fiziológiai jelenség, mégis ez egy olyan módszertani támadási felületet kínált volna a bírálóinknak, amelyet nem tudunk volna utólag orvosolni. A másik ok, hogy ezeket a méréseket még egy DBS műtétekre kifejlesztett FHC erősítővel végeztük mindössze 5 csatornával, amelyből 4 single-unit csatorna volt és 1 csatorna LFP. Ezesetben is dedikálhattuk volna az 5. csatornát a 4 single unit elektróda valamelyikének, de nem akartuk feláldozni az 5. csatornát duplikált single-unit mérésre. Ha a kísérletet ma csinálnánk, akkor 128 csatornánk állna rendelkezésre wide-band jelekre, amelyből utólag LFP-t és single-unitot egyaránt ki tudnánk szűrni. Az eredményeken ugyan nem változtatna, de az LFP terjedését és annak fázis viszonyát a single-unithoz egyszerre több ponton tudnánk mérni.

1.5.3 A 2022-es cikkben a neuronok a γ oszcilláció fázisához képest megállapított tüzeléséből vonják le azt a következtetést, hogy a γ oszcilláció terjed a kéregben. Az egymás melletti kontaktusokon megnézték, hogy az ott található sejtek a γ mely fázisában tüzelnek, és azt találták, hogy az első kontaktushoz képest a szomszédos kontaktuson ez a tüzelés kb. 60° vagy 120° -kal el van tolódva, az eggyel távolabbi kontaktuson pedig 180° -kal. Ezt a bizonyítási módszert kicsit gyenge lábakon állónak gondolom. Ugyanis feltételezi azt, hogy minden sejt a γ oszcillációnak ugyanabban a fázisában tüzel. A hippocampus CA1 (Csicsvári et al., Neuron 2003) és CA3 (Hájos et al., J Neurosci, 2004) régióiban azonban a lokálisan mért γ oszcillációhoz képest a piramissejtek és a gátló interneuronok nem ugyanabban a fázisban, hanem kb. 90° -os eltolással tüzelnek. Így tehát, ha véletlenszerűen egyik helyen csak piramissejtet, a másikon pedig csak gátlósejtet detektáltak, akkor az eltolás akár ennek a ténynek a következménye is lehetne. Továbbá, a γ oszcilláció fázisa mind a hippocampusban (Csicsvári et al., Neuron 2003), mind az entorhinális kéregben (Chrobak and Buzsáki, J Neurosci 1998) attól is függ, hogy melyik rétegben mérjük. Elképzelhető, hogy nem minden mikrokontaktus ment be az entorhinális kéreg 2-3. rétegébe, hanem egyesek fenn maradtak a piális felszínen, így nem lehetünk biztosak abban, hogy minden kontaktus az entorhinális kéregnek ugyanazon rétegéből vette a jelet. Tovább gyengíti a terjedő γ oszcilláció megállapítását a mikroelektróda geometriájának a bizonytalansága, illetve a következő metodikai kérdés.

A sejtek (akár egy elektródán detektált több sejt együtt, akár egyes sejtek) a gamma oszcillációkor általában 120-150°-os szögben tüzeltek, és ugyan az egymás melletti elektródákon volt eltolódás a tüzelés szögében, maga a tüzelési szög terjedelme (a 120-150°) gyakorlatilag nem változott. Nem találtam viszont adatot arra nézve, hogy hogyan határozták meg ezt a 120-150°-ot a különböző sejtek és sejtcsoportok esetében. A polár diagramon látható csúcsok szerintem nem rajzolják ki egyértelműen a meghatározott 120-150°-os szöget (lásd pl. 2022-es cikk Fig. 3 és 4), sőt, nagyon hasonló polár diagramoknál (pl. Fig 3C és 3D) más spektrum van meghatározva (C ábrán 120-300°, D ábrán 210-360°), illetve akár ugyanannál a polár diagramnál is más spektrum van megadva (Fig 3D vs. Fig S8D). Ez utóbbi esetben az első és ötödik elektródák között a Fig 3D alapján 120°-os eltolódást, a Fig S8D alapján pedig 60°-os eltolódást mutatnak. Milyen módszerrel határozták meg ezeket a fázis spektrumokat, és ezeknek az esetleges hibája mennyiben befolyásolja a kapott eredményeket és az azokból levonható következtetéseket? Például azt, hogy egy terjedő gamma oszcillációt látunk az entorhinális kéregben?

Egy adott elektróda kontaktuson detektált sejtek közül négynek a tüzelését összevonták ahhoz, hogy egy fázis térképet készítsenek. Figyelembe vették-e azt, hogy az egy elektródán detektált különböző sejtek a gamma oszcilláció különböző fázisában tüzelhetnek (mint pl. a Fig 4B-D). Ellenőrizték-e ezt, mielőtt összevonták őket? Továbbá, azt figyelembe vették-e a sejtek összevonásánál, hogy egyes sejtek tüzelési frekvenciája magasabb a többinél? Ezek lényegesen eltolhatják/torzíthatják a polár diagramot, és a fázis térképeket is. Vajon hogyan különbözne a fázis térkép, ha kétféleképp vizsgálták volna, először minden akciós potenciált (unitot), másodsor pedig minden sejtet vettek volna bele egyforma súllyal? Tehát első esetben minden sejt minden tüzelése ugyanannyit ér a fázistérkép megalkotásakor, a második esetben pedig a sejtek tüzelése és fázisa normalizálva lenne, és sejtenként érne ugyanannyit.

A fő kérdésem mindezek fényében az, hogy vajon a nem tiszta adatok hogyan módosítják a két cikkben leírt jelenségeket, vagyis a grid sejtek jelenlétét, és viselkedését? Valószínűnek tartom, hogy valóban vannak grid sejtek az ember entorhinális kéregében, és az is lehet, hogy a tüzelésük fázis- kapcsolt a gamma oszcillációhoz. De vajon mennyire lehet messzemenő következtetéseket levonni a sejtek tüzelési mintázatáról és a tüzelés fázis kapcsoltságáról, a gamma oszcilláció terjedéséről úgy, hogy az adatokban relatíve nagy lehet a hibaszázalék? Vajon a „fázis, mint kód” hipotézisének végső tesztjeként gondolt analízis, melyben a sejtek gamma-fázisából meglepően jó pontossággal dekódolni tudták a páciens helyzetét az adott virtuális térben, mennyire állja meg a helyét, és mennyire támasztja alá a hipotézist annak fényében, hogy az alapadatok nem tiszták?

A Csicsvári és mtsai., (2003), Hájos és mtsai., 2004, és Chrobak and Buzsáki, (1998) cikkekkel vont párhuzam sántít. Az első két tanulmány patkányokon rögzített hippokampális adatokra épül. A második tanulmány in vitro preparátumokon készült. Még ha feltételezzük is, hogy nincs különbség a patkány és az ember elektrofiziológiája között, és eltekintünk az in vivo vs. in vitro különbségtől is, az idézett cikkek a hippokampuszról szólnak, mi pedig az entorhinális kéregről (EC) beszélünk. Az elvezetési rétegeket tekintve pedig logikailag kizárható, hogy elektródaink mélyebbre mentek volna, mint a 2-3 réteg, hogy össze vissza különböző mélységekbe, vagy ha a 2-3 rétegit sem jutottak el, akkor nem kaptunk volna jelet (lásd 1.4.3.). Továbbá, mi nem vettünk bele interneuron-gyanús sejteket a mintába, mert azok tüzelési fázisa homogénebb és térben sem lokalizált annyira, mint az alacsonyabb tüzelési rátájú vélhető piramis sejteké. Ezen felül, a Csicsvári (2003) cikkben a gammát ugyanarról az elektródáról vezették el, mint a unitokat. Ezzel szemben mi egy 1 mm-távolságban lévő elektródán elvezetett gammához viszonyítottuk a unitok tüzelési fázisát. A Chrobak-Buzsáki (1998) tanulmány ugyan entorhinális kérgi gammára vonatkozik, de a patkány és humán (főemlős) entorhinális kéreg anatómiája nagymértékben eltér, a rétegek sem passzolnak. Például a patkányban a 4. réteg elenyésző és a 2-3-as réteg egybemosódik. Úgy gondolom, hogy elég sok kritikus tényezőben különböznek az idézett cikkek

és a mi kísérleteink ahhoz, hogy az emberen gyűjtött adataink érvényességét ezen tanulmányok fényében ne megkérdőjelezzük meg.

Ha ennek ellenére feltételezzük, hogy a human EC és a patkány hippocampusz homológok, továbbá az elektródáink össze vissza helyezkedtek el és különböző mélységekben landoltak annak ellenére, hogy egyforma hosszúra voltak vágva és szilikon alapjuk párhuzamosan feküdt az EC felszínével, akkor is nagyon nehéz lenne megmagyarázni azokat a koherens fázis mintázatokat és azok forgatási invarianciákat, amelyeket kaptunk. Ez azt feltételezné, hogy az az elektródáink pont olyan mélységben landoltak, ahol a gamma véletlenül pont olyan fázisban volt, hogy az ábráinknak megfelelő periodikus topografikus mintázatokat képezett.

A neuronok tüzelési fázisának beágyazása a terjedő gamma mezőbe két fontos elméleti és empirikus megfigyelésre épít: (1) Az egyik a single-unit aktivitás és gamma közötti fázis kapcsolat, vagyis, hogy az EC neuronok tüzelésének időpontja korrelál a gamma bizonyos fázisával. (2) A másik, a gamma oszcilláció, mint mező, amely terjedő hullámként viselkedik. Nézzük meg ezeket külön. A spike valószínűség gamma frekvenciájú modulációja jól ismert és széleskörben reprodukált jelenség az agykéreg minden részében és a hippocampuszban (Singer és Gray 1995; Bragin és mtsai, 1995) beleértve az EC-t (Salkoff és mtsai 2015). Vagyis elvárható, hogy a gamma fázis kapcsolást megkapjuk az azonos vagy szomszédos elektródák között elvezetett LFP és single-unit aktivitás között. Ezt a fázis csatolást csak a kétféle jel, a single-unit aktivitás és LFP mérés távolsága tudná lerontani, ha a hatás távolságfüggő. Ez a távolság függés jelenik meg a második megfigyelésben. A gamma oszcillációk téri természetét illetően 3 modell lehetséges: (a) térben inkoherens (random) fázisok keveréke, (b) térben koherens állóhullámok és (c) terjedő hullámok. (Időben mindhárom koherens, egyébként nem lenne gamma). Ezek közül az (a) kizárható, mert semmilyen biofizikai modellel nem konzisztens. Egy hálózatban nem működhetnek független oszcillátorok (gondoljunk a Huygens ingákra). Tudjuk azt is, hogy a gamma beágyazódik a thétába és hogy a théta terjedő hullámokat képez a hippocampuszban (Lubenov és mtsai, 2009) és az EC-ben is (Hafting és mtsai, 2005). Továbbá jó okunk van kizárni a (b)-is, mivel az a terjedő hullámok egy speciális esete, amelyet két egymással pontosan szemben haladó és pontosan azonos frekvenciájú terjedő hullám szuperpozíciója képez. Marad tehát a (c). Az általam a cikkben felvázolt modell nem épít több előfeltevésre, mint ez a két állítás. Az adataink értelmezése nem más, mint az adatok illesztése ehhez a modellhez. Az, hogy konstans inter-elektroda távolság esetén konstans szögben tér el a sejtek tüzelési fázisa egy konstans forrású terjedő gammára, geometriai szükségszerűség. A konstans fázis szögtől eltérés egyébként a gamma gyűrűk görbületétől függ (amennyiben azok gyűrű hullámok), de időben nem változik. Amit a cikkben csináltunk, nem más, mint az adatok összehasonlítása ezzel a modellel, és úgy találtuk sok statisztikai tesztel igazolva (amelyek mindegyike magasan szignifikáns volt és a cikkben szerepel), hogy az adatok szépen illeszkednek a modellhez. Azt, hogy a kapott összefüggések nem a véletlen művei, több keverési és randomizációs tesztel igazoltuk. A téri fázis patternek idői stabilitását kereszt-validációval ellenőriztük. Minden házfeladatot elvégeztünk, amit tudtunk, sokkal többet, mint a megelőző tanulmányok. Mindezen túlmenően egy Bayesi dekóderrel megmutattuk, hogy a tüzelési fázis és az a-priori fázistérkép ismeretében az avatar által bejárt útvonal 100-ban rekonstruálható (az egyik kísérleti személyünk adatán legalábbis). Itt különben a legmeglepőbb

eredmény, ami nem bejósolható az előbbi előfeltevésekből, az, hogy ez az agyunkban képződő fázis mező egy a környezethez rögzített (allocentrikus) referencia keretben létezik. Minta csak egy cseppfolyós iránytű lenne az agyunkban, ami függetlenül attól, hogy éppen hol vagyunk és milyen irányban megyünk, mindig pontosan mutatja az irányt és helyet egy implicit téri koordináta rendszerben, amelyet a grid sejt aktivitás képez. A gridek is kijöttek a fáziskódolás modellből (ha nem is fedtek át pontosan a tüzelési ráta grid-ekkel), de hogy azok maguktól az allocentrikus térképhez lettek rögzítve, túllépte a várakozásaimat.

Az, hogy az egyik betegen a szögek lépcsőfokai 60, 60 és 120 fok a másikonál 60, 120, és 180 nem számít, mert a forgásszög ugrása a két elektróda között a gamma gyűrű hullámok központjának a helyzetétől függ az elektródához képest és ez nem várható, hogy két betegünk agyában ugyanaz legyen. Az, hogy az ugrás diszkrét lépésekben történik alátámasztja geometriai modellünket és az, hogy ez pont a 60 fok többszöröse, egyenesen meglepő.

Tehát az eredményeket abból a szempontból is lehet értékelni, hogy annak dacára, mennyi eltérés van a két ember agyában, mennyi különbség az elektróda implantációkban és az elektródák pozíciójában az EC-n belül, hogy az elvezetések mennyire zajosak, hogy mekkora a spike sorting inherens hiba százaléka, milyen a két személy tablet használati készsége, milyen a gyógyszerek hatása, és mekkora a figyelem ingadozása, ennyire konzisztens eredményeket kaptunk, szinte hihetetlen. Azt pedig, hogy az eredmények nem az adatfeldolgozás artefaktumai, a shuffling tesztekkel, fázis keveréssel, és a dekódolásnál alkalmazott keverési teszttel ellenőriztük. Ez nem jelenti azt, hogy egy fejlettebb technológiával, több csatornával, nagyobb számú single-unittal és az elektróda mátrix minden elektródájáról párhuzamosan elvezetett LFP-vel megismételve nem kapnánk gazdagabb és még érdekesebb eredményeket.

2. Válasz Dr. Varga Viktor Opponensi véleményére

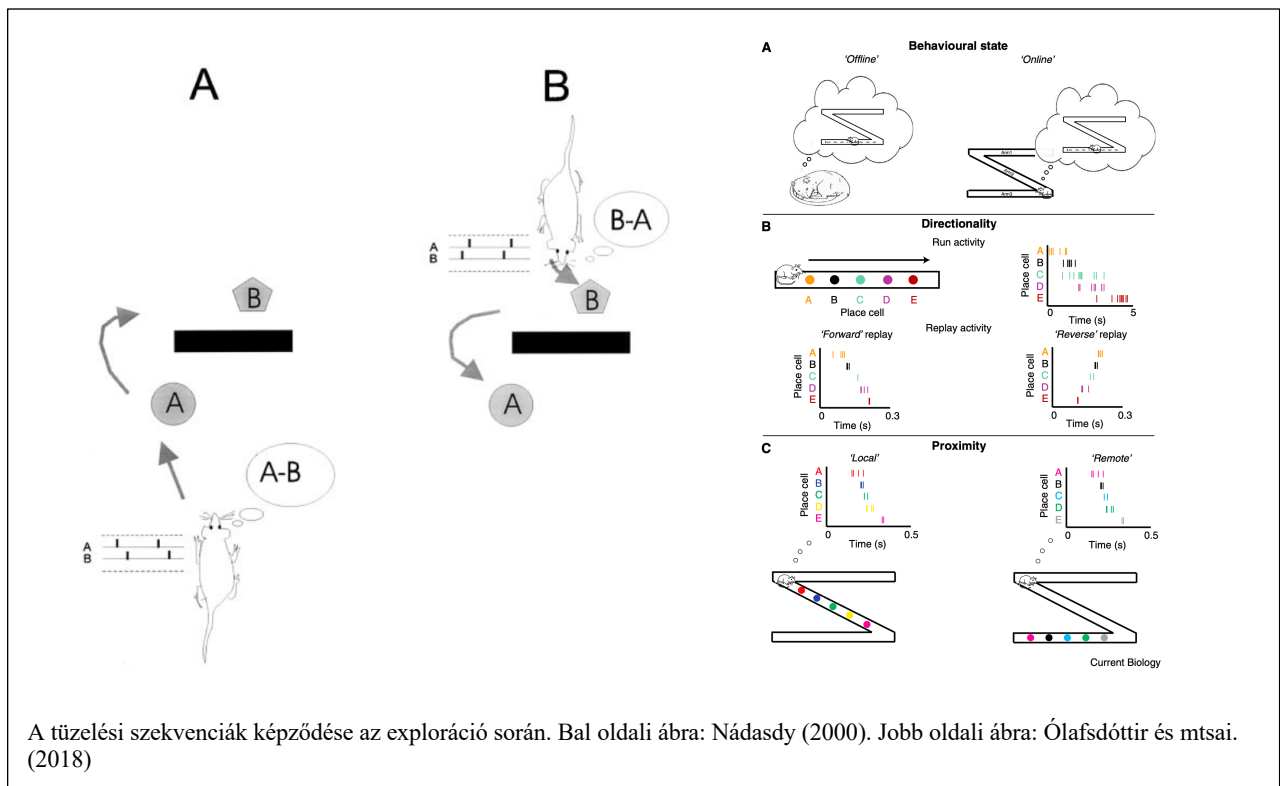
2.1.1 A Jelölt véleménye szerint mennyire lehet fontos a szekvenciákon belüli sorrend? Elképzelhetőnek tarja, hogy a sorrend külső hatásra történő megváltoztatásával fel lehet cserélni egy emléknymóban az események sorrendjét?

A korai 1999-es eredményünket, amely megalapozta a szekvenciák empirikus tanulmányozását, szorososan követte egy elméleti cikkem „Spike sequences and their consequences” címmel (Nadasdy, 2000). Ebben, talán elsőként fogalmaztam meg explicit módon a hipotézist, hogy az események vagy helyek exploráció során tapasztalt sorrendje a neuronok tüzelési sorrendjében tükröződik és egy szekvenciális összekötő kapcsolat alakul ki a neuronok között. Ez a mintázat az ismétlődő aktivációk révén rögzül és ugyanabban a sorrendben újra lejátszódik sharp-wave alatt („replay”). Ugyanebben a cikkben azonban felhívtam a figyelmet, hogy a helysejtek szekvenciális tüzeléséből még nem jön ki magától a kognitív térkép. Mivel a „helyeket” különböző sorrendben érintjük attól függően milyen irányból érkezünk, ezért nem egy, hanem több szekvencia ír le egy téri 2D konfigurációt. Ez az egyszerű körülmény kihívást jelent a konvencionális szekvencia-tanuló modelleknek. Szépen illusztrálja ezt a „csőlátást”, hogy a 20 évvel később írt cikkek a szekvenciák képződését még mindig 1-dimeziós alagút példáján magyarázzák (lásd: Ólafsdóttir és mtsai, 2018, de sorolhatnék 20 másik cikket). Ebből fakad, hogy ezek a modellek nem képesek számot adni arról, hogy miként lesz 2D-s (vagy 3D-s) kognitív térkép a szekvenciákból. Részben ez és egyéb fiziológiai megfontolások vezettek a fáziskódolási modell kidolgozásához. Ugyanis ott a szekvenciát nem csak az ingerrel való találkozás sorrendje határozza meg, hanem az azzal rokon összes szekvenciának aktiválódnia kell, amely megvalósulhat egy legalább 2D-s környezetben. Amikor a patkány (vagy a mi kísérleteinkben a vizsgált személy) végigmegy egy útvonalon egy virtuális 3-dimenziós környezetben, akkor elsősorban nem egy szekvenciát fog generálni, hanem aktivál egy a neuronok hálózatában terjedő membrán potenciál oszcillációk által fenntartott 2-dimenziós mezőt. Ebbe a mezőbe ágyazódik be az útközben érintett helyek szekvenciája, ahol is a sejtek egy bizonyos sorrendben szekvenciálisan kisülnek. A kisülések szekvenciája attól függ milyen irányból (milyen szögből) és milyen sebességgel halad. Fontos predikció, hogy ebben a modellben csak azokból a sejtekből lesznek helysejtek, amelyeket a gamma a depolarizációs fázisában aktiválni tud és azon a helyen lesz a „hely” definiálva, ahol az a sejt konzisztensen a gamma depolarizált fázisában van és az inputon a többi sejt irányából az arra helyre jellemző tájékozódási pontok által definiált szenzoros inputot kap. Nem minden sejt lesz ilyen ideális helyzetben és nem minden helyre fognak ezek a feltételek teljesülni. De azokra, a sejtekre és helyekre, amelyekre teljesülnek, minden irányból haladva és minden esetben teljesülnek. Azért, mert ez az oszcillációs mező az ágens (patkány, vagy kísérleti személy) orientációjától függően elfordul az agyban, mint egy iránytű (ehhez az inputot a head-direction sejtek biztosítják), és konstans távolságokat megtéve ugyanígy egy mező potenciál depolarizát állapotain halad át a sejt, ahol is tüzelni fog. Ebből jönnek ki a grid sejtek. Tehát, a kérdésben megfogalmazott flexibilitás és plaszticitás a szekvenciákra is érvényes. Azonban az is megjósolható, hogy ha mondjuk optogenetikai módszerrel perturbáljuk egy neuronnak a szekvencián belüli pozícióját, az lehet, hogy nem lesz elég ahhoz, hogy a szekvencia tartósan megváltozzon, mert ahhoz az egész depolarizációs mezőt kellene áthangolni.

2.1.2 További kérdés a mezőpotenciál oszcillációk szekvenciákban betöltött szerepének fontosságát érinti. Egyeszt hippokampalis szekvenciák esetében a piramissejtek θ ritmushoz Kepesti fázis precessziojanak kulcsszerepe van. Azonban vannak más idoskálán sot, oscillatorikus aktivitás hiányában szerveződo szekvenciák, melyek ismétlődése nem periodikus, hanem külső eseményhez, vagy belső állapotváltozáshoz köthető. Bonyolítja a helyzetet, hogy szekvenciákat számos, akár biológiai ritmustól független időablakot használva is lehet detektálni potencialisan minden agyterületen, hovatovább agyterületek között.

Ebből következik, hogy a szekvenciális mintázatok egy részének létrejöttében az oszcillációk szerepe vitatható. Erről szeretném kikérni a Jelölt véleményét.

A fázisprecesszió háttérében több mechanizmust is leírtak, ezekről részletes kísérleti adatok állnak rendelkezésre (ld. Losonczy Attila és Jeff Magee munkáit). Ezt figyelembe véve fontos lett volna részletesebben írni arról, hogy ezen adatok hogyan támogatják, illetve miben mondanak ellent a modellben leírtaknak. Az entorhinális grid kialakulásával kapcsolatban pedig pár éve publikáltak, hogy a grid sejtek fázisprecessziójának megszűnése nem interferál a térben periodikus tüzeléssel (Lepperod et al., 2021, Science Advances). Eszerint a grid sejt-aktivitás θ / γ kapcsoltsága nem szükséges a grid kialakulásához. Egy korábbi munkában pedig azt bizonyították, hogy a grid mezőkhöz kapcsolt aktivitás nem az intracelluláris oszcillációk magnitúdójához, hanem nem oscillatorikus ramp-ek megjelenéséhez köthető. Fontos lenne, hogy a Jelölt megvizsgálja az általa felvázolt modellt a fenti megjegyzések fényében.



A fentiekben a két fő kérdést szeretném különválasztani. Az egyik az oszcillációk szerepe a szekvenciák formálásában. A másik a théta fázis precesszió (TFP) szerepe a téri kognícióban és a grid sejtek kialakulásában.

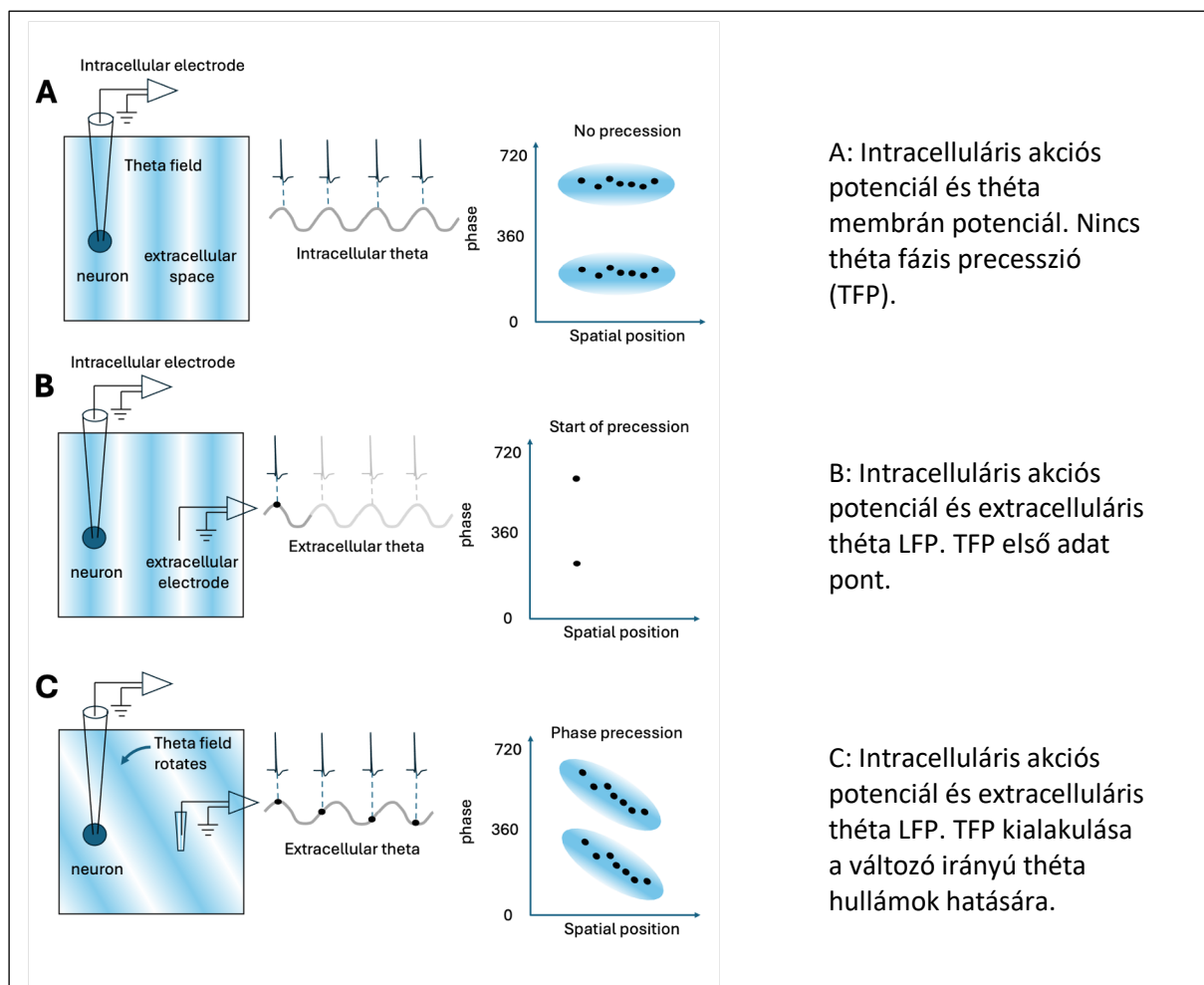
Úgy gondolom, hogy bár az oszcillációk kritikus szerepet játszanak a szekvenciák keletkezésében, alakításában és fenntartásában, de nem minden oszcilláció és nem egyformán. Például, annak ellenére, hogy a hippocampusz legjellemzőbb ritmusa a rágcslókon a théta, prevalenciája állatfajonként és rendenként, valamint az egyedben belül időben is dinamikusan változik. Denevéreken például, csak kis csomagokban rövid időre detektálható az entorhinális kéregben és a hippocampuszban (Yartsev és mtsai, 2011). Ennek ellenére a denevérek kiválóan navigálnak és emlékeznek helyekre. A théta az ember meziális-temporális lebenyében is intermittens és amplitúdó modulált (Jacobs 2013, Goyal és mtsai 2020), valamint markánsan jelen van majmok hasonló lebenyében is (Fries and Buffalo, 2009).

A thétaival szemben a gamma univerzálisabb. A rovarok „gomba testében” (mushroom body) markáns gamma oszcillációk érvényesülnek koherensen a single-unit aktivitással. Az 1999-es szekvenciákról szóló cikkünkben az idői kompresszió kapcsán megállapítottuk, hogy a piramis sejtek a szekvencián belül a gamma ritmusnak megfelelő idői regiszterekben tüzelnek. Ez így logikus is, mert a gamma szinkronban depolarizálja a sejteket, főleg az azonos elektródáról elvezetett neuronokat. Így a szekvenciák kettős oszcillációs kontroll alatt állnak. A szekvencia beágyazódik egy vagy több théta ciklusba, és azon belül a gamma fázisaihoz igazodik. A spike-ok idői precizitását úgy is megállapítottuk, hogy különböző mértékben kis random időekkel egy meghatározott intervallumon belül elmozdítottuk („jittering”), amelynek szélességét szisztematikusan növeltük 1, 2, 5, 10, 20, 50, 100 és 200 ms-os ablakokban, majd minden ilyen random jittering után kiszámítottuk az ismétlődő szekvenciák prevalenciáját. Az jött ki, hogy 20 ms-nél rövidebb elmozdításoknak nincs hatása a szekvenciák ismétlődésére és a replay-re, de annál nagyobb jitterek hirtelen lecsökkentik a szekvencia prevalenciát. Ebből azt a következtetést vontam le, hogy a tüzelések precizitása 20-25 ms, amely pont egy gamma ciklus. Természetesen ez csak az explorációs viselkedés alatt érvényes. A lasú hullámú alvás alatt a SPW-k közben a gamma hiányában ez az idői struktúra eltűnik, és ugyanazok a piramis sejtek gyorsan lavinaszerűen kisülnek, vélhetően az interneuronok gátló hatása alól felszabadulva, legalább is így gondoltuk.

Ezen kívül a gammáról úgy gondolkodom, mint az ízeltlábúaktól az emlősökig ívelő fundamentális oszcilláció az agyban, amely kvantálja a szenzoros inputot és az idegi aktivitásnak mintegy „komputációs órajele”. Ritmikus természete a GABA-erg interneuronok összjátékának köszönhető, amely képes volt egy olyan alapritmust adni az idegrendszernek, amely révén az adatáramlás, adat integráció, szinkronizáció, üzenet szegmentálás és információ multiplexelése megvalósulhat. A thétaival szemben a gamma folyamatos, és külső ingerek nem szakítják meg, mint a többi oszcillációt. Ezért úgy gondolom a gamma nélkülözhetetlen a szekvenciák kialakulásához és azokban kódolt információ precizitásának biztosításában és a kód integritásának megőrzése céljából, valamint a tudat, éberség és az agykérgi funkciókat felölelő kontrol megteremtésében.

Amikor az oszcillációk és spike-ok idői viszonyáról beszélünk a hippocampusz vagy a meziális-temporális lebeny vonatkozásában, akkor nem tudunk nem beszélni a théta-fázis precesszióról (TFP). Itt fontosnak tartom kiemelni, hogy ne keverjük össze a TFP-t az általam kifejtett gamma-fázis kódolással. A kettő nem ugyanaz. Noha nincs egyértelműen bizonyítva, de a TFP úgy tűnik nem feltétele a téri navigációnak.

A fázis precessziót már felfedezésekor O'Keefe és Recce úgy értelmezték (1993), mint egy precízebb önlokalizációt lehetővé tevő neurális kódot. Majd jött Harvey és Tank cikke (Harvey és mtsai, 2009), amely virtuális környezetben fej-rögzített patkányokon intracellulárisan is tesztelte a TFP-t és kiderült, hogy a sejtek tüzelése a sejtben mért thétahoz képest nem mutat precessziót, hanem konzisztensen a depolarizált fázisban nő a tüzelési valószínűség (ahogy azt a biofizika és a Hodgkin-Huxley egyenletek alapján elvárjuk). Én azt gondoltam, ez majd arra kényszeríti a kutatókat, hogy újragondolják a TFP szerepét. De nem ez történt. Ehelyett az eredmény tökéletes ignorálásával folytatódott fázis precesszió keresése, és kimutatták az entorhinális kéregben, grid sejteken is, sőt a vizuális kéregben a bazális ganglionokban is, és számos olyan agyi struktúrában, amelynek nincs közvetlen köze sem a téri lokalizációhoz, sem a téri viselkedéshez (Malhotra és mtsai, 2012).



Kérdések merültek fel másik irányból is. Kiderült, hogy állatfajok, mint pl. denevérek folyamatos théta nélkül is kiválóan lokalizálják magukat vagy zsákmányukat, a tárgyakat és szociális partnereiket is. Tehát TFP nélkül is működik a hippokampusz, sőt a grid sejtek is a denevérben. (Ez azért is releváns, mert napvilágot láttak olyan modellek, amelyek a thétának kulcsszerepet tulajdonítottak a grid sejtek kialakulásában. Ezzel egyidőben, kis késéssel, de humán és főemlős adatok is megerősítették, hogy ott a théta kevésbé folyamatos, mint a rágcsálókön. Ennek ellenére a TFP-t humán adatokon is kimutatták (Qasim,2021). Nem segített a kérdés tisztázásában az sem, hogy a gammát mindeközben ignorálták.

Én úgy látom, hogy a fázis precessziót övező ellentmondás a következőképp oldható fel.

Induljunk ki két megfigyelésből: (1) A théta a hippokampuszban terjedő aktivitást mutat (Lubenov és Siapas 2009, Zugaro 2005). (2) A TFP intracellulárisan mérve eltűnik, de extracellulárisan elvezett LFP-hez képest megvan. Ebből a két megfigyelésből következik, hogy mivel a neuron helye rögzített a térben, az extracelluláris théta, mint terjedő hullám átmegy rajta és depolarizálja. A sejt kívül a depolarizáló théta hullám csúcsán. Ha viszont a hullám fázisát máshol mérjük, mint a tüzelő neuronon, ahogy az tipikusan lenni szokott, amelyet befolyásol a körülötte lévő extracelluláris tér, akkor a fázis attól függ milyen irányban terjed a théta hullám abban az idegszövet térben. Ha a théta hullám iránya folyamatosan változik, akkor a sejt tüzelési fázisa is az iránytól függően precesszál az extracelluláris elektródához képest. A mellékelt ábrán próbáltam ezt illusztrálni, ahol is az (A) panel mutatja a Harvey-féle kísérleti paradigmát intracelluláris elvezetésekkel. A (B) és (C) panel pedig ugyanaz mind az (A), kivéve a théta fázisát extracelluláris elektródákkal mérjük és az ki van téve a théta terjedési irány változásának. A modellnek két predikciója van. Az egyik, hogy fázis előrehaladás mellett fázis késéseket is meg kellene figyelniük. A másik, hogy a fázis precesszió mértéke az extracelluláris referencia elektróda távolságával nő. Az előbbire vannak bizonyítékok, több publikációban is szerepel progresszív phase-lagging, nem csak phase-advancement. A másodikra nem tudok példát, de a kísérlet könnyen megvalósítható.

2.1.3 Az első munkában detektáltak-e gyorsan tüzelő, valószínűsíthetően interneuronokat a szekvenciákban? A replay kialakulásában esszenciális szerepe van a modulátoroknak, ezért egy bekezdést érdemes lenne ennek a témának is szentelni, különös tekintettel arra, hogy a moduláció képes a szinaptikus tanulási szabályokat is felülírni, például a spike timing-dependent plasticity-t időzítésfüggetlenné tenni (Seol et al., 2007, Neuron)

Igen találtunk vélhető interneuronokat a várható (20%-os) arányban, de ezek a sejtek olyan magas rátával tüzeltek és viszonylag folyamatosan, hogy ki kellett hagynunk őket a mintából. Az 1999-es cikkben még úgy véltük, az interneuronok nem járulnak hozzá specifikusan a szekvenciák alakulásához, hanem inkább azok precizitását definiálják. Az interneuronok tüzelései közel 20 ms-os időablakokat képeznek a gamma ritmus periódusaival szinkronban, amelybe a szekvenciák beágyazódnak. A későbbi cikkeimben is láttuk ezeket neuronokat, de ott már határozott téri modulációt is mutattak.

2.2.1 A Jelölt is megfogalmazta a megfigyelt mintázat perturbációkkal szembeni robusztusságára vonatkozó kérdést. Az ismertetett cikkben erre vonatkozóan nincs adat, azonban a későbbi publikációk alapján szívesen olvastam volna többet erről.

A disszociált szövettenyészetekkel való kísérletezés azzal a reménnyel kecsegtetett, hogy ezek a kis biológiai neuronhálóok majd a mesterséges neuronhálókat felváltó vagy azokkal szemben alternatívát kínáló univerzális tanuló gépek lesznek, amelyeket sokrétű feladatokra lehet majd felhasználni. Ebből az inspirációból született Steve M Potter „animat” és „hybrot”projectje (<https://potterlab.gatech.edu/labs/potter/animat/>), amelynek egyik célkitűzése volt, hogy az öntanuló szövettenyészetek egy kis virtuális, majd valós guruló szerkezetbe beépítve képesek lesznek megtanulni egy környezetet és abban navigálni. Nos, nem csak ez az álom nem valósult meg, de egyéb áttörés sem következett be, sőt, a mesterséges neuronhálóok és a mögöttük álló hardware exponenciálisan fejlődött, míg a természetes szövettenyészetek tanulási képességeiről bebizonyosodott, hogy sokkal korlátozottabb, mint gondoltuk. Ez pedig a perturbációs kísérletekből derült ki (Hales és mtsai, 2010). Én nem folytattam ezeket, de Steve Potter későbbi tanulmányaiból azt a tanulságot szűrtem le, hogy noha nagy megbízhatósággal lehet burst-öket kiváltani elektromos ingerekkel, azonban a burst-ön belüli szekvenciák sokkal ellenállóbbak a perturbációnak, mint gondolnánk (Bakkum és mtsai, 2008). Ez részben a stimuláció korlátozott precizitásával magyarázható, amely vonatkozásában áttörés lehet az optogenetika 2-photon stimulációval, valamint újkeletű holografikus stimulációs módszerek alkalmazása (Brunstein és mtsai, 2023). Végül is érthető, hogy a több ezer neuron közötti szinaptikus kapcsolatok által definiált útvonalak olyan „kitaposott ösvényt” képeznek, amelyet a hálózat architektúrája definiál és a szinapszisok áthangolásával csak korlátozott plaszticitás valósítható meg.

2.2.2 Kérdésem, hogy a szövettenyészetben megfigyelték-e, hogy a gyorsabban tüzelő neuronok helyzete a szekvencián belül kevésbé változik az alacsonyabb aktivitású tagokkal összehasonlítva?

Ez egy okos felvetés, de a kísérleteinkben ilyen megkülönböztetésre nem volt módunk. Egyáltalán nem is tudtunk neuronokat izolálni a populációból, mert a MEA microelectrode-array elektródái túl nagyok ahhoz. De ez a kérdés teljesen valid, és érdemes lenne utánamenni fejlettebb elektródákkal.

2.3.1 Túl sok mindent akar megmagyarázni, ehhez viszont véleményem szerint elég merészen lépi át a biológiai realitásokat, nem tudja meggyőzően bemutatni a modell komponenseinek biológiai megfelelőit. Ebből a részből is hiányzik a modell publikálása óta eltelt idő eredményeinek sokkal részletesebb áttekintése. Szükséges lett volna azonosítani mind a modellt támogató, mind az annak ellentmondó biológiai eredményeket, különös tekintettel az adott jelenséget magyarázó rivális modellekkel való összehasonlításra. Először is, kulcsfontosságú lenne megmutatni, hogy a gamma utazóhullám, erre viszont nem ad bizonyítékot, az irodalomban inkább az ellenkezőjére találunk példát (zero lag synchrony).

Amikor arra vállalkozunk, hogy egy átfogó modellt leredukáljunk arra a szintre, hogy numerikusan szimulálható legyen és demonstrálja a kitűzött célnak megfelelő teljesítményt érzékenységben és precizitásban, akkor szükségszerűen olyan kompromisszumokat teszünk, amelyek átlépik a biológiai realitás határait. Egyébként nem tudnánk izolálni, hogy egy a biológiailag minden részletében precíz modellnek mely részletei felelősek a megfigyelt viselkedésért. Így volt ez a

Hopfield-hálókkal, és a korai neurális háló modellekkel is, amelyek az idegrendszer egy-egy speciális aspektusát szimulálták teljesen figyelmen kívül hagyva a többit. Tisztában vagyok vele, hogy a retinális ganglionok komplexitása nem tükröződik a fázis-kódolási modellemben, de egy fontos aspektusa igen. Mégpedig, hogy terjedő gamma hullámok vannak benne, ami viszont egyéb modellekből hiányzik. Az LGN és V1 anatómiailag sokkal bonyolultabbak, mint a modell, hiszen a modell nem tükrözi még a kéreg réteges szerkezetét sem, de a komputáció szempontjából kritikus vonások, így az LGN divergens szinaptikus kapcsolatai és a kérgi intrakolumnáris gamma oszcillációi, amelyek az eredeti input rekonstrukciójához kellenek, implementálva vannak a szimulációban. Tehát bizonyos biológiai realitásokat átlép a modell, de azokkal nem megy szembe.

Így például a retinális input enkódolásánál figyelmen kívül hagyjuk a ganglionok tüzelési rátájában kódolt információt, és ahelyett a látencia kódra összpontosítunk (Gollisch, Meister, 2008). Nincs ellentmondás a fiziológiai adatokkal, de eltekintünk a tüzelési rátától, mert a célunk az, hogy bizonyítsuk, hogy a tüzelési ráta nélkül is működik a modell. Egy percig sem vitatom, hogy a tüzelési rátában információ van. A következő lépésben a téri kód úgy érkezik az LGN-be, hogy az már a gamma oszcillációkba van csomagolva (Koepsell és mtsai, 2009) miközben láthatóan veszít a téri specificitásból. A V1 azonban az elveszett retinális topográfiát, és vele együtt a téri specificitást, mint egy varázsütésre visszanyeri. Ezt a „varázsütést” kívántam megmagyarázni az interferencia-elvvel. A modell azonban nem ad számot sem a retina összetettségéről, sem a magno-, parvo- és konio-celluláris pályákról, amelyek ráadásul eltérő sebességgel vezetik az információt. Viszont megoldást kínál arra a problémára, miért nem keverednek össze a különböző sebességgel vetített jelek a vizuális pályákban. Már ez önmagában egy súlyos elméleti kérdést vet fel, amelyet a fáziskódolás igen, de egyéb modellek nem oldanak meg. Ezért a modellem megfontolásból egy 'proof-of-concept' típusú modell, amely lehetővé teszi, hogy numerikus szimulációval teszteljük, de cserében eltekint a teljes fiziológiai komplexitástól.

A bírálónak igaza van, hogy jobban össze lehetett volna foglalni a modellel összhangban és ellentmondásban lévő eredményeket. Az elmúlt időben azonban nincs birtokomban olyan fiziológiai eredmény, amely élesen ellentmondana a fázis kódolás elméletének. Ehelyett csak olyan eredményeket látok, amelyek támogatják, bár nem tudom kizárni az elfogult mintavételezés lehetőségét sem.

Összegyűjtöttem egy listát arról, hogy a fázis kódolás modell publikálásával egyidőben vagy azután milyen támogató eredmények láttak napvilágot:

- 1) A latencia-kódolást a retinában Marcus Meister kísérlete bizonyította szalamanderen (Gollisch, Meister, 2008). Amikor a Maister cikk megjelent a Science-ban nekem már megvoltak a szimulációs eredményeim, amelyekben a retinális latencia kódolásra, mint szükséges de hipotetikus előfeltevésre épültek.
- 2) A cikkemmel egyidőben jelent meg Lubenov és Siapas (2009) cikke a terjedő théta hullámokról. Én nem tudtam az ő eredményükről amikor a szimulációkat végeztem. Ez is egy predikció volt, amely a publikációval közel egyidőben igazolódott.
- 3) Azóta született eredmények, melyek támogatják az utazó hullámok létezését a Gamma tartományban:

- a. Reynolds a Salk Institute-ből selyemmajom (marmoset) MT áréájában figyelt meg terjedő hullámokat 5-40 Hz között (Davis és mtsai, 2020).
 - b. Alex Proekt csoportja egereken közölt feed-forward és feedback terjedő hullámokat (Aggarwal és mtsai, 2022).
 - c. Nagy területek fölött átívelő thétába beágyazott utazó hullámszerű gamma oszcillációkat figyeltek meg a selyemmajom frontális-temporális-parietális-és vizuális agykérgében (Kaneko és mtsai, 2022).
- 4) Ezzel összefüggésben a modell implicálja, hogy a nem terjedő hullámok, vagyis a gamma állóhullámok, patológiásak. Az egyhelyben pulzáló gamma hullám nem más, mint egy 0-fáziskésésű szinkronizáció, amely az epilepsziás rohamokra jellemző. Ez lehet fokális, vagy kiterjedt szinkron aktivitása a neuronoknak, amit 'hiper-szinkronizációként' jellemeznek, egy kifejezés, amit már Wilder Penfield és Herbert Jasper is használtak. Azóta csak megszilárdult a meggyőződés, hogy az ú.n. 'Paroxysmal Depolarizing Shift' (PDS) amely a mintegy elragadja a GABA-erg neuronok hálózatát és „összerántja” a gamma oszcillációt egy összefüggő szinkronizált szigetet alkotva az agykéregben (vagy a hippocampusban). A sziget gyorsan átterjed egyéb áréákra. Itt nem a gamma hullám terjedéséről van szó, hanem a zéró-fázis szinkronizáció „magával ragadja” a többi agyterület gamma aktivitását, ezzel belekényszerítve a neuronokat egy olyan intenzív önfenntartó pozitív visszacsatolási hurokba, amely gyorsan kimeríti a neuronok metabolikus tartalékjait és programozott sejt pusztuláshoz vezet. Ilyen állapot a status epilepticus.

A terjedő agyhullámok kognitív funkciókban betöltött szerepéről, külön kiemelve a gammát, a Scientific American is külön cikket szentelt ("Traveling" Brain Waves May Be Critical for Cognition" in SA Mind Vol. 29 No. 5 (September 2018), p. 11). A terjedő gammáról szóló cikkek listája az idézeteknél sokkal hosszabb, de most csak néhányat említettem a közelmúltból.

Azt, hogy a gamma terjedő hullámokba szerveződhet az idegtudományban többen felvetették már a 70-es években, közöttük Walter J. Freeman (Freeman, 1975). Őt követve Wolf Singer, Chares Gray és Andreas K. Engel (Gray és mtsai, 1989), valamint Rodolfo Llinás (Llinás, 1999) mind felismerték a gamma jelentőségét, de azt a szinkronizációval hozták összefüggésbe (ezeket disszertációmban kifejtettem a 'Binding by synchrony' modellek kapcsán). Hogy gondolat, hogy a terjedő hullámok nem csak epifenomének, hanem komputációs szerepük van a neurális kódolásban, az általam publikált modell dolgozta ki. Azt a hipotézist pedig, hogy a terjedő gamma elengedhetetlen az éberség és tudat fenntartásához a későbbiekben az epilepszia területén végzett kutatásaim csak megerősítették. A rohamok ugyanis pont a gamma és egyéb frekvenciák zéró-fázis szögű szinkronizációjával jellemezhetőek. A szinkronizáció nemhogy nem jó az agynak, de kifejezetten káros. Blokkolja az információátvitelt. Ezzel szemben a csekély mértékű aszinkronitás, amelyet a terjedő hullámokban manifesztálódik, optimális feltételeket teremt az információátvitel számára.

A rivális modelleket nagyvonalakban bemutatam disszertációmban (23-30 oldal), talán nem elég mélységben. Ezek a 'Binding by synchrony', 'Théta phase precession', 'Latency coding', és 'Synfire chains'. A témában nemrégiben megjelent tanulmány a patkány barrell-kérgében írta le a terjedő gamma aktivitás különböző rétegek között (Gonzales, 2025). Természetesen ez sem egy kimerítő lista, de mivel nem centrális témája disszertációnak, ezért csak egy áttekintésre futotta.

2.3.2 További probléma, hogy az *in vivo* mérhető gamma stabilitása/ szabályossága nem kompatibilis a modell által feltételezett milliszekundumos precizitással.

Hogyan egyeztethető össze a gamma oszcillációk ilyenén variabilitása a modell által feltételezett precizitással?

*Hogyan befolyásolná a gamma ciklusonkénti variabilitásának növelése, esetleg az *in vivo* mért gamma változékonyságának imitálásával, ezen fokozatok kimenetét? Mennyire tolerálja a modell a gamma alignment és a rekonstrukciós réteg közötti gamma fázisgradiens megzavarását? Másik lehetőség a redundancia mértékének meghatározása a modell rétegeiből neuronok eltávolításával, ezzel annak kiderítése, hogy a feldolgozás stádiumai közül melyik mennyire érzékeny a hálózat egy részének kiesésére.*

Leszögezem, nincs milliszekundumos precizitási elvárás, mert a gamma nem kell, hogy koherens és szabályos szinusz hullámot képezzen. Sőt stabil sem kell legyen. A modell mindössze azt várja el a gammától, hogy a fázis gradiense és az amplitúdó mintázata bizonyos hibahatáron belül megegyezzen szenzoros receptorok oldalán a cél állomáson érvényesülő téri fázis gradienssel, ami a gamma terjedési sebessége determinál. Mivel a gamma terjedési sebességét főként a gátló interneuronok hálózata és a GABA időállandója határozza meg, az pedig elég univerzális az állatvilágban, beleértve az emberi agyat továbbá a különböző struktúrák között is, ezért kielégül a fenti feltétel a terjedési sebesség állandóságára nézve. A gamma koherencia hatását a rekonstrukció pontosságára lentebb a 3.2.1 pontban adott válaszomban mélyebben kifejtettem és grafikusán is illusztráltam.

De még ha a gamma egy megbízhatatlan és állandóan változó fázis gradiensű folyamat, akkor is csak bizonyos korlátok között csökkentené a rekonstrukció precizitását, és emellett egy adott inger reprezentációjának sokféle változatát generálná. Például, ha a bemenet egy "T"-betű, akkor a rekonstruált output a T-betűk különböző torzított változatait produkálná, mint például kézzel írt "T". Némelyik „T”-re nehezen lehetne ráismerni, de a többségére igen. Az agyunk sem tökéletesen reprodukálja az inputot, hanem annak különböző rekonstruált változatait állítja elő, ugyanúgy mit ahogy egy tüzelési szekvencia sem egy-az-egyben leképezése a kognitív térképnek. Jelenleg a fáziskódolás egy továbbfejlesztett modelljén dolgozunk, amely pont a variáció-képző potenciálját aknázza ki az algoritmusnak. A variációk között lesznek olyan neurális reprezentációk, amelyek, mit a mutációk az evolúció során, újszerű megoldásokat kínálnak problémákra. Az előbbi példát tovább gondolva, például a "T"-betűnek a nem tökéletes rekonstrukció során olyan verziói születnek, amelyek között lesz „T”, amely jobban különbözik az „l”-től, az „1”-től a „7”-től és az „F”-től, mint az eredeti „T”. Ezesetben a percepció számára előnyösebb lesz az eredeti „T” karakter inputját abba a formába transzformálni, amelyik határozottabban megkülönbözteti a többi betűtől és kevesebb hasonlóságból fakadó hibát generál. Ez pedig a gamma terjedő hullámok transzformációját követeli meg, amelyet az információt rekonstruáló hálózat szinaptikus áthangolása eredményez. Innentől kezdve az inputon érvényesülő gamma és az agykérgi rekonstrukciót szolgáló gamma el fog térni egymástól abban az irányban, amely támogatja a számjegyek megkülönböztethetőségét. Tehát biológiai haszna nem feltétlenül a tökéletes rekonstrukciónak van, hanem annak a nem-tökéletes

rekonstrukciónak, amely az eredeti inputot olyan neurális reprezentációba konvertálja, amely javítja az adott ingerek közötti diszkriminációt és az egyed életben maradását.

Jelenleg három irányban történik a modell fejlesztése. (i) Bevezetjük a feedback kapcsolatokat, mert a publikált modell mindössze egy feed-forward hálózat. (ii) Zajt adunk a rendszerhez és vizsgáljuk a rekonstrukció zaj toleranciáját. (iii) Kiaknázzuk a mutációk képződését, amelyek révén az eredeti inger különböző variánsai képződnek a tökéletlen reprodukciók révén.

2.3.3 Ezen eredmények felvetik a kérdést: vajon mennyire univerzális (evolúciósan konzervált) a kódolás rágsálókban megfigyelt azon formája, ami neuronális akciós potenciálok mezőpotenciál oszcillációk fázisához való időzítés én alapul?

Amikor elhangzik a „fáziskódolás” kifejezés, az emberek többsége a théta fázis precesszióra (TFP) gondol. Ugyanakkor az opponens által is hivatkozott tény, hogy denevéreken (és főemlősökön, beleértve az embert) a théta csak kis csomagokban („bouts”) fordul elő, tehát nem lehet a szórványos thétára kódolási modellt építeni.

Az általam proponált modell azonban nem a thétára, hanem a gammára épül. A gamma a thétával szemben univerzálisan megtalálható a rovaroktól kezdve a törzsfajlódás minden szintjén az idegrendszer minden szenzoros állomásán és az emlősökön az egész agykéregben. A gamma kompjutációs szerepét Walter Freeman (Freeman, 1975), Rodolfo Llinás (Llinás, 1999), Wolf Singer és Charles Gray (Gray és mtsai, 1989), hozták a köztudatba a „binding” hipotézissel összefüggésben, amely szerint a neuronok közötti szinkronizáció alkalmas az egymástól független szenzoros vonások összekapcsolására, mert ezek a tulajdonságok korrelációja definiálja a tárgyakat. Tehát a 'binding by synchrony' hipotézis megoldani látszott a régi kérdést, miként tud az idegrendszer invariáns viszonyokat kivonni a környezetből. Például egy bögrének megvannak azok a vonásai, amelyek invariánsok a bögre pozíciójára, bárhol is legyen az asztalon, fekvő, vagy fejjel lefelé fordítva. A bögre körvonalai, színe és retinális pozíciója együtt változnak miközben mozog, de a vonások viszonya konstans marad. Eredetileg Von Der Malsburg (1987) öntötte ezt az elvet modell formájába, hogy a neuronok szinkronizációja összekapcsolja az együtt változó tulajdonságokat és a környezetünkben lévő tárgyakat az különbözteti meg a nem tárgyaktól, hogy a tárgyakat leíró vonások együttese időben korrelál (egyszerre változik). Az általam vázolt fázis kódolási modell azonban szemben a fenti 'bynding by synchrony' modellel, megkövetel egy enyhe aszinkronitást az azonos rétegen (szinten) belül a neuronok között. Ezért is adtam a 'Bynding by asynchrony' címet az ebben a témában írt második cikkemnek. A gammának sokkal kedvezőbb tulajdonságai vannak a vonások integritása tekintetében, mint a thétának:

- (1) A gammát nem szakítják meg külső ingerek, a thétát igen.
- (2) A gamma folyamatos és stabil, szemben a thétával, amely időben szórványos és változó.
- (3) Gyorsabb oszcilláció, így a külső ingereket nagyobb idői felbontással szegmentálja.
- (4) A gátló-neuronok hálózata generálja, ezért csak gátló neuronok kellenek hozzá.
- (5) Képes dinamikusan és hatékonyan szinkronizálni és deszinkronizálni nagy számú piramis sejtet az adott térfogatban és a kettő között a terjedő aktivitási mintázatok széles skáláját produkálja.

Galambos megkülönböztet kiváltott (evoked) és gerjesztett (induced) gammát (Pantev 1995, Galambos és mtsai, 1981). Látjuk több kísérletben, legutóbb majmokon az amigdálában, hogy szakkádikus szemmozgás triggerel egy időben csatolt gamma burst-öt, úgy, hogy nem nullázza le a gamma fázist, hanem az amplitúdóját modulálja, amely a gamma sávban szinkronizált neuron populáció kiterjedésével arányos. Ezzel összefüggésben a mini szakkádok konzisztens EEG-vel mérhető gamma burst-öket generálnak az okcipitális áréak fölött (Zuval Greenberg, 2008, Trujillo-barreto és Nelson, 2011).

Egy sereg tanulmány meggyőzően bizonyítja a spike-ok és gamma oszcillációk közötti korrelációt rovarokon (Perez-Orive és mtsai 2002, Laurent és mtsai 1998, Laurent and Davidowitz 1994), egéren (Li és mtsai 2015), majmokon (Jurtas, és mtsai, 2009) és emberen (Myers és mtsai, 2022), hogy ne csak a saját cikkemet idézzem (Nadasdy és mtsai, 2022).

Az opponens a 2017-es PNAS cikkünkre vonatkozóan kérdezi a VR környezetekkel kapcsolatban:

2.4.1 Az egyik, hogy a virtuális környezetek miért nem csak a méretükben különböztek?

Több megfontolás kényszerített az általunk alkalmazott multi-dimenzionális design alkalmazására:

- 1) Az ilyen típusú kísérletekben, amelyek nem kitaposott ösvényen haladnak, nagyon kockázatos lenne leszűkíteni a független változókat egyre, mert egy több éves kísérlet sorozat után kiderülhet, hogy az az egy független változó, amit manipuláltunk irreleváns. A téri kogníciót és a grid-sejtes aktivitást a környezet sokféle tulajdonsága befolyásolhatja. Úgy gondoltuk, hogy amikor emberek agyába elektródákat ültetünk be, mégha klinikai céllal is, akkor a független változók olyan széles skáláját kell használnunk, amely garantálja valamelyik változó hatását. A kísérletünk idején nem volt az emberi grid sejt aktivitás kiváltására vonatkozó protokoll, (kivéve a Doeller és mtsai (2010) fMRI tanulmány, amellyel kapcsolatos fenntartásaimat a disszertációmban kifejtettem). Ezért a környezeteket úgy terveztük, hogy azok több vonásban különbözzenek, és mindig legyen olyan környezet, amely egy meghatározó vonásban különbözik az összes többitől. Például méretben, hiszen nem tudtuk mekkora környezet lesz hatékony a grid-sejt aktivitás kiváltásában”; geometriában, mert kíváncsiak voltunk a téri szimmetria hatására; téri tagoltságban, mert kíváncsiak voltunk torzítja-e a grid-eket, és végül a tájékoztató pontok meglétében és hiányában.
- 2) Azonos környezeteket csak a méretüket variálva azért sem hasonlíthattunk volna össze, mert azok az emberi percepció számára ugyanannak a környezetnek minősülnének csak különböző nagyságban. Ez semmiképpen nem egy természetes hatás, hanem olyan mintha ugyanabban a térben egy különböző mértékben nagyító vagy kicsinyítő szemüvegben lépnénk be. Vagy mintha összezsugorodnánk - megnőnénk, mint Alice csodaországban. Így szemben azzal, hogy csak a méret hatását tudtuk volna vizsgálni, a méret mellett meg tudtuk állapítani az arányok hatását. Továbbá lehetőségünk nyílt megállapítani, hogy a személyek a sarkok irányához orientálják a grid-eket. Megállapítottuk, hogy a tér tagoltsága független a a grid-ek

eloszlásától, és kiderült az is, hogy a téri tájékozódási pontok hiánya jelentősen lerontja a grid struktúrát, fragmentálja azt. Ezeket az információkat nem tudtuk volna kinyerni. Ennek megfelelően gondosan terveztük meg a 4 különböző VR környezetet (lásd az alábbi táblázatot). Ezzel a logikával minden releváns dimenzió hatását ki tudtuk szűrni mert mindig volt arra alkalmas összehasonlítás. Ez persze behozta a „confounding” változók lehetséges hatását, mert a Luxor nem csak az oszlopokban különbözött a Louvretól, hanem a geometriában is, de a geometriája hasonló volt a hátsó kerthez, attól viszont méreteiben jelentősen különbözött. Utólag visszatekintve nem tudtuk volna kinyerni mindazt az értékes információt, amit ezekben a változatos virtuális környezetekben gyűjtöttünk.

- 3) Az alternatíva az lett volna, hogy 8 virtuális környezetet konstruálunk, az első pár csak a méretet a második csak a nyitottságot, a harmadik az alaprajz geometriáját a negyedik pedig a tájékozódási pontokat variálná. Azonban a beteggel végzett kísérletek ideje korlátozott, kb. 30 perc. Ezt teszik lehetővé a klinikai körülmények, a zavartalan adatfelvétel, a beteg fáradékonysága. Vannak napok, amikor a betegeken alvásmegvonást alkalmaznak a rohamok kiváltása céljából. Így a 4 környezetre is csak 5 perc játékidő állt rendelkezésre. A kéziratunk első bírálataiban azt kifogásolták, hogy ez túl rövid idő a grid sejt aktivitás kialakulásához. Szerencsére, szűrőpróba-szerűen beiktattunk egy-egy 10 perces navigációs epochot is minden nap, ha volt rá a páciensnek kapacitása, hogy kihasználjuk a rendelkezésünkre álló 30 percet. Ezekkel a 10 perces elvezetésekkel ugyanabban a környezetben validálni tudtuk az 5-perces gridek megbízhatóságát.

	Méret	Nyitottság	Alaprajz	Tájékozódási pontok
hátsó kert	kicsi	nyitott	négyzet	Vannak
Louvre kert	közepes	nyitott	téglalap	Vannak
Luxor temploma	közepes	zárt	négyzet	Vannak
sivatag	nagy	nyitott	határtalan	nincsenek

Most, hogy már tudom mekkora az ideális környezet, az új kísérleteinkben a dimenziók szűkebb halmazát variáljuk, hogy több idő jusson adatok kinyerésére egy bizonyos környezetben.

2.4.2 Detektáltak torzulást a gridben, esetleg a grid field-ek változását a környezet kitüntetett pontjai közelében (pl. oszlopok a Luxor templom pavilonjában, vagy az alienek űrhajója közelében)? Kirajzolódott valamilyen topográfia a regisztrált, térben periodikus tüzelést mutató neuronok EC-n belüli elhelyezkedése és gridjük tulajdonságai között (rácsméret, orientáció, forgásszimmetria)? A szomszédos elektródokon vagy az adott elektród által mért grid-sejtek rácsai mennyire voltak hasonlóak, sikerült-e azonosítani a rácsalókba kimutatható modulokat? Alig van az ismertett adatokban a grid-sejtektől eltérő, de térben modulált neuron (pl. border sejtek). Nem találtak ilyeneket, vagy valamilyen más okból hagyták ki ezeket a tanulmányból? Edvard Moser és csoportja a grid-sejtek aktivitásának populációs elemzésével derítették fényt a grid hálózat aktivitásának toroidális topológiát mutató dinamikájára (Gardner et al., 2022, Nature).

Grid torzulást detektáltunk, de nem tárgyak közelében, hanem attól függően mennyire voltak tájékozódási pontok elérhetőek. Például, a sivatag környezetben, ahol az űrhajókon kívül nem volt egyéb tájékozódási pont, fellépett a grid fragmentáció, ami annak jele, hogy a grid-ek

elveszítették a téri koherenciájukat (a gridek közötti konstans távolságokat). Az oszlopoknak nem volt hatása, bár ez a kérdés is megérdemelné egy részletesebb kvantitatív elemzést. Az azonos és különböző elektródákról elvezetett grid sejtek között nem találtunk különbséget, és a patkány entorhinális kéregben érvényesülő dorzo-ventrális gradiensét a grid távolságoknak nem tudtuk tesztelni, mert az elemzésben használt single-unitokat mind azonos elektróda patch-ről vezettük el. Ú.n. 'border sejteket' sem figyeltünk meg annál az egyszerű oknál fogva, hogy az avarár ritkán ment a fal közelében vagy mentén. A Moser csoport által publikált toroid topológiáról az a véleményem, hogy nem vagyok benne biztos, hogy az nem egy módszertani műtermék. Az általuk alkalmazott UMAP algoritmusban ugyanis az 'embedding' módszer, ami azt mondja meg, hogy síkba, gömbfelületre, vagy tóruszfelületre vetítse a klaszter pontokat, nem számítási eredmény, hanem a programozó választása. Íme az UMAP Python függvénye, amely beállítja azt. A „torus_euclidean_grad” output metrika paraméter hatására az UMAP csak és kizárólag egy tórusz felszínére fogja vetíteni az adatpontokat.

```
torus_mapper = umap.UMAP(output_metric=torus_euclidean_grad,  
random_state=42).fit(digits.data)
```

(A példa az UMAP dokumentációból való:

https://umap-learn.readthedocs.io/en/latest/embedding_space.html)

2.4.3 Ide kapcsolódó kérdés, hogy találtak-e gátló neuront (extracelluláris elvezetésben spike alak, tüzelési ráta és az autokorrelogram morfológiája alapján kísérletet lehet tenni klasszifikációra), és ha igen, az milyen aktivitást mutatott? Figyelembe véve, hogy csak viszonylag kevés neuront tudtak párhuzamosan elvezetni, próbálkoztak-e mégis populációs szintű elemzéssel?

Igen találtunk a tüzelési ráta alapján vélhető interneuronokat, de ezeket nem használtuk, mert a tüzelési mezőjük folyamatos a térben és időben. Populációs szintű elemzést végeztünk a második grid-sejt témájú cikkünkben, ahol a fázis alapján dekódoltuk az avatár pozícióját (Nádasdy és mtsai, 2022). Mivel a Bayes-i dekódoláshoz nem volt elegendő az alacsony tüzelési ráta, ezért kombináltuk az összes izolálható single-unit választ az egyes elektródákról és elektródák között. A Bayes-dekódolás így ért el közel 100%-os teljesítményt az egyik kísérleti személy esetében a kitézőtt +/-1 virtuális méter precizitással.

2.4.4 Tudna a Jelölt valamilyen alternatív magyarázatot adni a humán gridek rágcslókéhoz képest nagyobb változékonyságára? Ide tartozó kérdés, hogy nem térbeli entitások grid-szerű reprezentációjában vajon tetten érhető-e a rácsméretben regisztrált variabilitás, és ha igen, mi lehet az oka?

Ezek a kérdések lényegbe vágóak, és rávilágítanak a téri kogníció neurális elemeinek kutatásában mélyen meghúzódo ellentmondásokra. A probléma az, hogy a téri kogníció neurális alapjainak vizsgálatában végzett tanulmányok (beleértve a helysejtek és grid sejtekre irányuló cikkek) 80-90%-a rágcslókon, és a hippokampusz és meziális-temporális lebeny idegélettanának pedig több mint 95%-a patkány és egér preparációkon végzett kísérletekből származik. Ez az arány olyan mértékű torzítást vitt a területbe, amely megakadályozza a funkciók diverzitásának felismerését

és a mögöttük húzódo mechanizmusok általánosíthatóságát. Ennek egyik vetülete az, hogy eleinte olyan humán tanulmányok, amelyek a rágcsálókra kapott eredményektől eltértek, nem láthatnak napvilágot. Nem véletlen, hogy mi is „téri periodikus mintázatoknak” hívtuk a grid-sejteket. Így sokan nem is találják meg, amikor a „grid-sejttel” keresnek. De a súlyosabb probléma, hogy a rágcsálók téri navigációs viselkedése gyökeresen eltér a főemlősökétől, és különösen az emberétől.

rágcsálók	főemlősök
<p>A patkányok vizuális rendszere egészen másfajta téri explorációs viselkedést támogat. Mivel a látási információ hozzájárulása a téri önlokalizációhoz sokkal kisebb, mint a főemlősöknél, ezért a tér feltérképezésében dominál a szomatoszenzoros információ (whisker-ekkel történő letapogatása a falaknak, sarkoknak, az olfaktoros tájékozódási pontok, amelyek elég stabilok lehetnek, az auditoros-akusztikus információk). Az entorhinális kéregbe menő input a látó kéregből 10% a többi modalitáshoz képest, míg a főemlősöknél ez meghaladja az 50%-ot.</p>	<p>A főemlősökben az entorhinális kéregben a vizuális input rostjai meghaladják az 50%-ot (Witter, Amaral, 2021). Az ember amint egy új térbe lép, vizuálisan pásztazza a teret szakkádikus szemmozgással. 2-3 szakkád egy másodperc alatt elegendő, hogy a teret teljes mértékben feltérképezzük. A kísérletünk kimutatta, hogy a sarkok feltérképezése stratégiaileg fontos, mert abból kiderül a tér geometriája.</p>
<p>Ebből következik, hogy amikor a patkány explorálja a teret, elsősorban a falak mentén halad, azokat a whisker-eivel tapogatja le, tehát a téri információ túlnyomó részét szomatoszenzorosan gyűjti.</p>	<p>Ebből következik, hogy amikor a főemlős explorálja a teret, a szemmozgásokkal a tér belső részét is azonnal feltérképezi, tehát a téri információ túlnyomó részét vizuálisan gyűjti. A vizuális letapogatás ugyan szekvenciális, de nem a szélek mentén halad, hanem célzottan gyűjti a térben levő tárgyokról és lehetséges akadályokról. Tárgyak viszonyából építi fel a tér kognitív térképét.</p>
<p>Ebből az következik, hogy a téri információt szekvenciálisan, lokomóció során rakja össze, mint egy jigsaw puzzle-t, amelyiket a széleknél kezdi, és csak azután merészkedik beljebb, ha a széleket feltérképezte. A középső tér elkerülésének etológiai oka is van: a tér közepén a rágcsáló ki van téve a predátoroknak, leggyakrabban madaraknak, tehát ez a viselkedés csak olyan környezetben jellemző, amelyben a rágcsáló már nagyon otthon érzi magát. Az új téri információ csak akkor integrálódik, ha az állat ott van.</p>	<p>Ebből az következik, hogy a teret nem szekvenciálisan, hanem kiugró vonások mentén térképezi fel. Az új téri információ integrálásához nem kell az egyednek oda mennie, hanem távolból vizuálisan is be tudja illeszteni a térképbe. (Micsoda előny ez a predátorokkal szemben”!)</p>
<p>Ebből az is következik, hogy a rágcsálóknál egyáltalán nem természetes az a viselkedés, hogy egyenletesen bejárják a teret, ha az egy nagyobb tér, például egy szoba. (Ezt mindenki tudja, aki kergetett már a laborban elszabadult</p>	<p>Ebből az is következik, hogy szemben a rágcsálókkal, a főemlősöknél a tér vizuális felderítése természetes. Ennek az a fontos következménye, hogy a térkép már kész van, amikor az egyed elindul a térben, tehát</p>

<p>patkányokat). Erre a szokatlan és evolúciósan nem jellemző viselkedésre a kísérletezők kényszerítik a rágcsálókat azzal, hogy csokidarabokat szórnak folyamatosan a kísérleti apparátusba, ezzel motiválva az állatokat arra, hogy egyenletesen bejárják a teret. A helysejtek képződését ezért is tanulmányozták lineáris útvesztőben, mert ott elég a céldobozba tenni a jutalmat az állatnak csak egy a folyosón haladva közelítheti meg, tehát szükségszerűen át kell haladjon a helysejt mezőkön. Amint 2D térben vizsgáljuk a viselkedést fellép a 2D fóbia és be kell avatkozni. Ezért kell legalább 40 perc, míg egy grid tüzelési mintázat kialakul. Az első 10 percben csak random spike eloszlás látható. A tér térképe a lokomóció során kockáról kockára (gridről-gridre) épül fel.</p>	<p>a lokomóció már kész térképen történik. Ezzel függ össze az a megfigyelésünk, hogy amikor az avatár elindult a térben, akkor a sejtek már pontosan a grid pontokban tüzeltek. Nem volt fokozatos kikristályosodás, mint a patkányoknál. Ennek köszönhetően mi 5 perc alatt kaptunk olyan precíz grid mintázatokat, amikre a patkányon 40 percet kell várni.</p>
<p>Végül a tér egyenletes explorációja során a grid mintázat fokozatosan előtűnik és a 6-szögű mintázat kikristályosodik.</p>	<p>A tér néhány szakkádikus szemmozgás során lokomóció hiányában is feltérképeződik, ezzel megvédi a főemlőst a kockázatos helyzetektől, amikor veszélyes helyre kellene mennie, de előnyt biztosít a vadászat során is. A másik következménye a vizuális dominanciának az, hogy a szemmozgások átveszik a lokomóció szerepét (Killian és mtsai, 2012). Ennek jelentősége van az emberré válásban és az obszervációs tanulásban is.</p>

Az itt leírt fundamentális különbség magyarázza a humán grid sejtes rendszer és a gridek flexibilitását. Az ember ugyanis az első szakkádok közben felbecsüli a tér méreteit, és annak függvényében kalibrálja a grid-eket távolságát, amelyek optimális téri felbontást biztosítanak az adott környezetben való tájékozódáshoz. A rágcsálóknak nincs ilyen gyors azonnali rálátása a tér méreteire, tehát ott egy konstans 'default' téri metrikát kell alkalmazniuk. Amikor „rágcsálókat írok” nem tudok nem gondolni a mókusokra is, mint ellenpéldára, amely a rágcsálók rendjébe tartozik, de mégis a patkányoktól és egerektől eltérő, sokkal „merészebb” kognitív térképezési stratégiái vannak. Tehát itt valószínűleg sokkal árnyaltabb különbségek vannak a fajok között is, mit amire egy ilyen általánosítás a rágcsálók rendjén belül alkalmas lenne.

2.5.1 Szükségesnek tartottam volna mind a gamma frekvenciájának, mind amplitúdójának stabilitását demonstrálni például kontextusváltásokhoz kapcsolódóan (egyébként a Fig. 1 E panelen elég komoly θ - f függő amplitúdómoduláció látszik).

A gamma az explorációs viselkedés során thétával társul, és az amplitúdómoduláció megegyezik a két egymástól független oszcilláció összegével. A gamma perzisztenciáját és koherenciáját nem éreztük indokoltnak demonstrálni, és arra egy ábra helyet elpazarolni, mert a gamma aktivitás csak az alvás/anesztézia vagy a tudat átmeneti elvesztése során enyészik el. Itt sokakat inkább a théta perzisztenciája meglepő, mert az irodalomban a főemlősökön az intermittens théta a jellemző.

2.5.2 Miért mégis a lassú gammához viszonyított fázispreferenciát számolták (a Fig. 1 D-panelen látszik egy béta és egy lassú gamma csúcs, a mid gamma sáv viszont le van vágva)? Az akciós potenciálok gammához viszonyított fázisának térbeli eloszlása mellett érdekes lenne látni a théta és a gamma amplitúdó és fáziseloszlását az elektróda gríden, esetleg meghatározni a théta / gamma terjedésének irányát (bár a grid kicsi mérete ezt lehet, hogy nem tette volna lehetővé), jobban illusztrálható a regisztrált gamma utazóhullám jellegét.

Amikor emberi adatokat elemzünk hiba lenne a rágcsálókön érvényes fiziológiai paramétereket ráerőltetni az emberi adatokra. A rágcsálókön megszokott frekvenciasávok eltérnek az emberen mérhető frekvencia sávoktól. Mi a terminológiai vita helyett az adatainkban megfigyelt spektrális sűrűséget vettük alapul (Fig. 1 D-panelen), ahol határozott prominencia figyelhető meg a 25 és 35 Hz között, amit lassú gammával azonosítottunk. Ez konzisztens a szakirodalommal, és megfelel a Colgin-féle terminológiának is, amelyet mérvadónak tekintünk, még akkor is, ha az a rágcsálókra lett felállítva. Laura Colgin a 2016-os Nat. Rev. Neurosci. összefoglaló cikkében a gammát 25-55 Hz közé helyezi:

... “Recently, multiple researchers have begun to agree that rhythmic activity across the broad range of frequencies that are defined as gamma (~25-100 Hz) in CA1 actually encompasses more than one type of brain rhythm (FIG. 3). Activity in the lower end of the frequency range (~25-55 Hz) has been termed “low gamma” or “slow gamma” and is driven by CA3^{123,126}. A second type of gamma rhythm exhibits a higher range of frequencies (~60-100 Hz) and is entrained by inputs from MEC^{123,126}; this type of activity has been termed “fast gamma” in some studies^{123,125} and “midfrequency gamma” in others^{124,126} (the former terminology will be used here). Gamma rhythms also occur in many other brain regions besides the hippocampus, with similar gamma subtypes exhibiting low and high frequencies^{127,131}.”

Tehát az általunk mért és a fázis számításában használt oszcilláció az nem béta, hanem lassú gamma. Hogy miért a lassút és nem a gyors gammát vettük alapul, ugyancsak az adatokból számított spektrum alapján döntöttük el. De természetesen játszottunk az egyéb frekvenciákkal is, és a gyors gammára nem jött ki időben konzisztens térbeli fázis térkép. Továbbá megnéztük thétával is, de ott pedig elmosódottabb és nagyobb téri foltok jöttek ki, melyek idői stabilitása kevésbé volt robusztus, mint a lassú gammáé. De megjegyzem, a théta is mutatott téri modulációt (Fig. S3 és S9 ábrák), tehát nem zárnám ki a további fázis metrikák elemzéséből. A théta fázis téri eloszlása valószínűsíthető is a fázis precesszió alapján is, amelyet emberben is kimutattak (Qasim és mtsai, 2021).

2.5.3 További kérdés, hogy mennyire volt a gamma sebességfüggő?

... A fentieket figyelembe véve fontos lett volna meghatározni az avatar sebessége és a gamma frekvenciája/ amplitúdója közötti korrelációt.

A gamma sebességfüggését nem tudtuk megvizsgálni, mert az avatar ezekben a videojátékokban egyenletes sebességgel mozgott. Így volt programozva. Esetleg álló és mozgó helyzet között tudtuk volna mérni a gammát, de azt nem ideális.

2.5.4 („... instead of aligning our path with an internal clock, our brain aligns the speed of the internal clock to our location. Assuming that gamma is that clock, the alignment of that clock can be achieved by the modulation of frequency, i.e., by speeding up or slowing down gamma.”), *erre azonban [a jelölt] semmilyen bizonyítékot nem szolgáltat.*

Először is szeretnék egy lehetséges félreértést eloszlatni. Az idézett részben a „speeding up or slowing down” a gamma sebességére és nem az avatar sebességére vonatkozik. Még akkor is, ha a valós térben való mozgás közben lenne a gamma frekvenciája és a személy sebessége között korreláció, az nem magyarázná meg az időben „megfagyott” fázis térképeket, amelyeket egyenletes mozgás mellett kaptunk virtuális térben. Az idézet arra vonatkozik, hogy a gamma sebességét (frekvenciáját) a tér modulálja úgy, hogy a tér adott helyére mindig ugyanabban a gamma fázisban érkezik az avatar, mint korábban ugyanott, függetlenül milyen irányból érkezik. Ez egy nagyon meglepő eredmény. Nem ismerek olyan modellt a fáziskódoláson kívül, amely megmagyarázná. (Az avatar sebessége és gamma közötti korrelációt a 2.5.3-ban írtak miatt nem állt módunkban megállapítani.)

De igenis szolgáltatunk bizonyítékot, csak az ábra a Supplementary Material-ban kötött ki. A kérdést, hogy a gamma fázis és a spike-ok közötti téri korrelációért vajon a gamma frekvenciamoduláció, vagy a spike-ok idői variabilitása felelős a következőképp vizsgáltuk. Egymástól függetlenül random moduláltuk a gamma frekvenciáját, és az inter-spike-intervallumokat, és megnéztük melyik rontja el a tüzelés és gamma fázis közötti téri helyekhez kötött korrelációt (fázis térképet). Azt kaptuk, hogy a fázis térkép immunis volt az inter-spike-intervallumok randomizálására, de entrópiája szignifikánsan nőtt a gamma frekvencia random modulációjára (Figure S6 panel A). Tehát nem a spike-ok igazodnak a helyhez, hanem a gamma fázisa és a sejtek tüzelése igazodik a gamma fázisához, és azon keresztül a helyhez.

2.5.5 *A Jelölt a térbeli fázistérkép kiszámolását jelentős innovációként mutatja be. Az újítás jelentőségét semmiképpen nem lekicsinyelve, de meg kell jegyezni, hogy már korábbi munkákban volt példa preferált fázis térbeli eloszlásának meghatározására (pl. Tingley and Buzsáki, 2018, Neuron). Mi több, a fázis és linearizált pozíció közötti korreláció (a.k.a. fázis precesszió) kvantifikálásának hosszú hagyománya van, ezt sikra kiterjeszteni véleményem szerint nem igényel konceptuális ugrást.*

Ezek szerint nem sikerült artikulálnom az újdonság lényegét a disszertációban. A fázistérkép kiszámítását korábban csak 1-dimenzióban végezték el. Az állatok mindig vagy lineáris vagy cirkuláris útvesztőben futottak. Így az opponens által idézett cikkben is (Tingley and Buzsáki, 2018). A cirkuláris útvesztő is lineáris, mert az állat szabadon csak 1-dimenzióban mozoghat,

körbe-körbe. A másik, hogy az összes fázist vizsgáló tanulmány a théta fázisra koncentrált és a spike-ok théta fázis függését vizsgálták. A théta – spike és pozíció az 1-dimenziós pályán könnyen kiszámítható és ábrázolható, ez a théta fázis precesszió. A 2-dimenziós térben azonban nem triviális. Ott a mozgásnak elég homogénnek kell lennie, hogy a teret egyenletesen lefedje ahhoz, hogy meg lehessen konstruálni a fázisok 2-dimenziós térképét. Ezt a térképet el lehet vonatkoztatni az avatar által bejárt pályától és egy absztrakt fázis-valószínűség térképet kapunk (a fázis eloszlást színekkel ábrázolva). Továbbmenve, nem mindegyik téri pontban konzisztensek a fázisok. A fázisok varianciája téri pontok között változik. Vannak téri pontok, ahol a gamma mindig azonos fázisban van, és vannak pontok, ahol véletlenszerű eloszlásban. Ahol véletlenszerű, ott elsötétítettük a színeket. Ezzel egy olyan vizuális reprezentációját kaptuk a fázisok téri eloszlásának, amely tartalmazta a fázist (szín) és annak bizonytalanságát is (sötétség), tehát minden információ benne volt. Ez az újítás. De a cikk jelentősége nem ebben a módszertani újításban volt, hanem abban, hogy egy különös koordináció következtében a gamma oszcillációk fázisa kitüntetett téri pontokban állandónak bizonyult, annak dacára, hogy az avatar a térben látszólag össze vissza mozog. A tér beállította a gamma fázisát. Olyan ez, mint amikor a tó úgy fagy be, hogy a jég felszíne megőrzi a hullámok alakját. A sejtek tüzelése pedig ehhez a megfagyott gamma hullámokkal fodorozott felszínhez igazodik, miközben az avatar a virtuális térképen utazik. Ezt a rejtett gamma mezőt senki nem mutatta ki korábban.

Az egyetlen cikk, amelyik hasonló módszerrel próbálkozott, az Climer és mtsai, (2013), de ők a théta fázis precessziót akarták 2D-ben vizualizálni. Ezért csak az egyirányú grid-be vezető vektorokat vették számításba, tehát végül a 2D-s térképet 1D-be linearizálták. Lényegében úgy fogták fel, mintha az állat egy 1-dimenziós fázis kódoló lenne, amelyik többféle irányban mozoghat és minden irányban kifejezi az 1-dimenziós fázis precessziót. Ezzel szemben mi úgy fogtuk fel, mintha az állat (nálunk avatar) egy eredendően 2-dimenziós fázis kódoló lenne, amelynek csak az 1-dimenziós vetülete nyilvánul meg a lineáris útvesztőkben, amikor abban vizsgáljuk, de a teljes 2-dimenziós vetület feltárul amikor a 2-dimenziós navigáció közben vizsgáljuk.

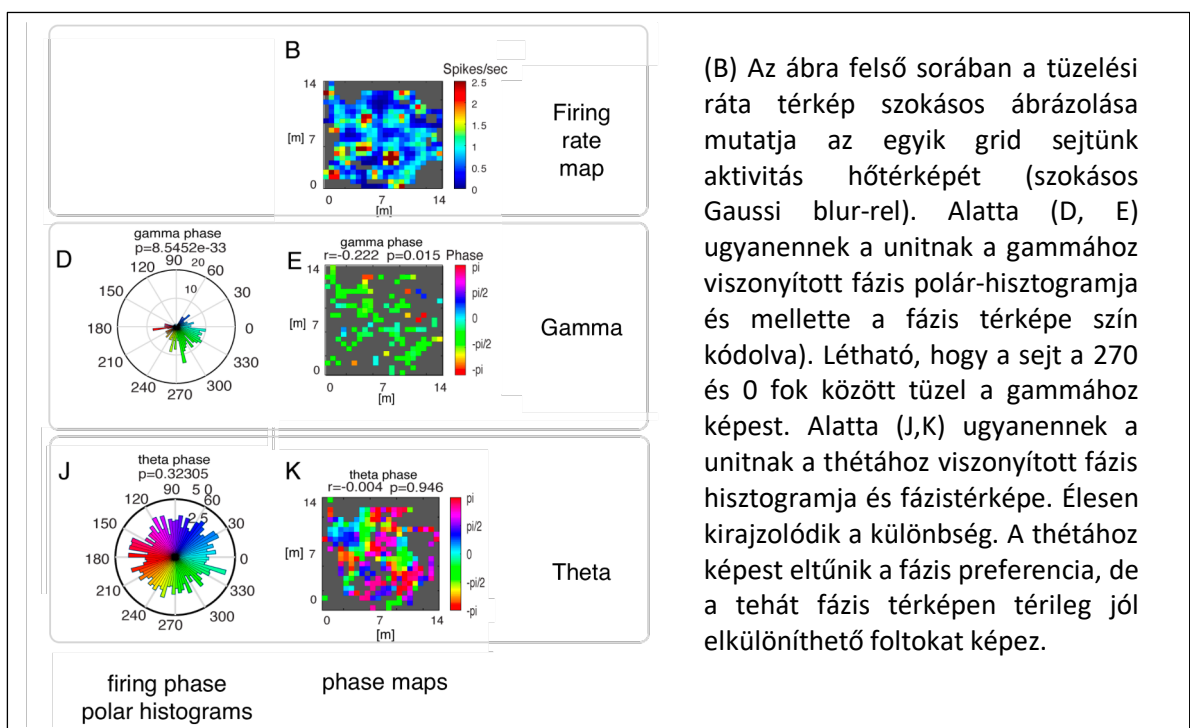
2.5.6 Az eredményekben említi a Jelölt, hogy a fázisból és a tüzelési rátából számolt gridek nem mindig fednek át. Az ábrákat nézve helyesebb lett volna azt írni, hogy inkább nem fednek át (van olyan eset is, amikor néhány mező átfed, a legtöbb azonban nem). Ez viszont azt is jelenti, hogy a fázisgridet aktivitásgrid mezőkön kívüli AP-k alkotják.

A fázis és tüzelési ráta grid-ek átfedésének kérdése nem egyértelmű. A tüzelési ráta az a grid sejtek esetében az adott térrészben generált spike-ok száma és az ott töltött idő hányadosa. Tehát diszkrét változók térbeli eloszlása. Ezzel szemben a fázis az nem diszkrét, hanem folyamatos és minden tüzelésnek van fázisa. A grid-en kívüli spike-oknak is. Tehát amikor a tüzelési ráta alapján definiált „klasszikus” grid-ekre vetítjük a fázissal színezett spike-okat, akkor azok egybeesnek tüzelési ráta által definiált grid-térképpel, de a színek alapján képezett klaszterek elcsúszhatnak. Azt várhatnánk, hogy ha egy tüzelesi-ráta grid-csúcsban piros a spike-ok fázisa, akkor az összes hasonló grid csúcsban az lesz. De nem ez a helyzet. Miért is lenne az? Nincs olyan modellünk, amiből ez következne. Az, hogy ránézésre a kétféle grid mintázat nem esik egybe, azt is jelentheti, hogy a tüzelési ráta által definiált grid pontokban a fázisok varianciája

nagy, ezért sötétek, azok körül viszont a fázisok jól korrelálnak, ezért élénk színűek és a két mintázat nem esik egybe. Ez azt jelentené, hogy a spike-ok, amelyek egy grid csúcs felé vezetnek fázisukat tekintve informatívak, majd a grid csúcsban elveszítik ezt az információt és bizonytalanok lesznek. Majd a grid csúcsoktól távolodva megint egyértelmű fázist vesznek fel. Ez még nem egy lezárt történet és nem is vonnék le olyan következtetést, hogy a fázis-gridet az aktivitás-grid mezőjén kívüli AP-k alkotják. Megjegyzem, és ezt a cikkben is kihangsúlyoztuk, hogy a sejteknek kevesebb mint 25%-a mutat grid tulajdonságot tüzelési ráta alapján, de több mint 50%-a mutat fázis grid tulajdonságot. Ebből arra is következtethetünk, hogy a tüzelési ráta nem ragadja meg az EC neuronok igazi téri érzékenységét. De nem akarok messzire menni ezzel az állítással.

2.5.7 Mivel a bemutatott neuronok aktivitása még a grid mezőben is alacsony, felmerül a kérdés, hogy mennyire lehet szignifikáns néhány fáziskapcsolt AP hatása, egyáltalán, statisztikailag mennyire szignifikáns egy mintázat, amit nagyon kevés esemény hoz létre?

A statisztikai robusztussága a vizsgált fázis grid-eknek elég erős. Ez látszik a polár hisztogramokból is ha a P értékeket megnézzük a hisztogramok fölött, egytől egyig $P < n \times 10^{-15}$ kivéve az "open scene" (sivatag) környezetet, ahol azt is várjuk, hogy kisebb legyen, mert fragmentáltabbak a grid-ek és a vizsgált személyek sem tudnak orientálni (Figure 2, B oszlop). Az egész cikkben a legtöbb P értékünk 0.001 alatt van. Továbbá, ezek a statisztikák nem kevés spike-ból vannak számolva, tekintve, hogy összevontuk a különböző neuronokról izolált single-unit válaszokat (a Fig. 2 E oszlopában látható piros pöttyök alapján meg lehet becsülni a spike-ok számát, amely 300 fölött van, amelyen a statisztikát végeztük. Az is igaz, hogy ezekhez összevontunk neuronokat, amelyek azonos elektródáról voltak izolálva, kivéve a 4-es ábránál, ahol az egyedi neuronok közötti különbséget vizsgáltuk.



2.5.8 Hogyan viszonyulhat ez a lassú gammához fáziskapcsolt EC-kimenet az impulzusszámot tekintve domináns, thétához és magasabb frekvenciájú gammához kapcsolt EC-kimenethez, ami az aktivitásgridben manifesztálódik?

Itt mi ugyanazokkal a spike-okkal (impulzusokkal) dolgoztunk, mint a thétához kapcsolt spike-ok. Magasabb frekvenciájú gammát nem izoláltunk, mivel az nem jelent meg a spektrális sűrűség függvényben (lásd alábbi ábra D panel). Nem azért, mert 50 Hz-nél levágtuk, hanem azért vágtuk le a görbét ott, mert nem volt 50 Hz fölötti prominens frekvencia komponens az LFP-ben. A théta jól látható módon összefonódik a lassú gammával (lásd alább a Figure 1E).

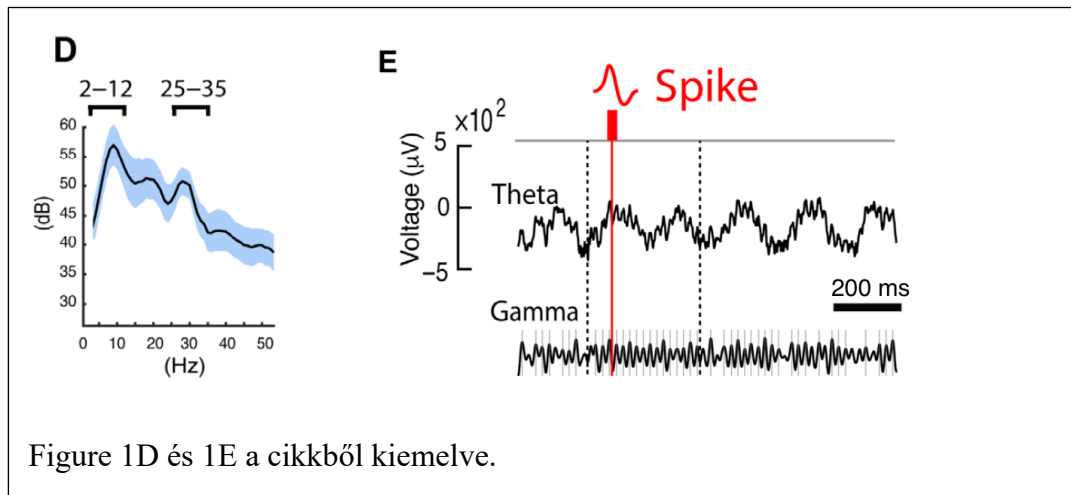


Figure 1D és 1E a cikkből kiemelve.

A gamma és théta viszonyát megvilágítandó, ide másolok egy ábrát a cikk supplementary ábrái közül a nem idevágó részeket hagyva (eredeti Fig. S9). A théta fázis precesszió ujjlenyomata megmarad a fázis térképen (K), de a gammára jellemző markáns fázis polarizáció (D,E) eltűnik a thétához képest és csak egy uniform eloszlás látható a fázis térben (J).

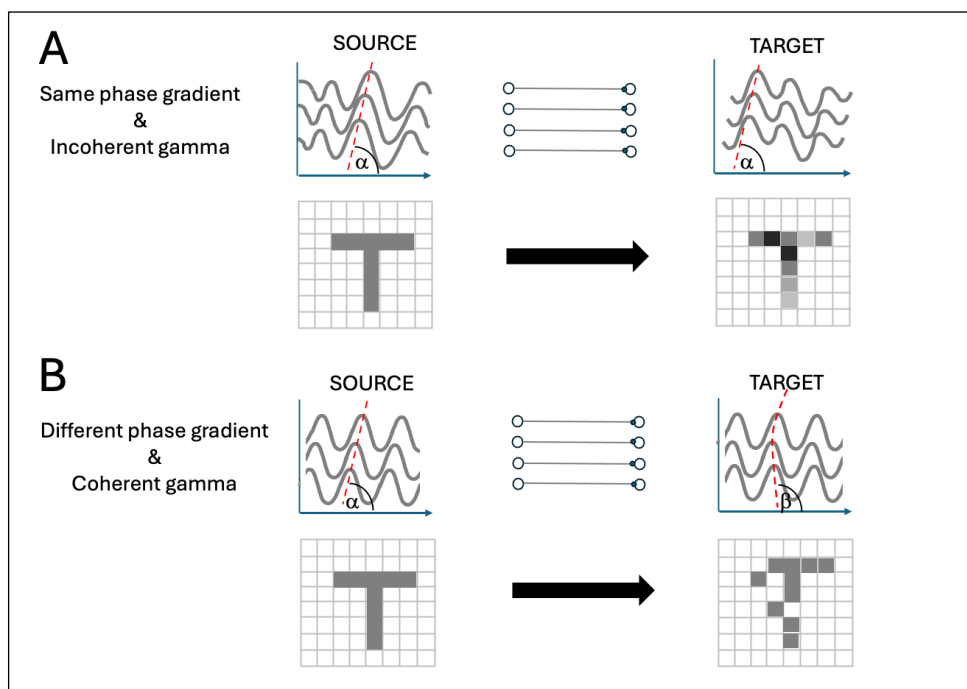
Összefoglalva, a lassú gamma beágyazódik a thétába, de a gammára jellemző sejtek tüzelése és az LFP közötti fáziscsatolás a thétánál nincs meg. Ennek ellenére a théta sem random, hanem fázisban szegregált nagy foltokat képez (K), és ennek 1-dimenziós vetülete lenne a fázis precesszió.

Az ábrán az is jól látszik, hogy a fázis térkép és a grid-ek nem függetlenek. Ha kicsit hunyorgunk, akkor magunk is láthatjuk, hogy a (B) panel világoskék grid mezői és az (E) panel zöld foltjai elég jól egybeesnek. Ez érthető, hiszen ugyanazok a spike-ok járulnak hozzá mindkét térképhez, csak a színezés a (B)-nél a tüzelési ráta szerint történik, az (E)-nél pedig a gammához viszonyított fázishoz képest.

3. Válasz Dr. Fiser József Opponensi véleményére

3.2.1 A fáziskódolási elv lényege a precíz, koherens gamma oszcilláció megléte az induló és cél területen. A jelenlegi tudásunk szerint milyen bizonyíték van a fáziskódoláshoz elegendő precizitást nyújtó oszcillációs koherencia létére két távoli kérgi tartomány között?

Itt utalnék a 2.3.2-ben adott válaszomra hasonló kérdésben. Ott kifejtettem, hogy a rekonstrukció precizitása részben a gamma fázis gradiensétől, vagyis a gamma 2-dimenziós terjedési sebességtől, részben a koherenciától függ. Az alábbi ábra megvilágítja a forrás és cél közötti gamma koherencia hatását a rekonstrukcióra. Amennyiben a gamma a forrás és cél között inkoherens, de az (α) fázis gradiens (vagy terjedési sebesség) megegyezik a forrás és cél között, a rekonstrukció geometriailag korrekt lesz, de az egyes elemek kvalitatív értéke (pl. színe, luminanciája stb.) megváltozik (az A panel az ábrán). Ha viszont a gamma koherens, de a fázis gradiensek eltérnek, mert a gamma terjedési sebessége különbözik a forrás és a cél között (B panel az ábrán), akkor geometriailag torzul a rekonstruált kép, míg a kvalitatív elemek változatlanok maradnak. A tökéletes rekonstrukcióhoz gammának a forrásnál, például a



retinában, és a cél állomáson, ahol a dekódolás történik, meg kell egyeznie az amplitúdó mintázatban és terjedési sebességben, de nem kell önmagával koherensnek lennie, vagyis frekvenciája változhat időben. Itt azonban meg kell jegyeznem pár dolgot:

- i) A tökéletes rekonstrukció nem feltétele a biológiai funkciónak. Például a látókéregnek nem feladata, hogy a retinára vetülő képet torzításmentesen leképezze. A látókéregre vetülő kép nem is egyezik meg a retinára vetített képpel, sem geometriájában, sem egyéb attribútumaiban. Pl. a szín információ a P rostokon hosszú késéssel érkezik a mozgás információt képviselő M inputhoz képest a V1-be. Tehát a retinális kép geometriai és jelzővonás alapú transzformációja szükségszerű és hasznos funkciója a kérgi rekonstrukciónak, amennyiben a transzformáció a retinális mintát egy a percepció számára fontos tulajdonságokkal egészíti ki. Például a kérgi rekonstrukció „hibája” lehet két egyirányú és egyvonalba eső vonal szegmens közötti interpoláció,

hasonlóan az illuzórikus kontúr jelenséghez. Ez egy hiba a rekonstrukcióban, de egy javítás, ami egy zajos vagy részleges vizuális input alapján kiegészíti, sok esetben helyesen, a részleges inputot.

- ii) Ami fontos, hogy bármilyen transzformációt is végez a látókéreg, azt időben konzisztensen végezze. És mivel a transzformáció a szomszédos sejtek közötti terjedés sebességétől függ, az pedig konstans, mert az axonok vezetési sebessége időben nem változik.
- iii) Ennek ellenére, a gamma retina és a látókéreg között (az LGN-nel együtt) időről időre szinkronizálódik (közel 0 fázis különbséggel). Minden egyes szakkádot követ egy rövid mikroszakkád, amely csak 2-3 ciklusból áll (Yuval-Greenberg és mtsai, 2008). Ezek rövid intervallumok, amelyekben belül a retina, LGN és V1 között gyors információ transzfer valósul meg.
- iv) A gamma különbsége a forrás és cél között olyan új transzformációkat eredményez, amelyek javíthatják a percepciót és a viselkedéses válaszok adaptív értékét. (A versengő transzformációk szerepét most vizsgáljuk egy Darwini-Neurodinamikai kontextusban).

3.2.2 A disszociált idegi szövettenyészetekben megfigyelt spontán dinamikus mintázatok értelmezése azt sugallja, hogy a spontán megjelenő és függetlenül létező gamma oszcillációk csak egy tetszőleges ütemezési alapot nyújtanak a fázis kódoláshoz. Ezzel szemben a VR-ban navigáló avatar kísérlet demonstrálta, és az értekezés is azt állítja, hogy a lokális mező potenciáljának fázis térképe nemcsak fix, hanem igazodik is a környezethez, tehát adaptív. Amennyiben ez utóbbi a korrekt leírás, mi ennek az igazodásnak a mechanizmusa és hogyan egyeztethető össze az induló és cél terület közötti szigorú koherencia kritériumával?

A disszociált idegi szövettenyészetekben megfigyelt spontán aktivitást nem akartam közvetlen összefüggésbe hozni az entorhinális kéregben generált gamma mezőkkel, mindössze azt kívántam illusztrálni, hogy az idegszövet spontán generál koherens és hierarchikus oszcillációkat, amelyek perzisztensek és a neurális aktivitás kontextusát képezik. Nem gondolom, hogy az in vitro disszociált szövetből közvetlenül általánosíthatunk az in vivo agykérgi gamma mezőkre. De az opponensnek igaza van, hogy a kérgi gamma egy sokkal flexibilisebb konfigurálható mező, amely leképezi egy környezet topográfiáját és gyorsan átvált egy másik topográfiára, amikor egyik térből a másikba megyünk. A kérdés, hogy ez mennyiben egyeztethető össze a fáziskódolási modellben támasztott merev gamma feltételekkel?

A Frontiersben publikált modellt úgy építettem fel, mint egy proof-of-concept (POC) demót. Vagyis a modell kulcs elemét, az intrinzik oszcillációk konstans fázis térképét kiaknázva enkódolni képes bármilyen 2 vagy 3-dimenziós inputot (1-dimenziós téri pozíció + intenzitás, vagy 2-dimenziós téri pozíció + intenzitás), majd azt eredeti inputot rekonstruálni „hasonló” fázis térkép segítségével a fázis kódolt jelből. Mivel ez egy POC volt, először is a rekonstrukció minőségét ideális feltételek mellett kellett validálni, ami olyan biológiailag nem plauzibilis feltételeket követelt meg, mint koherens szinusz hullámmal megformált gamma oszcilláció és lineárisan terjedő hullámok konstans fázis gradienssel, amelynek paraméterei pontosan megegyeztek az input és az output oldalon. Erre az absztrakcióra azért volt szükség, hogy felrajzoljuk, azt a függvényt, amely megmondja, hogy ha ezek az ideális feltételek teljesülnek, akkor mi a reprodukció várható pontossága. Ebből egyértelműen kiderült, hogy a tökéletes gamma referencia hullámokat alkalmazva is van információ veszteség, a „gamma alignment” miatt, ahol is az ingerek bizonyos kvalitatív tulajdonságai (például a szürke fokozatok felbontása) megváltozik

(lásd a mellékelt 2.2.2A ábrát,). Olyan ez mit a kerekítésből adódó információ veszteség. Ez egy konstans érték, amelynek birtokában ki tudtuk értékelni, hogy a fázis kódolás mennyire érzékeny a gamma fázis gradiensére. Ebből pedig ki tudtuk számolni milyen sebességgel kell terjedni a gammának az idegszövetben ahhoz, hogy a rekonstrukció minősége maximális legyen (ami jó egyezést mutatott az empirikus adatokkal). Meg tudtuk becsülni mennyire romlik a rekonstrukció, amikor 'aliasing' hibák lépnek fel, amely elvezetett az entohinális kéreg és hippokampusz modelljéhez. Reprodukálni tudtam a théta fázis precessziót, és fel tudtam becsülni a több különböző információ szuperpozíciójával szembeni toleranciáját. De egy pillanatra sem gondoltam, hogy ez lenne a vizuális kéreg adekvát modellje. Kizárólag az interferencia elv működését kívántam numerikus szimulációkkal demonstrálni. A modell másik vonása, hogy teljesen feed-forward, ugyancsak biológiailag nem plauzibilis, ugyanabból az okból, hogy numerikusan szimulálható legyen és a szimuláció teljesítményét zajmentes feltételek mellett meg tudjam becsülni. Tehát a kérdés az volt, hogy tekintsük a vizuális rendszert egy feed-forward hálózatnak, amelyben enkódolás történik a retinán és dekódolás a vizuális kéregben, valamint adva van a gamma oszcilláció a retinában és a kéregben, akkor a rekonstrukció megtörténik-e és milyen hibával. És ha igen, milyen egyéb funkciókat tudunk megmagyarázni. Ennyi. A feedback kapcsolatokat, ami a kérgi komputáció inherens része később terveztem beépíteni, és most ezen dolgozunk a Szathmáry professzorral együttműködésben. Ezzel egyidőben megvizsgáljuk a gamma koherencia feltételt és azt, hogyha azt lazítjuk, milyen transzformációkat kapunk, amelyek esetleg növelik a hálózat adaptivitását, mert ezek a transzformációk alkalmasak lehetnek az inger elemek közötti olyan összefüggések kiemelésére, amelyek a valóságnak jobban megfelelnek, mint az vizuális ingerek retinális lenyomatai. Azt, hogy a gamma koherenciát milyen irányban tudjuk lazítani az előző kérdésre adott válaszomban kifejtettem és grafikusán is illusztráltam. A gamma oszcillációk téri struktúrájával tudunk különböző transzformációkat implementálni.

A vizuális kéregben úgy gondolom ezek a transzformációk nagyon kikristályosodtak és időben az új tapasztalatokkal sem nagyon változnak. Tehát a vizuális rendszer eléggé feed-forward. A szinaptikus súlyok csak kicsit változnak, elenyésző a tanulás azután, hogy a hálózat súlyai beálltak a környezet fizikai paramétereire, az optika törvényei szerint. Ott a gamma téri modulációja már nem változik. Viszont az entorhinális kéreg már elég messze van a V1-től, és az nem is egocentrikus koordinátákban kapja az inputját vizuális kéregből és a retrosplenialis kéregből, hanem allocentrikusan. Továbbá, nem csak vizuális, hanem multimodális inputot kap, koordinálva az akusztikus, szomatoszenzoros inputtal. Ezek az állandóan változó inputok hangolják a gamma mezőt, hogy hol alakulnak ki oszcillációs források és nyelők egy adott környezetben. Vagyis a gamma térkép a környezethez igazodik és abban az ágens (avatár vagy a személy a valós térben mozogva) ehhez a gamma fázis térképhez viszonyítva lokalizálja magát. Ezt az eredményt kaptuk Science Advances cikkünkben (Nadasdy, 2021), vagyis, ha tudjuk a gamma fázis térképet, amelyet egy adott környezet realizál és tudjuk mely fázisban tüzelt a neuron, akkor meg tudjuk mondani elég nagy biztonsággal, hogy a közeli grid pontokhoz képest, mint egy virtuális koordináta rendszerben, hol van az avatár (2 m pontossággal).

3.3.1 Szuperpozíció: Az elmélet szerint az inputban megjelenő különböző szuperpozicionált tárgyak jó szétválasztásához egy fázis gradiens különbségre van szükség a két hordozó gamma között. Mi lenne ennek a két különböző fázis gradiensnek az implementációja egy kérgi áréában? Hogyan történne a stimulusgamma oszcilláció párosítás, hogy lenne biztosítva, hogy az egyik stimulus részlet csak az egyik gamma-ban, a másik csak a másikban kódolódjon? Hány ilyen kép részlet párhuzamos kezelését látja reálisnak a módszerrel például egy kisebb méretű kép esetén?

Itt a szuperpozícióval pusztán azt kívántam illusztrálni, hogy a kód lehetővé teszi sokrétegű és különböző információ egyetlen spike-sorozatban történő sűrítését. Tehát „elvileg” megvalósítható, hogy a retina két nem átfedő részéről, két különböző receptív mezőket magába foglaló ganglion sejtcsoportról érkező input (nevezzük A-nak és B-nek) közös axonokon terjedő akciós potenciál (AP) sorozattal, de eltérő gamma kulcsokkal legyen enkódolva. Majd ezután az AP sorozat, mint input a vizuális kéreg egy nagyobb területén lenne szétszórva. (Itt az egyetlen axon helyett gondolhatnánk egy axon kötegre, amelyben minden axon ugyanazt az input spike sorozatot közvetíti, így az robusztus a környezeti zajokkal szemben. Ott pedig a V1 kolumnái (A1 és B1) a maguk retinotopikus topográfiája révén a tömörített kódból a saját topográfiailag specifikus gamma kulcsukkal dekódolják a megfelelő részt, az A' az A-ból és a B' a B-ből érkezőt.

A szuperpozíció szerepet játszhat az interkortikális transzfer hatékonyságában is.

A szuperpozíció megjelenik a párhuzamos pályák közötti áthallás formájában is (crosstalk). Callaway (Nassi and Kallaway, 2009) hivatkozik tanulmányokra, ahol az LGN M és P rétegében végrehajtott szelektív lézió nagymértékben befolyásolja a sejtválaszokat a CO blob és interblob állományban egyaránt (Malpeli és mtsai, 1981; Nealey és Maunsell, 1994). Eszerint szignifikáns keveredés történik az M, P és K pályák rostjai között részben az axonok közötti áthallás (ephaptic coupling), és részben az axonok közötti divergencia következményeként az LGN-ben (Nassi JJ, és Callaway 2009). Az, hogy a M és P rostokon keveredve szállított AP-k nagyon eltérő inger aspektusokat, pl. színek és mozgás közvetítenek és hogy azok ne keveredjenek össze, kell, hogy legyen egy mechanizmus a kéregben, amely azokat elkülöníti.

Roska Botond csoportja ugyancsak megfigyelte, hogy az LGN-ben a várakozásnál magasabb a konvergencia különböző retinális ganglion csatornák (M,P, és K) között, ami azt jelenti hogy az LGN outputban kombinált jeleket amelyek akciós potenciálok sorozatában vannak kódolva, valamilyen címkék szerint a kéregben külön kell tudni választani, egyébként a retinális felbontás (acuity) nagy mértékben kompromittálódna (Rompani és mtsai, 2017).

3.3.2. Cue-combination: Az egyik legalapvetőbb kérgi feladat a különböző helyről érkező, különböző típusú információ integrálása. Hogyan képzeljük ezt el a fázis kódolás viszonylatában? A fázis kódolt információ megérkezik a 4. rétegbe, ott dekódolódik, a supra-granuláris rétegekben lokálisan kombinálódik majd újra fázis kódolódik? Más szóval a transzmisszió (fázis kódolás segítségével) és a transzformáció (valamilyen más algoritmus segítségével) teljesen elkülönül?

A modell szerint a fáziskód megérkezik a kéreg granuláris rétegébe és onnan a layer 2/3 piramis sejtjeinek hálózatán a lokális gamma által dekódolódik. Onnan a teljes kibontott információ kétféle pályán megy tovább. Az egyik pályán az infragranuláris rétegekben (layer 5-6) újra enkódolódik (a gammával konvolválva) és a hosszú kortiko-kortikális pályákon ipsi- vagy kontralaterális cél kolumnákba vetül. Ugyanazon kolumna granuláris és szupragranuláris rétegében kiolvasódik és minden kezdődik előlről. A másik pályán a 2-3 rétegből közvetlenül a horizontális axonok révén a szomszédos kolumnákba vetít.

Hozzá kell tennem, hogy a kéregben hozzáadódik a rekurrens hálózat dinamika, amely az eredeti feed-forward modellben nem szerepelt - szándékosan. A rekurrens axonok behozzák a feedback hurkokat és egészen más dinamika alakul ki, amely már tartalmaz szinaptikus plaszticitást.

A plaszticitásnak kitüntetett szere van különböző kód variánsok konszolidálásában. A kód variánsok pedig abból fakadnak, hogy a retina és a kérgi gamma nem pontosan egyformák, ezért a rekonstrukció nem lesz a tükörépe a retinális kódnak. A fent említett grafikus illusztrációban a „T” betűk különböző verziói lesznek rekonstruálva, és ezek között lehet olyan amelyik jobban diszkriminálja a „T”-t a többi betűtől, mint az eredeti pontos rekonstrukció, és így a tanulási (reinforcement learning) folyamat révén megerősödik. Ami megerősödik ilyenkor az nem csak pár szinapszis, hanem a gamma mezőt alakító szinapszisok, merthogy a transzformációt, amely an inputból rekonstruálja a „T” betűt nem a piramis sejtek közötti kapcsolat végzi, hanem a gamma mező topográfiája.

Ez a része még kidolgozatlan a modellnek, de dolgozom rajta és része a jelenleg folyó kollaboratív elméleti kutatásaimnak.

3.3.3. Ellentétben a fázis kódolás determinisztikus számítási alapjával és a magasabb kérgi areákból való lefele terjesztésével, az alacsony szintű perceptuális decision making elméleti legújabb magyarázatai valószínűségi kódolási elveket alkalmaznak, és ezeket próbálják kötni a magasabb agyterületek működéséhez. Lát-e a jelölt valami lehetőséget, ami ötvözheti a két kódolási elvet?

A fáziskódolás alapvetően egy determinisztikus modell, amelyben az akciós potenciálok ideje precízen a Hodgkin-Huxley modell által determinált a kívülről hajtott membrán potenciál függvényében. A membránpotenciált a gamma mező kontrollálja. De ez csak egy matematikai modell és egy POF, amely természetesen, ha egy olyan zajos közegben működik, mint az agy, ahol egy időben sok parallel funkció zajlik a környezettel interakcióban, ott a folyamatok indeterminisztikussá válnak. A fáziskódolásba a zajt két kritikus helyen lehet bevezetni, a gamma oszcillációkba (ennek hatását már fentebb kifejtettem), a másik az akciós potenciálok ideje perturbálható például egy lognormál vagy Gaussi-folyamattal. Ezek hatásait most vizsgáljuk, és úgy tűnik zajos környezetben is jól működnek.

A modell publikált verziója az egy szigorúan feed-forward hálózat, nem tanul, és zaj-mentes. De amint bevezetjük a tanulást és a visszacsatolást rekurrens módosítható szinapszisokkal érdekes új tulajdonságokkal vértéződik fel. A zajnak például van egy tanulást facilitáló tulajdonsága. Mivel a tanuló verzióban a gamma mező a két oldalon nem kell, hogy megegyezzen, (amint ezt fentebb taglaltam, ez a feltétel enyhíthető) nem generál tökéletes másolatokat. Ehelyett a dekódolt aktivitás az eredeti variációja lesz és mivel a sűrített kód sok kolumnárisan szerveződő kérgi hálózatnak lesz elküldve, ott különböző egymással versengő kópiák keletkeznek, amelyek között egy szelektációs folyamatban kiválogatódnak azok a modulok és traszformációk, amelyek az eredeti inputot a legjobb output mintázatba transzformálják. Itt jön be a szuperviziós tanulás. Az így képződő variációk segítségével a hálózat, előzetes szimulációink alapján, nemcsak optimalizációs és mintázat felismerési feladatokat old meg, de NP komplett problémákkal is hatékonyan megküzd.

Összefoglalva, nem látok akadályt a modell sztochasztikus kiterjesztésében, ahol pont a random folyamatokból képződő variációkat ki lehetne aknázni a sokdimenziós állapot-térben történő optimalizációs vagy minimum keresési problémák, mint például a "traveling salesman" és egyéb NP-komplett problémák megoldására.

Hivatkozások listája:

- Aggarwal, A., Brennan, C., Luo, J. et al. (2022) Visual evoked feedforward–feedback traveling waves organize neural activity across the cortical hierarchy in mice. *Nat Commun* 13, 4754. <https://doi.org/10.1038/s41467-022-32378-x>
- Alamia, A., & VanRullen, R. (2019). Alpha oscillations and traveling waves: Signatures of predictive coding?. *PLoS biology*, 17(10), e3000487. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3000487>
- Alvarez-Maubecin V, Garcia-Hernandez F, Williams JT, Van Bockstaele EJ. (2000) Functional coupling between neurons and glia. *J Neurosci*;20(11):4091-8. doi: 10.1523/JNEUROSCI.20-11-04091.2000. PMID: 10818144; PMCID: PMC6772654.
- Bakkum, D. J., Chao, Z. C., & Potter, S. M. (2008). Long-term activity-dependent plasticity of action potential propagation delay and amplitude in cortical networks. *PLOS one*, 3(5), e2088.
- Beggs, J. M., & Plenz, D. (2003). Neuronal avalanches in neocortical circuits. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 23(35), 11167–11177. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.23-35-11167.2003>
- Bhattacharya, S., Brincat, S. L., Lundqvist, M., & Miller, E. K. (2022). Traveling waves in the prefrontal cortex during working memory. *PLoS computational biology*, 18(1), e1009827. <https://doi.org/10.1371/journal.pcbi.1009827>
- Bienenstock, E., & von der Malsburg, C. (1987). A neural network for invariant pattern recognition. *Europhysics Letters*, 4(1), 121.
- Brunstein, M., Lubetzki, J., Moutoussamy, C., Li, W., & Barral, J. (2023). Fast 2-photon stimulation using holographic patterns. *Optics express*, 31(23), 39222–39238. <https://doi.org/10.1364/OE.498644>
- Brüers, S., & VanRullen, R. (2018). Alpha Power Modulates Perception Independently of Endogenous Factors. *Frontiers in neuroscience*, 12, 279. <https://doi.org/10.3389/fnins.2018.00279>
- Buzsáki, G., & Wang, X. J. (2012). Mechanisms of gamma oscillations. *Annual review of neuroscience*, 35, 203–225. <https://doi.org/10.1146/annurev-neuro-062111-150444>
- Buzsáki G, Anastassiou CA, Koch C. (2012) The origin of extracellular fields and currents--EEG, ECoG, LFP and spikes. *Nat Rev Neurosci*. 13(6):407-20. doi: 10.1038/nrn3241. PMID: 22595786; PMCID: PMC4907333.
- Chrobak, J. J., & Buzsáki, G. (1998). Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 18(1), 388–398. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.18-01-00388.1998>
- Climer JR, Newman EL, Hasselmo ME. (2013) Phase coding by grid cells in unconstrained environments: two-dimensional phase precession. *Eur J Neurosci*. 38(4):2526-41. doi: 10.1111/ejn.12256. Epub 2013 May 29. PMID: 23718553; PMCID: PMC3912569.
- Colgin L. L. (2016). Rhythms of the hippocampal network. *Nature reviews. Neuroscience*, 17(4), 239–249. <https://doi.org/10.1038/nrn.2016.21>
- Contreras D. (2007). Propagating waves in visual cortex. *Neuron*, 55(1), 3–5. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2007.06.027>

- Csicsvari, J., Jamieson, B., Wise, K. D., & Buzsáki, G. (2003). Mechanisms of gamma oscillations in the hippocampus of the behaving rat. *Neuron*, 37(2), 311–322. [https://doi.org/10.1016/s0896-6273\(02\)01169-8](https://doi.org/10.1016/s0896-6273(02)01169-8)
- Das A, Myers J, Mathura R, Shofty B, Metzger BA, Bijanki K, Wu C, Jacobs J, Sheth SA (2022) Spontaneous neuronal oscillations in the human insula are hierarchically organized traveling waves *eLife* 11:e76702
- Davis, Z. W., Muller, L., Sejnowski, T., & Reynolds, J. H. (2020). Spontaneous travelling cortical waves gate perception in behaving primates. *Nature*, 587(7834), 432–436. <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2802-y>
- Davis, Z.W., Benigno, G.B., Fletterman, C. et al. (2021) Spontaneous traveling waves naturally emerge from horizontal fiber time delays and travel through locally asynchronous-irregular states. *Nat Commun* 12, 6057 <https://doi.org/10.1038/s41467-021-26175-1>
- Dehnen, G., Kehl, M. S., Darcher, A., Müller, T. T., Macke, J. H., Borger, V., Surges, R., & Mormann, F. (2021). Duplicate Detection of Spike Events: A Relevant Problem in Human Single-Unit Recordings. *Brain Sciences*, 11(6), 761. <https://doi.org/10.3390/brainsci11060761>
- Doeller, C. F., Barry, C., & Burgess, N. (2010). Evidence for grid cells in a human memory network. *Nature*, 463(7281), 657–661. <https://doi.org/10.1038/nature08704>
- Fernandez-Ruiz, A., Sirota, A., Lopes-Dos-Santos, V., & Dupret, D. (2023). Over and above frequency: Gamma oscillations as units of neural circuit operations. *Neuron*, 111(7), 936–953. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2023.02.026>.
- Freeman, W. J. (2000). *Mass Action in the Nervous System*. New York: Academic, 1975 (Reprinted 2004) Freeman WJ. *Neurodynamics*.
- Fries P, Buffalo EA. (2009) Gamma-band synchronization in the macaque hippocampus and memory formation. *J Neurosci*.29(40):12521-31. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0640-09.2009. PMID: 19812327; PMCID: PMC2785486.
- Gabriel, A., & Eckhorn, R. (2003). A multi-channel correlation method detects traveling gamma-waves in monkey visual cortex. *Journal of neuroscience methods*, 131(1-2), 171–184. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.08.008>
- Galambos, R., Makeig, S., & Talmachoff, P. J. (1981). A 40-Hz auditory potential recorded from the human scalp. *Proceedings of the national academy of sciences*, 78(4), 2643–2647.
- S. Gibson, J. W. Judy and D. Marković, "Spike Sorting: The First Step in Decoding the Brain: The first step in decoding the brain," in *IEEE Signal Processing Magazine*, vol. 29, no. 1, pp. 124–143, Jan. 2012, doi: 10.1109/MSP.2011.941880.
- Gollisch, T., & Meister, M. (2008). Rapid neural coding in the retina with relative spike latencies. *Science* (New York, N.Y.), 319(5866), 1108–1111. <https://doi.org/10.1126/science.1149639>
- Gonzales, D. L., Khan, H. F., Keri, H. V. S., Yadav, S., Steward, C., Muller, L. E., Pluta, S. R., & Jayant, K. (2025). Touch-evoked traveling waves establish a translaminar spacetime code. *Science advances*, 11(5), eadr4038. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adr4038>
- Goyal A, Miller J, Qasim SE, Watrous AJ, Zhang H, Stein JM, Inman CS, Gross RE, Willie JT, Lega B, Lin JJ, Sharan A, Wu C, Sperling MR, Sheth SA, Mckhann GM, Smith EH, Schevon C, Jacobs J. (2020) Functionally distinct high and low theta oscillations in the human hippocampus. *Nat Commun*. 2020 May 18;11(1):2469. doi: 10.1038/s41467-020-15670-6. PMID: 32424312; PMCID: PMC7235253.

- Gray, C. M., König, P., Engel, A. K., & Singer, W. (1989). Oscillatory responses in cat visual cortex exhibit inter-columnar synchronization which reflects global stimulus properties. *Nature*, 338(6213), 334–337. <https://doi.org/10.1038/338334a0>
- 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 CD, Collman F, Dombeck DA, Tank DW. (2009) Intracellular dynamics of hippocampal place cells during virtual navigation. *Nature*. 461(7266):941-6. doi: 10.1038/nature08499. PMID: 19829374; PMCID: PMC2771429.
- Hales CM, Rolston JD, Potter SM. (2010) How to culture, record and stimulate neuronal networks on micro-electrode arrays (MEAs). *J Vis Exp* (39):2056. doi: 10.3791/2056. PMID: 20517199; PMCID: PMC3152853.
- Haydon P. G. (2000). Neuroglial networks: neurons and glia talk to each other. *Current biology* : CB, 10(19), R712–R714. [https://doi.org/10.1016/s0960-9822\(00\)00708-9](https://doi.org/10.1016/s0960-9822(00)00708-9)
- Hutcheon, B., & Yarom, Y. (2000). Resonance, oscillation and the intrinsic frequency preferences of neurons. *Trends in neurosciences*, 23(5), 216–222. [https://doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01547-2](https://doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01547-2)
- Jacobs J. (2013) Hippocampal theta oscillations are slower in humans than in rodents: implications for models of spatial navigation and memory. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2013 Dec 23;369(1635):20130304. doi: 10.1098/rstb.2013.0304. PMID: 24366145; PMCID: PMC3866455.
- Kaneko, T., Komatsu, M., Yamamori, T. et al. (2022) Cortical neural dynamics unveil the rhythm of natural visual behavior in marmosets. *Commun Biol* 5, 108 <https://doi.org/10.1038/s42003-022-03052-1>
- Khodagholy, D., Gelineas, J. N., Thesen, T., Doyle, W., Devinsky, O., Malliaras, G. G., & Buzsáki, G. (2015). NeuroGrid: recording action potentials from the surface of the brain. *Nature neuroscience*, 18(2), 310–315. <https://doi.org/10.1038/nn.3905>
- Killian, N. J., Jutras, M. J., & Buffalo, E. A. (2012). A map of visual space in the primate entorhinal cortex. *Nature*, 491(7426), 761–764. <https://doi.org/10.1038/nature11587>
- Koepsell K, Wang X, Vaingankar V, Wei Y, Wang Q, Rathbun DL, Usrey WM, Hirsch JA, Sommer FT. (2009) Retinal oscillations carry visual information to cortex. *Front Syst Neurosci*. 3:4. doi: 10.3389/neuro.06.004.2009. PMID: 19404487; PMCID: PMC2674373.
- Kota, S., Rugg, M. D., & Lega, B. C. (2020). Hippocampal Theta Oscillations Support Successful Associative Memory Formation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 40(49), 9507–9518. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0767-20.2020>
- Larrosa, B., Pastor, J., López-Aguado, L., & Herreras, O. (2006). A role for glutamate and glia in the fast network oscillations preceding spreading depression. *Neuroscience*, 141(2), 1057–1068. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.04.005>
- Laurent, G., & Davidowitz, H. (1994). Encoding of olfactory information with oscillating neural assemblies. *Science*, 265(5180), 1872–1875.
- Laurent G, MacLeod K, Stopfer M, Wehr M. (1998) Spatiotemporal structure of olfactory inputs to the mushroom bodies. *Learn Mem*. 5(1-2):124-32. PMID: 10454377; PMCID: PMC311249.
- Lee, H. S., Ghetti, A., Pinto-Duarte, A., Wang, X., Dziejczapolski, G., Galimi, F., Huitron-Resendiz, S., Piña-Crespo, J. C., Roberts, A. J., Verma, I. M., Sejnowski, T. J., & Heinemann, S. F. (2014). Astrocytes contribute

to gamma oscillations and recognition memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(32), E3343–E3352. <https://doi.org/10.1073/pnas.1410893111>

Li A, Gire DH, Restrepo D. (2015) γ spike-field coherence in a population of olfactory bulb neurons differentiates between odors irrespective of associated outcome. *J Neurosci*. 35(14):5808-22. doi: 10.1523/JNEUROSCI.4003-14.2015. PMID: 25855190; PMCID: PMC4388934.

Llinás, R. R., Ribary, U., Jeanmonod, D., Kronberg, E., & Mitra, P. P. (1999). Thalamocortical dysrhythmia: A neurological and neuropsychiatric syndrome characterized by magnetoencephalography. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 96(26), 15222–15227. <https://doi.org/10.1073/pnas.96.26.15222>

Lubenov, E., Siapas, A. (2009). Hippocampal θ oscillations are travelling waves. *Nature* 459, 534–539 <https://doi.org/10.1038/nature08010>

Malhotra, S., Cross, R. W., & van der Meer, M. A. (2012). Theta phase precession beyond the hippocampus. *Reviews in the neurosciences*, 23(1), 39–65. <https://doi.org/10.1515/revneuro-2011-0064>

Malpeli, J. G., Schiller, P. H., & Colby, C. L. (1981). Response properties of single cells in monkey striate cortex during reversible inactivation of individual lateral geniculate laminae. *Journal of neurophysiology*, 46(5), 1102–1119. <https://doi.org/10.1152/jn.1981.46.5.1102>

Muller L, Chavane F, Reynolds J, Sejnowski TJ. (2018) Cortical travelling waves: mechanisms and computational principles. *Nat Rev Neurosci*. 19(5):255-268. doi: 10.1038/nrn.2018.20. Epub 2018 Mar 22. PMID: 29563572; PMCID: PMC5933075.

Muller L, Piantoni G, Koller D, Cash SS, Halgren E, Sejnowski TJ (2016) Rotating waves during human sleep spindles organize global patterns of activity that repeat precisely through the night *eLife* 5:e17267

Myers, J. C., Smith, E. H., Leszczynski, M., O'Sullivan, J., Yates, M. J., McKhann, G., Mesgarani, N., Schroeder, C., Schevon, C., & Sheth, S. A. (2022). The Spatial Reach of Neuronal Coherence and Spike-Field Coupling across the Human Neocortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 42(32), 6285–6294. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0050-22.2022>

Nádasdy Z. (2000). Spike sequences and their consequences. *Journal of physiology, Paris*, 94(5-6), 505–524. [https://doi.org/10.1016/s0928-4257\(00\)01103-7](https://doi.org/10.1016/s0928-4257(00)01103-7)

Nadasdy, Z. (2015). Information Encoding and Reconstruction by Phase Coding of Spikes. In: Tatsuno, M. (eds) *Analysis and Modeling of Coordinated Multi-neuronal Activity*. Springer Series in Computational Neuroscience, vol 12. Springer, New York, NY. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1969-7_13

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>

Nassi JJ, Callaway EM. (2009) Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci*. 2009 May;10(5):360-72. doi: 10.1038/nrn2619. Epub. PMID: 19352403; PMCID: PMC2771435.

Nealey, T. A., & Maunsell, J. H. (1994). Magnocellular and parvocellular contributions to the responses of neurons in macaque striate cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 14(4), 2069–2079. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.14-04-02069.1994>

Ólafsdóttir HF, Bush D, Barry C. (2018) The Role of Hippocampal Replay in Memory and Planning. *Curr Biol*. Jan 8;28(1):R37-R50. doi: 10.1016/j.cub.2017.10.073. PMID: 29316421; PMCID: PMC5847173.

- 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>
- Pantev C. (1995). Evoked and induced gamma-band activity of the human cortex. *Brain topography*, 7(4), 321–330. <https://doi.org/10.1007/BF01195258>
- Perez-Orive, J., Mazor, O., Turner, G. C., Cassenaer, S., Wilson, R. I., & Laurent, G. (2002). Oscillations and sparsening of odor representations in the mushroom body. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5580), 359–365. <https://doi.org/10.1126/science.1070502>
- Qasim, S. E., Fried, I., & Jacobs, J. (2021). Phase precession in the human hippocampus and entorhinal cortex. *Cell*, 184(12), 3242–3255.e10. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.04.017>
- Rizzuto, D. S., Madsen, J. R., Bromfield, E. B., Schulze-Bonhage, A., Seelig, D., Aschenbrenner-Scheibe, R., & Kahana, M. J. (2003). Reset of human neocortical oscillations during a working memory task. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 100(13), 7931–7936. <https://doi.org/10.1073/pnas.0732061100>
- Rompani, S. B., Müllner, F. E., Wanner, A., Zhang, C., Roth, C. N., Yonehara, K., & Roska, B. (2017). Different Modes of Visual Integration in the Lateral Geniculate Nucleus Revealed by Single-Cell-Initiated Transsynaptic Tracing. *Neuron*, 93(4), 767–776.e6. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2017.01.028>
- Sato, T. K., Nauhaus, I., & Carandini, M. (2012). Traveling waves in visual cortex. *Neuron*, 75(2), 218–229. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2012.06.029>
- Trujillo-barreto, Nelson J. (2011) “Induced Gamma Band Responses in Human EEG after the Control of Miniature Saccadic Artifacts.” *Journal of Neuroimmunology*, 2011.
- Wild, J., Prekopcsak, Z., Sieger, T., Novak, D., & Jech, R. (2012). Performance comparison of extracellular spike sorting algorithms for single-channel recordings. *Journal of Neuroscience Methods*, 203(2), 369–376. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.10.013>
- Witter, M. P., & Amaral, D. G. (2021). The entorhinal cortex of the monkey: VI. Organization of projections from the hippocampus, subiculum, presubiculum, and parasubiculum. *The Journal of comparative neurology*, 529(4), 828–852. <https://doi.org/10.1002/cne.24983>
- Wu JY, Xiaoying Huang, Chuan Zhang (2008) Propagating waves of activity in the neocortex: what they are, what they do. *Neuroscientist*. 14(5):487-502. doi: 10.1177/1073858408317066. PMID: 18997124; PMCID: PMC2679998.
- Yartsev MM, Witter MP, Ulanovsky N. (2011) Grid cells without theta oscillations in the entorhinal cortex of bats. *Nature*. 479(7371):103-7. doi: 10.1038/nature10583. PMID: 22051680.
- Yuval-Greenberg, S., Tomer, O., Keren, A. S., Nelken, I., & Deouell, L. Y. (2008). Transient induced gamma-band response in EEG as a manifestation of miniature saccades. *Neuron*, 58(3), 429–441. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.03.027>
- Zhang, H., Watrous, A. J., Patel, A., & Jacobs, J. (2018). Theta and Alpha Oscillations Are Traveling Waves in the Human Neocortex. *Neuron*, 98(6), 1269–1281.e4. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2018.05.019>
- Zugaro MB, Monconduit L, Buzsáki G. (2005) Spike phase precession persists after transient intrahippocampal perturbation. *Nat Neurosci*. 8(1):67-71. doi: 10.1038/nn1369. Epub 2004 Dec 12. PMID: 15592464; PMCID: PMC1994244

Budapest, 2025. március 2



Nádasy Zoltán