

36. OTDK Biológia Szekció

Környezeti változók reprezentációjának kialakulása és tulajdonságai a hippokampuszban

Készítette:

Kelemen Atilla Botond

Állatorvostudományi Egyetem, Biológia BSc III.

Kuatóhely: Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet

Témavezető:

Dr. Ujfalussy B. Balázs

Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Biológiai Számítások Kutatócsoport

Belső konzulens:

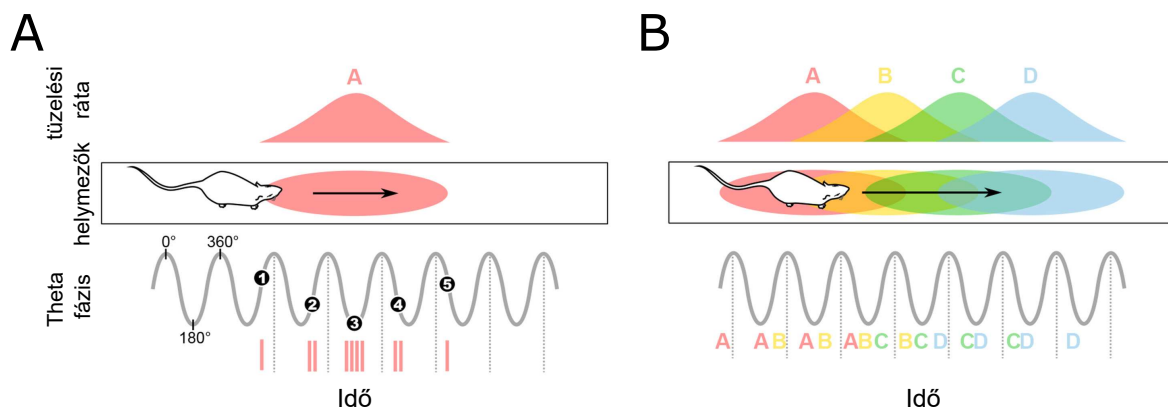
Dr. Berekméri Eszter

Állatorvostudományi Egyetem, Ökológiai tanszék

Budapest, 2023

Tartalomjegyzék

1. Bevezetés	1
1.1. A hippocampusz	1
1.2. Tanulás és a neurális reprezentációk	2
1.3. Generalizáció az agyban	3
1.4. Idegsejtek populációs analízise dekódolással	4
2. Célkitűzések	6
3. Anyag és módszer	7
3.1. Kísérletek	7
3.2. Analízis	8
4. Eredmények	11
4.1. Első kísérlet: kontextus függő go – no go feladat	11
4.1.1. Kísérleti beállítás	11
4.1.2. Reprezentáció változásai tanulás során	12
4.1.3. Generalizáció tanulás során	14
4.2. Második kísérlet: navigációs feladat két kontextusban	16
4.2.1. Kísérleti beállítás	16
4.2.2. Reprezentáció változásai tapasztalattal	16
4.2.3. Generalizáció tapasztalattal	16
5. Megbeszélés és következtetés	19
6. Összefoglaló	21
7. Irodalomjegyzék	22
8. Köszönetnyilvánítás	26



1. ábra. Helysejtek és fázisprecesszió bemutatása (ábra forrása: (Drieu and Zugaro, 2019)) **A:** Felül idealizált példa helysejt tüzelési rátája. Középen a helysejt helyemezője egy 1-dimenziós folyosóban. Alul a theta oszcillációt látjuk az időben. Megfigyelhetjük, hogy ahogy az állat áthalad a sejt helyemzőjén a sejt változtatja a tüzelési rátáját (vonalak) és azt, hogy egy theta cikluson belül mikor tüzel (ez a fázisprecesszió) **B:** Mint az előző ábra, csak több helysejtre egyszerre. Alul érdemes megfigyelni a helysejtek szekvenciális tüzelését a theta különböző fázisaiban

1. Bevezetés

1.1. A hippocampus

A navigáció kérdésköre, egy komplex, feladatokkal teli világban évtizedek óta az idegtudomány egyik legkutatottabb témaköre, mely a mai napig sok megválaszolatlan kérdést tartogat. Rég óta tudjuk, hogy a hippocampus központi szerepet játszik a navigációs és tanulási feladatokban, a hippocampális lézió mindkét funkcióra detrimentálisan hat (Scoville and Milner, 1957; Clark et al., 2005; Mumby et al., 2002). Már több mint fél évszázada kimutatták, hogy a hippocampális piramis sejtek pozíció függő aktivitást mutathatnak, tehát tüzelési rátájukat a szerint modulálják, hogy az állat hol tartózkodik egy adott környezetben (O'Keefe and Dostrovsky, 1971). A tüzelési ráta itt az időegység alatt leadott akciós potenciálok számára utal. Ezeket a sejtek helysejteknek nevezték el, a pozíciók pedig ahol a különböző helysejtek aktiválódnak, az úgynevezett helymezők, sok esetben a teljes teret lefedik, ezáltal egy neurális, kognitív térképet alkotnak a pozícióról (Andersen et al., 2007; Moser et al., 2008; O'Keefe and Nadel, 1979). Tehát a hippocampális hely sejtek a tér egy adott területén, a helymezőn, jellemzően több akciós potenciált adnak le, ezt hívjuk ráta kódolásnak (1. ábra).

A rátájuk modulálása mellett, a hippocampális sejtek tüzelésének időbeli struktúrája is hozzájárul a pozíció elkódolásához, ezt időbeli kódolásnak hívjuk. A rágsálók hippocampusában, navigáció közben, megjelenik az úgynevezett theta ritmus, ami lényegében a teljes populációs aktivitás szabályos, 6-12Hz körüli hullámszerű oszcillációja. Kimutatták, hogy a pozíció finom kódolásában, fontos szerepet játszik, hogy egy adott helysejt egy theta hullám mely fázisában tüzel (Skaggs et al., 1996). A theta hullám korai szakasza a múltbéli, a közepe a jelenbéli, a hullám vége pedig a potenciális jövőbeli pozíciót kódolhatja. Így ahogy az állat

egy hely sejt helymezőjének közepe fele mozog majd áthalad rajta, a helysejt a theta fázis egyre korábbi és korábbi fázisában fog tüzelni, ezt fázisprecesszióknak hívjuk (1. ábra).

A 2000-es években az is kiderült, hogy bár a hippocampus szerepe elengedhetetlen, további szomszédos agyterületek is részt vesznek a neurális térképek alkotásában. A hippocampusba érkező információ egyik fontos állomása az entorhineális kéreg. Megmutatták, hogy az itt lévő, úgynevezett rácsejtek helymezői hexagonális mintázatban lefedik a teret, ennek több helyén is, szabályos mintázat szerint tüzelve (Moser et al., 2008; Hafting et al., 2005). Ezek a sejtek is pozíciófüggő aktivitást mutatnak, de a hippocampuszal ellentétben az egyes sejtek eltérő környezetekben is nagyon hasonlóan viselkedhetnek.

Azt láttuk, hogy a hippocampusban található helysejtek nagyon alkalmasak a pozíció elködölására. Újra az is kiderült, hogy a hippocampusban (és az entorhineális kéregben is), nem csupán pozíció, hanem akár más környezeti változók is elkódolásra kerülhetnek amelyek relevánsak az adott feladatok megoldásához. Ez arra utal, hogy a hippocampus egy sokkal általánosabb feladatot is elláthat a probléma megoldásban. Így kimutattak jutalmat (Gauthier and Tank, 2018), környezeti elemeket (Leutgeb et al., 2005) vagy más egyedek pozícióját (Omer et al., 2018) elkódoló sejteket is. Beláthatjuk tehát, hogy bár a hippocampus sejtjeiről sokáig úgy gondolták, hogy alapvetően pozíciót kódolnak, a hippocampális reprezentációk, más környezeti változók elkódolásával, képesek lehetnek alkalmazkodni a konkrét feladatokhoz.

1.2. Tanulás és a neurális reprezentációk

Eddig megtudtuk, hogy egyedi sejtek aktivitásának vizsgálatával elkezdhetjük megérteni azt, hogy mit is kódol el egy adott régió sejtpopulációja. Azonban még megválaszolatlan kérdés, hogy ezek a kialakult és megfigyelt neurális reprezentációk hogyan is jönnek létre, hogyan tanulnak a neurális hálózatok. A neurális hálózat alatt itt idegsejtek egy csoportját értjük melyek funkcionális egységet alkotnak és valamilyen bonyolult módon össze vannak kapcsolva, direkt vagy indirekt módon, egymással és az idegrendszer többi részével. Az biztos, hogy egy adott idegsejt populáció, igaz bizonyos limitációk mellett, nagyon flexibilisen képes alkalmazkodni, és valamilyen protokoll szerint megtanulni, absztrakt feladatokat is (Sadler et al., 2014). Ez alatt az értendő, hogy egy adott sejtpopuláció, valamilyen pontossággal, majdnem bármilyen bemenet-kimenet átalakítást képes volt megtanulni.

A hippocampális hálózat tanulásának egyik fontos építőköve az úgynevezett tüzelési időzítés függő plaszticitás (Bi and Poo, 1998). A huszadik század végén kimutatták, hogy a pre- és poszt-szinaptikus neuronok közti szinaptikus kapcsolatok erőssége a két sejt által leadott akciós potenciálok egymáshoz képest vett időzítésétől függ. Így ha a preszinaptikus sejt a poszt-szinaptikus előtt tüzel, akkor a szinaptikus kapcsolat erősebb lesz, míg ha poszt-szinaptikus neuron tüzel hamarabb akkor a szinaptikus kapcsolat gyengébb lesz. Ez a hatás NMDA receptor függő.

Az időzítés függvényében ellentétes hatás a szinaptikus súlyokra egy fontos eltérés a hagyományos hebbi plaszticitástól. Ez azt a predikciót hordozza magában, hogy ha egy állat

sokszor végig fut egy 1-dimenziós lineáris folyosón, tehát a helysejtjei sokszor egymás utáni sorozatban tüzelnek, akkor a helysejtek helymezői a futási iránnyal ellentétes irányba csúsznak el. Ezt sikerült kísérletesen is igazolni (Mehta et al., 1997). Mi több a szinaptikus súlyok e féle asszimmetrikus változása a már említett theta precesszió létrejöttének mechanizmusa is lehet (Tsodyks et al., 1996).

Azt is tudjuk, hogy a hippocampális hálózat által a megtanult pozíció reprezentációk kauzális kapcsolatban vannak a pozíció dependens viselkedéssel. Ha szelektíven aktiválunk a viselkedés szempontjából releváns pozíciót kódoló helysejteket, akkor ez által a viselkedés maga befolyásolható (Robinson et al., 2020). Itt az állatokat egy virtuális folyosóba helyezték, ahol egy rejtett vízjútalom volt, ahol ha az állatok egy csövet nyaltak vizet kaphattak. Ezután ha az állatok azon helysejtjeit aktiválták, akik a vízjútalom helyén rendelkeztek hely mezővel, akkor az állat elkezdte nyalogatni a csövet vízjútalomért, függetlenül attól, hogy éppen hol volt. Ezeknek az eredményeknek az ellenére, azt továbbra sem értjük, hogy a hippocampusban milyen sejtpopuláció szintű változások mennek végbe tanulás közben, amelyek lehetővé teszik diverz feladatok hatékony megoldását.

1.3. Generalizáció az agyban

A nagyfokú generalizáció az agy egyik legkülönlegesebb, és egyben legkevésbé értett tulajdonsága. Ez azt jelenti, hogy képesek vagyunk az egyes szituációkban megtanult struktúrákat és mintázatokat effektív módon átemelni és felhasználni új, még nem ismert problémák megoldásához. Ez jelenthet annyira triviális dolgot, hogy nem kell minden egyes poharat külön-külön megtanulnunk használni, de lehet ennél sokkal komplikáltabb, például, hogy absztrakt matematikai eszközöket felhasználva leírhatunk bonyolult biológiai, fizikai és közgazdaságtani jelenségeket is. Kísérletesen ez abban mutatkozhat meg, hogy az állatok egy teljesen új, de struktúrájában a régiekhez hasonló, feladatot jelentősen gyorsabban képesek voltak megtanulni, mint mikor először találkoztak az adott feladatstruktúrával (Samborska et al., 2022).

A generalizáció vizsgálata igen körülményes, hiszen nehéz megmondani, hogy mi jelent egy hasonló, átemelt mintázatot és mi pedig egy új kialakult struktúra, egy, az agyhoz hasonló magas dimenziós, nemlineáris dinamikus rendszerben. Az agy dinamikus rendszer hiszen az aktivitása időben spontán is változik, magas dimenziós hiszen a teljes rendszer állapota sokmillió egység által van befolyásolva (ezek az idegsejtek). A nemlinearitás oka, hogy sok feladat során az egyes sejtek aktivitása is több környezeti változó állapotának nemlineáris kombinációja által lehet meghatározva (Rigotti et al., 2013). Ennek lehetséges oka az effektív kódolás lehet. Új elméletek szerint egy adott változó akkor képes generalizálni, ha ez absztrakt módon van reprezentálva az agyban. Az absztrakció lényegében itt azt jelenti, hogy kontextus változása esetén ez a változó úgy kerül elkódolásra az új kontextusban, hogy egy lineáris dekóder a régi struktúrák alapján is képes legyen ezt meghatározni, dekódolni (lásd következő fejezet) (Bernardi et al., 2020).

Kimutatták, hogy egyszerű, bináris döntéshozatali feladatok során, csak a feladat szempontjából releváns változók generalizálnak (e szerint a meghatározás szerint) két kontextus között (Bernardi et al., 2020). Azt is megfigyelték, hogy ezekben a generalizációs tulajdonságokban lehetnek egyéni különbségek, amik prediktívek lehetnek az egyéni viselkedésbeli eltérésekre (Fascianelli et al., 2022). Ugyancsak nagyon réccsen azt is megmutatták, hogy az absztrakció során a hippocampus és a prefrontális kéreg szorosan együttműködhet, oly módon, hogy a megfigyelhető neurális reprezentációk abból a szempontból is különböznek, hogy milyen változókra generalizál az adott agyterület (Samborska et al., 2022).

A jelentős előrehaladások ellenére a generalizációs továbbra is csak nagyon egyszerű, legtöbb esetben bináris döntéshozatalt magába foglaló, feladatokon vizsgálták. Arról csak nagyon keveset tudunk, hogy a hippocampusban (mely régió, mint fentebb bemutattam, különösen fontos a pozíció elkódolás szempontjából) hogyan működik a generalizáció navigációs feladatok során. Azt sem értjük, hogy hogyan alakul ki az egyes változók generalizációja, absztrakciója tanulási folyamatok során.

1.4. Idegsejtek populációs analízise dekódolással

A kísérleti technikák fejlődésével egyre több és több sejt aktivitását tudjuk monitorozni, akár élő állatokban, komplex feladatok megoldása során. Az hippocampális piramissejtek kapcsán egy fontos komplikáció, hogy a pozíció (vagy bármilyen más változó) modulációja akkor mutatkozik meg igazán, ha például egy folyosón sokszor végigfut az állat és a sok futásból átlagoljuk ki az aktivitást. Tehát az egyes futások alatt az egyedi sejtek aktivitása nagyon variábilis. A viselkedés során a döntéshozatalhoz az agynak ezeket az egyes futásokat is pontosan el kell tudnia kódolni. Így az egyes sejtek aktivitásának kiátlagolása sok futásból, majd pedig korellátatása környezeti változók értékeivel egy egyre kevésbé megfelelő stratégia az agy működésének megértéséhez.

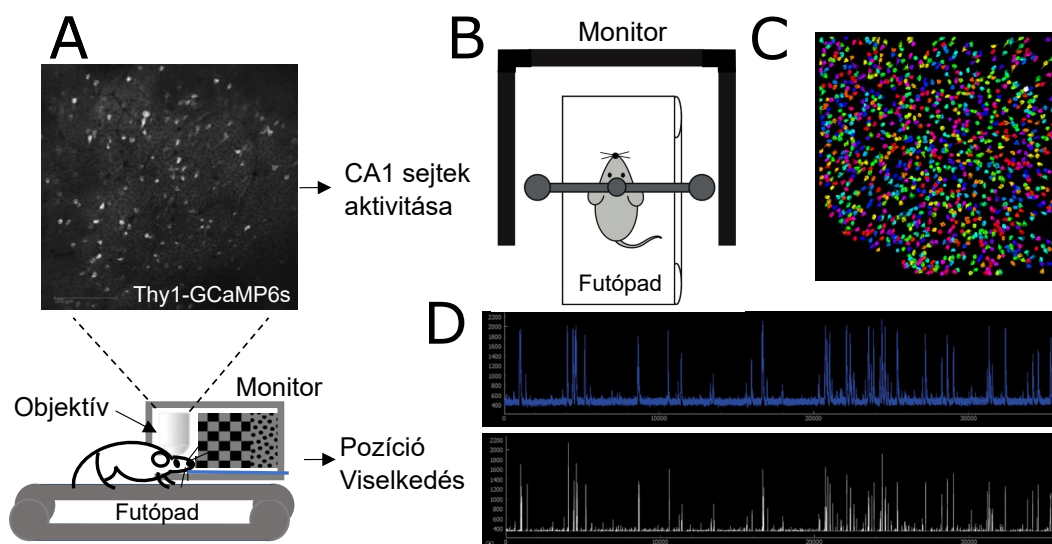
Egyszerre több sejt aktivitását felvételezve áthidalhatjuk ezt a problémát. Ehhez a hippocampusról úgy gondolkodunk, hogy nem csupán az egyedi sejtek, hanem a sejtpopuláció egészében lévő információ kódolja el a külvilág változóit. Erre innentől kezdve, úgy fogok hivatkozni, hogy a sejtpopulációk reprezentálják a külvilág elemeit. A sok sejt felvételek kihasználásához szükség volt olyan technikák fejlesztésére és alkalmazására, amelyek megengedik, hogy egyszerre nagy sejtpopulációk aktivitását elemezve következtethessünk arra, hogy mely környezeti változók határozzák meg a kialakuló reprezentációkat. Az egyik erre alkalmasnak bizonyult módszer a neurális dekódolás (Glaser et al., 2020; Lorette et al., 2022). Lényege, hogy kísérletesen több, zajos idegsejt aktivitását monitorozzák élő állatokban, különböző feladatok megoldása közben. Úgy gondoljuk, hogy az állatok környezetének bizonyos elemei (környezeti változók) határozzák meg az idegsejtpopulációkat alkotó egyedi sejtek választ, ez által a reprezentációk milyenségét is. Ha ez tényleg így van akkor, megfelelő gépi tanulási módszerek alkalmazásával (Bishop, 2006), a neurális aktivitásból meghatározhatjuk a

környezeti változók pillanatnyi értékét. Például, ha a populációs aktivitást alapvetően a térbeli pozíció befolyásolja, akkor a neurális aktivitást megfigyelve rekonstruálni tudjuk az állat térbeli mozgását egy kísérletben. Ez egy keretrendszer biztosít arra, hogy letezzük, hogy egy sejt-populáció elkódolja-e az általunk vizsgált környezeti változót, sőt arra is alkalmas lehet, hogy ennek a kódoknak a pontosságát és egyéb tulajdonságait is megbecsüljük.

Dekódolási technikákat sikeresen alkalmaztak arra, hogy megmutassák, hogy a pozíció pontosan el van tárolva a reprezentációkban, továbbá, hogy alvó vagy mozdulatlan állatok hippocampuszában mérhető neurális aktivitás sokszor gyorsított módon játsza vissza az éber állapotban eltárolt memórianyomokat, például ezeket a sorrendben eltárolt pozíció kódokat (Wilson and McNaughton, 1993; Brown et al., 1998). Sikert kimutatni, ugyancsak dekodolási technikák segítségével, hogy a hippocampusz szekvenciális módon reprezentálja a jövővel kapcsolatos bizonytalanságot a theta ciklusok alatt (Ujfalussy and Orbán, 2021). Demonstrálták az idegsejtek közti korrelációkban levő információ fontos szerepét és az egyes sejteket befolyásoló környezeti változók diverzitását (Stefanini et al., 2020).

2. Célkitűzések

Munkánkban annak a megértéséhez szeretnénk hozzájárulni, hogy a hippocampusz milyen sejtpopuláció szintű neurális reprezentációkat használ fel bizonyos feladatok megoldásához, valamint, hogy a reprezentációk struktúrája hogyan változik a tanulás korai és késői fázisaiban. A tanulás késői fázisa alatt azt értjük, mikor a viselkedés már alig változik de az állat továbbra is tapasztalatot szerez, erre a következőkben szimplán mint "tapasztalat"-ra fogok hivatkozni. Először is, kíváncsiak voltunk, hogy egy feladat megoldása során melyek azok a környezeti változók amelyek megjelennek a neurális reprezentációkban, tehát a neurális reprezentációk elkódolják ezt. A két fő változó ami érdekelt a pozíció és a kontextus kódja volt. Másodszor, kérdés volt, hogy a reprezentált változók kódjának pontossága hogyan változhat tanulással és tapasztalattal. Harmadszor, meg szeretnénk volna érteni, hogy melyek azok a környezeti változók amelyek absztrakt módon vannak reprezentálva a hippocampuszban, tehát generalizálnak a többi változó felett. A hippocampális kód generalizációs teljesítményét is vizsgáltuk a tanulási folyamatok során. Végül, meg akartuk tudni, hogy a felvázolt reprezentációs struktúrák mennyire térhetnek el különböző feladatok megoldása során. Kérdéseink megválaszolásához két kísérlet adatait elemeztük idegsejtpopulációs dekódolási módszerekkel.



2. ábra. A kísérlet felállítása **A:** Génmodosított egerben GCaMP6s expresszáva szelektíven a CA1 piramis sejtjeiben, fejük befogva és egy mikroszkóp objektív fölé helyezve. Alattuk futópádot helyeztek el, körük virtuális valóságot vetítettek különböző mintákkal (lásd 4. szekció) **B:** A kísérleti beállítás felülnézetből **C:** A Suit2P szoftver által megtalált úgynevezett ROI (region of interest)-k. Ezek egy részét a szoftver mint idegsejt ismeri fel, ezeket használtuk az analízisünk során. A szoftver a ROI-k a fluoreszcenciáját követi időben. **D:** Egy példa ROI aktivitása az idő függvényében. Felül a fluoreszcencia (kék), alul a szoftver által, a fluoreszcenciából inferált, tüzelési ráták (fehér)

3. Anyag és módszer

3.1. Kísérletek

A következőkben a kísérleteket fogom bemutatni amelyekből származó adatokon elvégeztem a későbbiekben bemutatott analízist. Az adatok a, Makara Judit által vezetett, Idegi Jelátvitel Kutatócsoportból (Kísérleti Orvostudományi Kutató Intézet) származnak. Az első kísérletet Nyilas Rita, a másodikat Szamosfalvi Kata és Snezana Raus Balind végezték. Az adatok előzetes kezelését és tisztítását Lükő Balázs és Ujfalussy Balázs végezték. A két kísérlet részleteit a 4. szekcióban mutatom be, itt az átfogó képet szeretném felvázolni.

A kísérletekben fejbefogott egerek egy futópádon teljesítettek különböző navigációs feladatokat, képernyők segítségével körük vetített, virtuális folyosókban (2. ábra). Így például, egy az állatok számára nem megjelölt virtuális helyen, ha nyalogatták az eléjük helyezett szívószálat, jutalomban részesülhettek. Az állatok szomszagosítottak voltak, a jutalom minden feladatnál víz volt. A kísérleteket génmodosított egereken végezték, ez lehetővé tette, hogy az állatok hippocampusának CA1-es régiójának piramis sejtjeiben szelektíven expresszálnak egy kalcium-ion érzékeny festéket, a green fluorescent protein, calmodium és m13 fehérjékből kombinált GCaMP6s-et (Chen et al., 2013). A GCaMP6s kalcium-iont kötve konformáció változáson megy keresztül és megemelkedik a fluoreszcenciájának intenzitása. Ez azt eredményezi, hogy a sejtek fluoreszcenciájának intenzitása növekedik mikor akciós potenciált adnak le, hiszen mikor egy idegsejt tüzel ebbe kalcium-ion áramlik be. A fényerősség változásából következtetni

lehet a sejtek tüzelési rátájára. A kísérletek során, 2-fotonos mikroszkópiát alkalmazva, egyszerre megközelítőleg 1000 sejt aktivitását rögzítették. A kapott képekből a Suit2P ingyenes elérhető szoftver (Pachitariu et al., 2017) segítségével inferálták az egyes sejtek tüzelési rátáját. A kísérletek alatt az egerek hippocampusza fölé egy ablakot műtöttek, és fejüket befogták egy álványba. Ez lehetővé tette a jó minőségű mikroszkópos felvételek készítését. Tehát a kísérletekből az állatok sejtpopuláció szintű neurális aktivitása mellett, az aktuális pozíciójukról és viselkedésükről is pontosan adatokáltak rendelkezésünkre. Az állatokból a legtöbb esetben több napon is készült 1-1 felvétel, egy felvételezési alkalmat innentől kezdve blokkoknak fogok hívni. Az állatok egy blokk alatt több kört is futottak, ezek az egyedi futások lesznek.

3.2. Analízis

Az analízisünk végső célja az volt, hogy meghatározzuk, hogy egy adott feladat megoldása során mely környezeti változók, milyen pontosan és milyen módon vannak elkódolva a hippocampusban. Nem meglepő módon a hippocampus egyes sejtjeit megnézve azt találjuk, hogy ezek pozíció és/vagy folyosó dependens aktivitást mutathatnak, azonban itt minket nem az egyedi sejtek érdekeltek, hanem a hippocampális kód egésze. Így dekódolási technikákat használtam ahhoz, hogy letegyek milyen környezeti változók vannak reprezentálva a hippocampális sejtpopuláció kódjában. Tehát megpróbáltam csupán a neurális aktivitásból meghatározni egy környezeti változó állapotát. Elmondhatjuk, hogy ez csak akkor lesz lehetséges, ha a neurális aktivitás hordoz információt ennek a változónak az állapotáról, tehát elkódolja azt. Mi több, minnél több, pontosabb információt tárol el a hálózat, annál pontosabban fogunk tudni dekódolni. Ez konkrétan azt jelenti, hogy például megpróbálhatjuk meghatározni az állat pozícióját a virtuális folyosóban csak a neurális aktivitása alapján. Úgy gondoljuk, hogy akkor, és csak is akkor tudjuk az állat neurális aktivitásából, megfelelő technikával, dekódolni a pozíciót ha ez tényleg hordoz erről információt.

Én statikus naív bayesi dekódolást alkalmaztam. Ennek előnye, hogy statisztikai szempontból egy ideális dekóder, azonban ez két feltétellel jár. A "naív" rész arra utal, hogy azt feltételezzük, hogy az egyes egységek függetlenek egymástól, ez a mi esetünkben az jelenti, hogy feltételezzük, hogy a felvételezett idegsejtpopuláció sejtjei függetlenek egymástól, hogy valamilyen külső faktor hajtja őket. A "statikus" arra utal, hogy azt feltételezzük, hogy a kód jelentése az adott időpillanatban független az előző időpillanattól. Ezeket figyelembe véve a statikus naív bayesi dekóderrel a következő képlet alapján számolhatjuk ki egy diszkrét változó (X) konkrét értékének (x) a valószínűségét, ha adott egy n -dimenziós sejtaktivitási vektor ($\bar{S}$):

$$P(X = x | \bar{S}) = \frac{P(\bar{S} | X = x) \cdot P(X = x)}{P(\bar{S})} \quad (1)$$

$$= \prod_{i=1}^n \frac{P(s_i | X = x) \cdot P(X = x)}{P(s_i)} \quad (2)$$

Ebből az egyenletből a $P(\bar{S})$ rész csak nagyon nehezen kiszámolható, ez az adott sejtaktivitási vektor valószínűsége. Szerencsénkre ez minket nem is érdekel, hiszen nekünk a változó egyes állapotainak valószínűsége egymáshoz képest érdekel. Ha mindegyikre külön-külön kiszámoljuk a valószínűséget akkor a végén egyszerűen normalizálhatjuk a kapott valószínűségi eloszlást. Tehát ami érdekel:

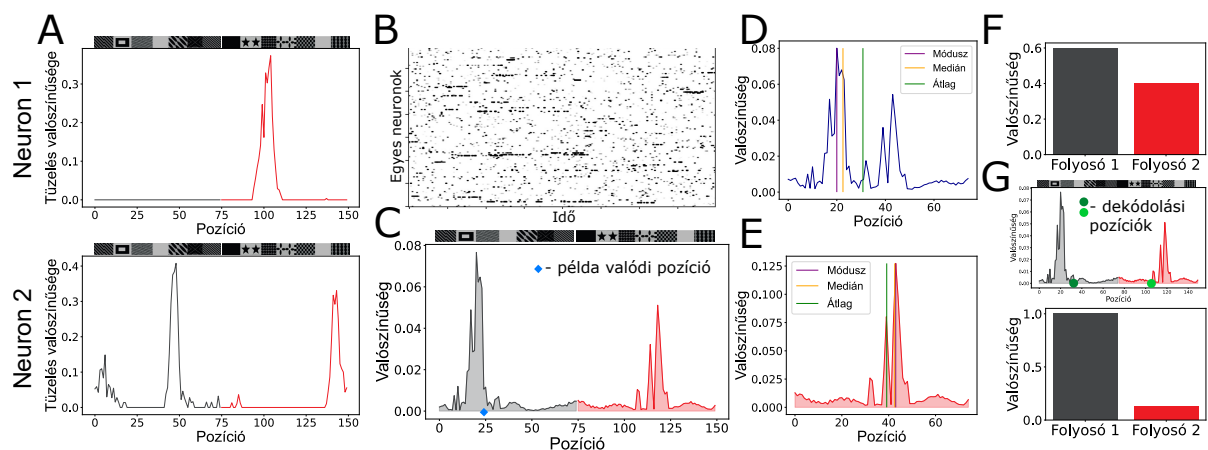
$$P(X = x \mid \bar{S}) \propto P(\bar{S} \mid X = x) \cdot P(X = x) \quad (3)$$

$$\propto \prod_{i=1}^n P(s_i \mid X = x) \cdot P(X = x) \quad (4)$$

A $P(X = x)$, a priori, pedig a valószínűségi változó egy bizonyos állapotának a valószínűsége. Erről azt feltételezzük, hogy egyenletes eloszlású. Tehát ahhoz, hogy ezt a módszert alkalmazni tudjuk két dolog maradt hátra. A valószínűségi változóink diszkrétizálása (ez könnyű) és a likelihood, $P(\bar{S} \mid x)$, kiszámolása (ez nehezebb). A két változó ami a legjobban érdekel minket az a folyosó és a pozíció. A folyosó már alaphól diszkrét, ezzel nem kell foglalkoznunk. A pozíciót egyszerűen csak egyenletesen feloszthatjuk tetszőleges számú diszkrét egységre. A likelihood kiszámolásánál a feladat, hogy jelemezük minden sejt tüzelését, minden egyes pozícióban egy eloszlással. Ehhez hagyományosan Poisson eloszlást alkalmaznak, de a mi esetünkben ez nem volt megfelelő, mert a Suit2P által inferált tüzelési ráták pozitív valós számok. Megpróbáltuk a gamma eloszlás, mely paraméterezzhető úgy, mint egy folytonos Poisson, de ez a mi esetünkben nem írta le jól a valódi eloszlást, mert a sejtek majdnem 0.8 valószínűséggel voltak teljesen csendesek. Így a Bernoulli eloszlás mellett döntöttünk, a sejtek aktivitását binarizáltunk, egy általunk megválasztott aktivitási szint alapján. Azok a sejtek melyek egy adott pillanatban e fölött az érték fölött voltak aktívnak számítottak, a többi pedig csendesnek. Tehát minden egyes sejtnak, egy adott valószínűségi változó minden értékére kiszámolhatjuk a tüzelési valószínűségét (r). Így az r a pozíció (p) és a folyosó (f) függvénye lesz. Tehát a 4-es egyenletet folytatva:

$$\prod_{i=1}^n P(s_i \mid X = x) \cdot P(X = x) = \prod_{i=1}^n [r_i \cdot s_i + (1 - r_i) \cdot (1 - s_i)] \cdot P(X = x) \quad (5)$$

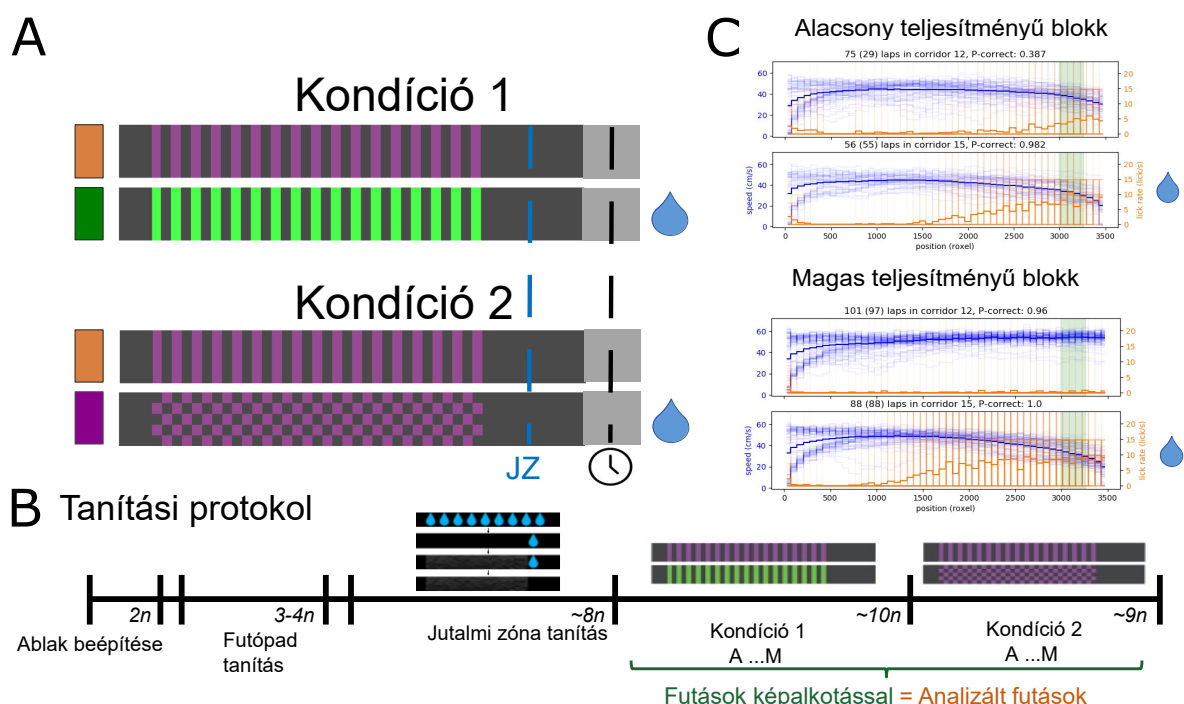
A sejtek tüzelésein az analízis elkezdése előtt időbeli simítást végeztem (konvolváltam egy 11 hosszú 1/11-esekből álló vektorral), ennek előnye, hogy az egyes sejtek tüzelési nagyon zajosak és feltételezhetjük, hogy az időben egymáshoz nagyon közeli tüzelések hasonló dolgokat kódolnak, hiszen ez idő alatt a külső stimulus alig változik. Továbbá az adatokat, minden blokon belül egyesével, 10 egyenlő hosszúságú, időben összefüggő részre osztottam és az egyes sejtek tüzelési valószínűségeit (r) mindig 9 alapján számoltam ki, és a 10.-en teszteltem. Ezt 10-szer elvégeztem, úgy, hogy minden időpillanat pontosan egyszer legyen tesztelve. A sejtek tüzelési valószínűségének kiszámolásakor a 0 tüzelési valószínűségeket egy kis számmal (a legkisebb valószínűség fele) cseréltem ki, így ha egy sejt olyan helyen tüzel a teszt adatokban ahol



3. ábra. Statikus naív bayesi dekódolás lépései az adatokon **A:** Két példa neuron tüzelési valószínűsége a két folyosó összes pozíciójában. Az ábrán a piros és szürke színek a két folyosót fogják jelenteni, felül az ezek falán látható minták vannak. Ezeket a tüzelési valószínűségeket az összes sejtre kiszámoltam **B:** Néhány sejt példa aktivitása az időben, innen egy oszlop (sejtaktivitási vektor) alapján dekódolhatuk **C:** Ha veszünk egy sejtaktivitási vektort (B) akkor a sejtek pozíciófüggő tüzelései alapján (A) megkaphatjuk a poszteriort mindkét folyosó minden pozíciójára (5. egyenlet). Ebből aztán négy féle képpen dekódoltunk (D-G) **D:** Ha a pozíciót akarjuk dekódolni a kapott poszteriorból kimarginalizáljuk a folyosót. Ennek a kapott eloszlásnak vehetjük valamilyen paraméterét (módusz, medián, átlag), mint a predikciónk a pozícióra az adott időpillanatban **E:** A pozíció kód generalizációjának vizsgálatához vehetjük a poszteriornak csak azt a részét amit a másik folyosóra kaptunk. Így ha például a szürke folyosóban van a valódi pozíció, (mint itt) akkor csak a pirosra kapott poszterior alapján dekódoljuk ezt. Ennek az eloszlásnak is vehetjük valamilyen paraméterét, mint a predikciónk. Ez a módszer ekvivalens azzal, mintha a pozícióra a dekódert csak az egyik folyosó adatain tanítottuk volna és a másikon tesztelnénk **F:** Ha a folyosót akarjuk dekódolni, akkor a kapott poszteriorból a kimarginalizáljuk a pozíciót. Tehát a szürke rész összegét hasonlítjuk össze a pirosával, a valószínűbb lesz a predikciónk **G:** A folyosó kód generalizációjának vizsgálatához dekódolhatjuk a folyosót (függetlenül attól, hogy mi a valódi pozíciónk), csak 1-1 pozícióra kapott poszterior alapján, itt ezt a zöld pontok jelölik

a tanítási adatokon nem tüzelt ez a pozíció nem zárodik ki automatikusan. Fontos, hogy az egyes állatokból és blokkokból nem pont ugyanannyi sejtet felvételeztünk, és természetesen a sejtek száma befolyásolhatja a dekódolás pontosságát. Ezt úgy kezeltem, hogy a sejtek számát mindig alul-mintavételeztem csupán 400-ra, és ezt 20-szor elvégeztem, majd kiátlagoltam. Így összehasonlíthatóvá váltak a dekódolási pontosságot az egyes állatokból és blokkokból. Ahhoz, hogy a lehető legkevesebb előzetes feltételezéssel dekódolhassunk a poszteriort kiszámoltuk minden folyosó minden egyes pozíciójára (3. ábra).

A reprezentációs tér elemzéshez főkomponens analízist (PCA) és egy Isomap nevű nem-lineáris dimenzió redukciós technikát használtam. Ehhez a két folyosó minden egyes pozíciójában kiszámoltam az egyes sejtek átlagos aktivitását. Ez meghatároz egy pontot a n -dimenziós térben, ahol n a sejtek száma. Normalizálás után ezt a teret először PCA-val 10 dimenzióba vetítettem, majd Isomappal kettőbe, így vizualizálhattam magát a neurális aktivitást. Az így kapott alakzatokat inntől kezdve (neurális) manifoldoknak fogom hívni.



4. ábra. Első kísérlet részletei **A:** Kondíció 1 és 2 alatt használt folyosók mintája. A vízcseppek a jutalmazott folyosókat jelölik, a színes sávok a folyosók továbbiakban használt színkódolását jelölik. Továbbá a zöld szín az első kondíciót, míg a lila szín a második kondíciót fogja jelenteni **B:** a teljes kísérlet időbeosztása, minden szakasz napokban mért hosszával **C:** Reprezentatív állat viselkedése az alacsony és a magas teljesítményű blokk alatt. Kékben a futási sebesség, narancssárgával a nyalogatási ráta. Az alacsony teljesítményű blokkban az állatok lelassítanak és elkezdenek nyalogatni mindkét folyosó vége felé. A magas teljesítményű blokkban az állatok továbbra is lelassítanak a jutalmazott folyosóban, de a nem jutalmazotton csak átfutnak.

4. Eredmények

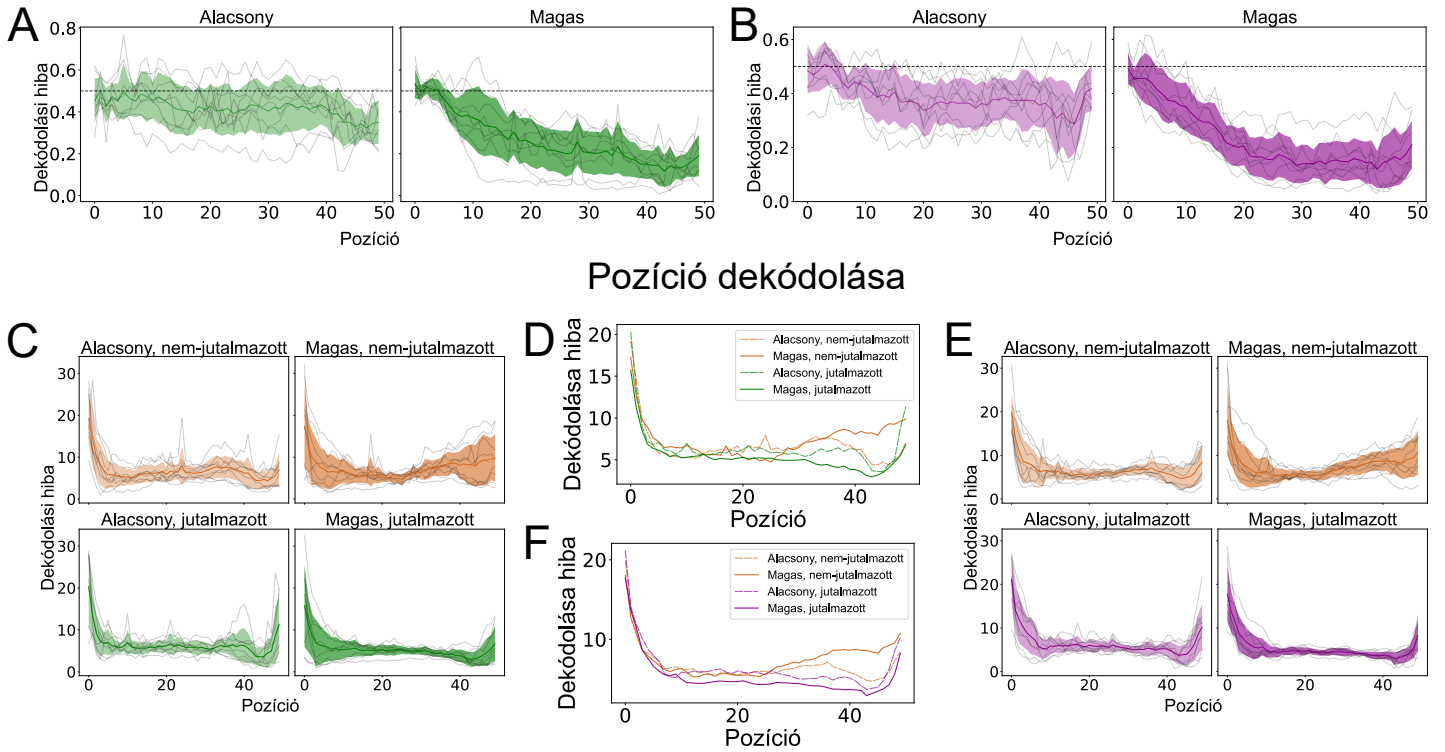
Kérdéseink megválaszolásához két kísérlet adatait elemeztem. Az ezekben szereplő folyosók és feladatok nagyban különböztek egymástól, így az ezekből kapott eredményeket, a követhetőség érdekében, külön-külön mutatom be. A két kísérletből közösen levont következtetéseinkről az 5. szekcióban írok.

4.1. Első kísérlet: kontextus függő go – no go feladat

4.1.1. Kísérleti beállítás

Az első kísérletben két, 70 centiméter hosszú, virtuális folyosó szerepelt melyek színükben, illetve mintázatukban különböztek egymástól. Egyik folyosó falán sem volt pontos pozíciót indikáló elem. Az egyik folyosó végén minden esetben a, szomszagosztatott, egerek vízjutalomhoz juthattak. A második folyosó nem tartalmazott jutalmat. A folyosók falán található mintát és a tanítási protokolt az 4A és 4B ábra foglalja össze. Az egerek először a színbeli (kondíció 1), majd pedig a mintázatbeli (kondíció 2) különbséget tanultak meg. A kísérlet fontos része, hogy

Folyosó dekódolása

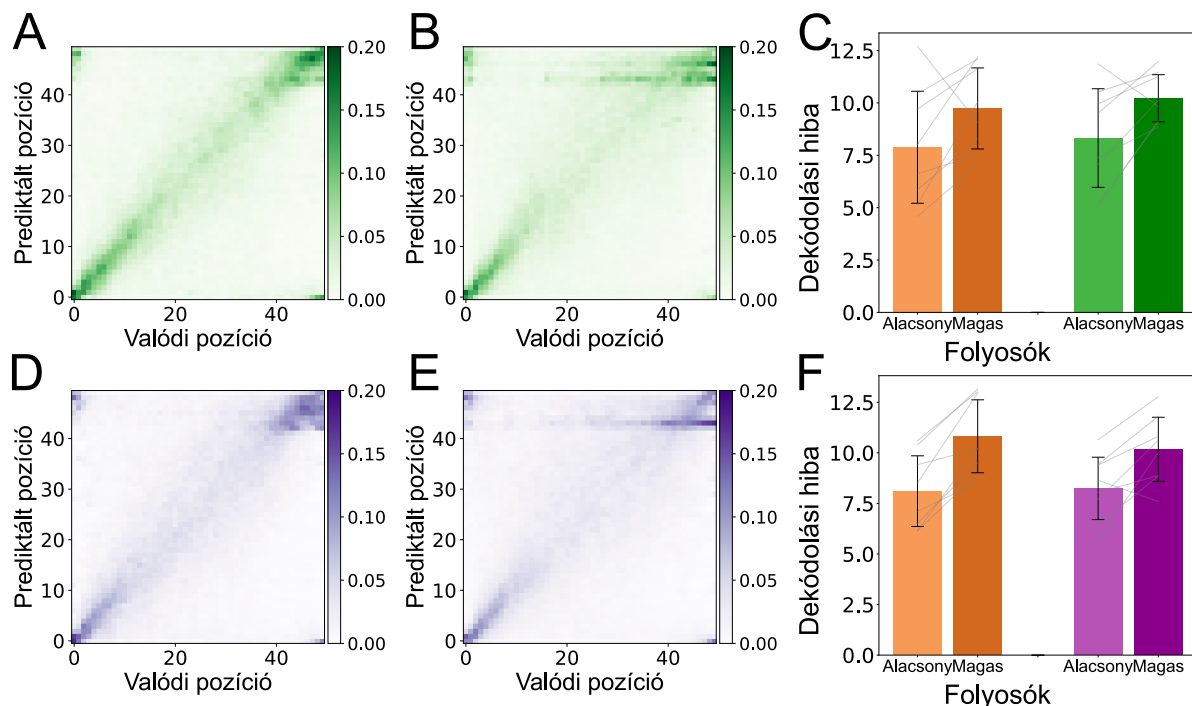


5. ábra. Folyosó és pozíció dekódolhatósága tanulással **A:** A folyosó pozíció függő dekódolási hibája az első kondícióban. A szürke vonalak az egyes állatok, a zöld pedig az átlag $\pm$ szórás, a szaggatott vonal a véletlen szintjét jelöli. A bal oldalon az alacsony teljesítményű blokkok, a jobb oldalon a magas teljesítményű adatok alapján készült a dekódolás **B:** mint az előzőben csak a második kondícióra **C:** Pozíció dekódolási hiba a pozíció függvényében az első kondícióban. A felső sorban a nem jutalmazott, míg az alsó sorban a jutalmazott folyosóban, az első oszlopban az alacsony, a második oszlopban a magas teljesítményű blokkok alapján dekódoltam. A szürke vonalak az egyes állatokat jelenti, a színes sávok az átlag $\pm$ szórást jelentik **D:** Csak az átlagok a C ábráról külön ábrázolva **E-F:** Mint a C-D, csak a második kondícióra

mind a nyolc egérből felvételek készültek amikor még nem tanulták meg jól a feladatot (4C ábra) (alacsony teljesítményű blokkok) és mikor már tapasztaltak voltak a feladatban (magas teljesítményű futatok). Ez lehetővé tette, hogy nyomon kövessük a hippocampális reprezentációkon végbemenő változásokat a tanulás során. Minden egérből, mind a két kondíció esetén származik adat alacsony és magas teljesítményű blokkból is. Összesítve tehát ebben a kísérletben nyolc egér 16 alacsony és 16 magas teljesítményű futámból származó adatokat elemeztem. A pozíciót ennél a kísérletnél 50 diszkrét egységre osztottam fel.

4.1.2. Reprezentáció változásai tanulás során

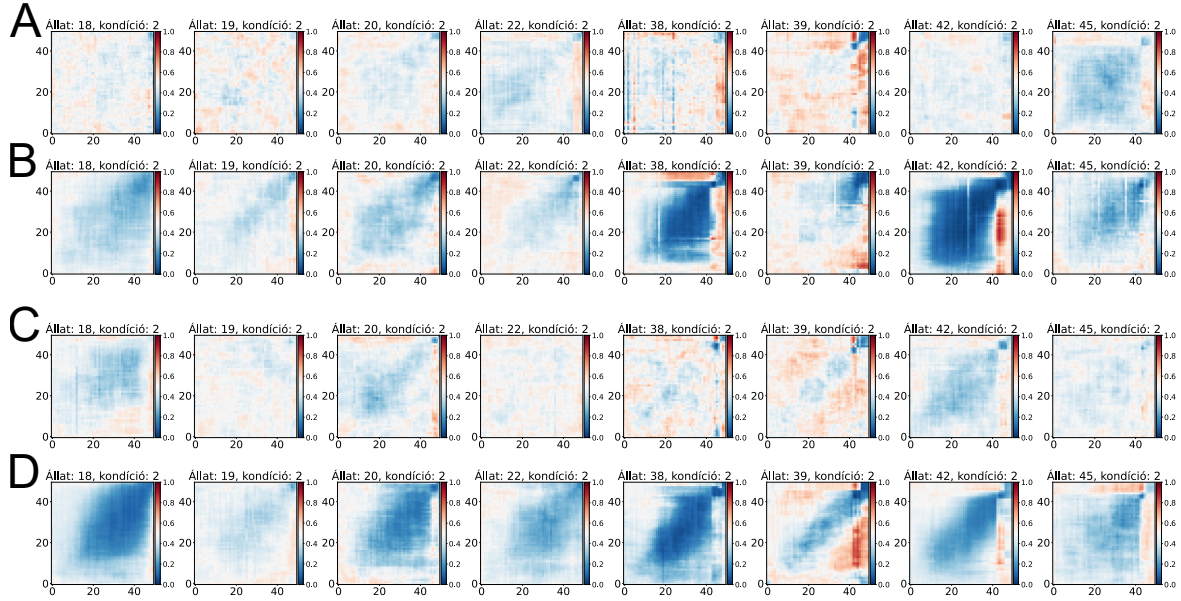
Először arra voltunk kíváncsiak, hogy a folyosó identitás dekódolhatósága (3F), hogyan változik a tanulás során. Azt találjuk, hogy, mindkét kontextusban, az alacsony teljesítményű blokkokban a folyosó identitása alig volt jobban dekódolható a véletlennél (5A-B ábra). Ez az összes állat esetében jelentős javuláson ment keresztül a magas teljesítményű blokkokban. Itt a folyosó



6. ábra. Pozíció generalizációja **A:** Dekódolási hőterképek az alacsony teljesítményű blokkok alapján számolva, az első kondícióban. Az X-tengelyen a valódi, az Y-tengelyen a prediktált pozíció van, a kép maga pedig a kettő közötti konfúziós mátrix vizualizálva. Minnél erősebb színű egy pixel, annál valószínűbb volt, hogy az adott valódi pozícióhoz az adott prediktált pozíciót dekódoljuk. Egy tökéletes dekóder csak egy vonal lenne a diagonálison. Itt a konfúziós mátrix ki lett átlagolva a nyolc állat blokkjaiból mindkét folyosóban **B:** Ugyancsak a dekódolási hőterkép, mint az A-ban, de itt a magas teljesítményű blokkok alapján számolva. Jól látszik, hogy az előzőhöz képest a diagonális mentén nagyobb a szórás **C:** Az oszlopok az átlagos dekódolási hibát mutatják az alacsony és magas teljesítményű blokkokban, a nem jutalmazott (narancssárga) és jutalmazott (zöld) folyosókban külön-külön. A hibasávok a szórást, a szürke vonalak az egyes állatok átlagos hibáját jelentik **D-F:** Mint az A-C csak a második kondícióra

identitása relatív pontosan dekódolhatóvá vált, és egyre pontosabb lett, ahogy az állat haladt a folyosó vége fele.

Ez után a pozíció dekódolhatóságát vizsgáltuk (3D). Itt azt találjuk, hogy az állatok a pozíciót már a tanulás elején, az alacsony teljesítményű blokkokban, elég pontosan kódolják (5C-F ábra). Fontos, hogy ez a kód hasonló mértékben pontos a két folyosóban. Azonban ahogy az állatok tanulnak a folyosók kódja a feladathoz alkalmazkodva változik. Ahogy várnánk, a jutalmazott folyosóban, főleg a folyosó vége fele, pozíció kódja a tanulás folyamán egyre pontosabb lesz. Azonban, meglepő módon, a nem jutalmazott folyosóban a pozíció kódja a tanulás során rosszabb, pontatlanabb lesz, itt is főleg a folyosó vége fele. A kapott eredmények függetlenek a kondíciótól (tehát hogy színt vagy mintázatot kellett megkülönböztetniük az állatoknak).

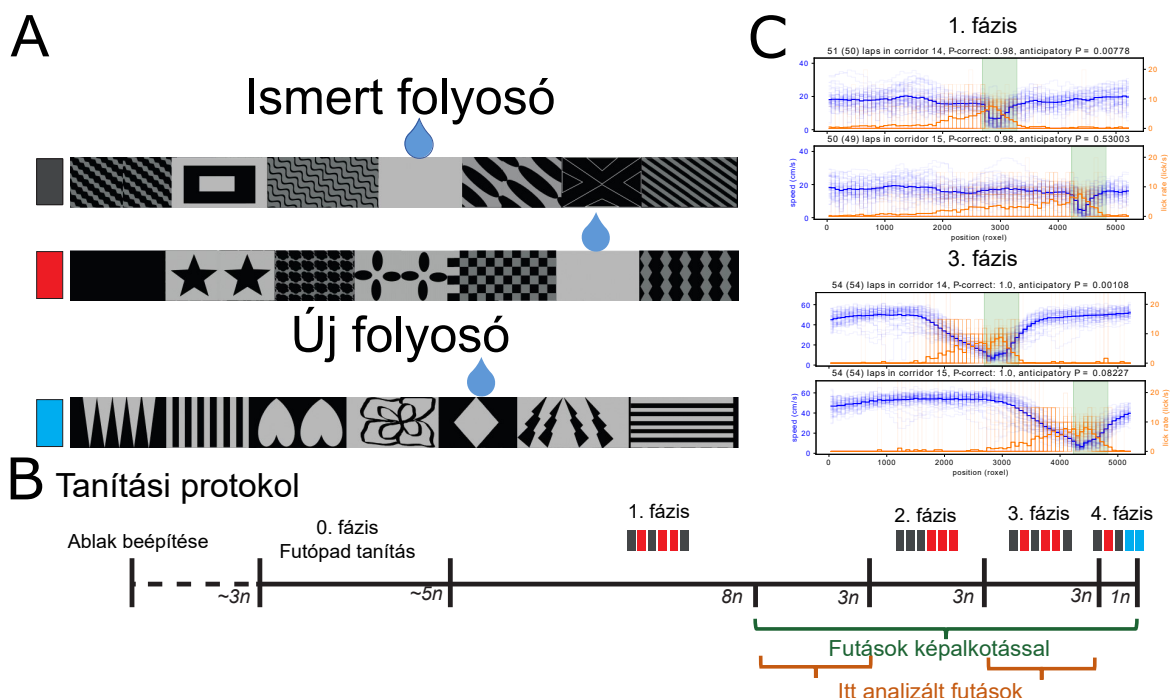


7. ábra. A folyosó identitás generalizációjának geometriája **A:** Első kondíció, alacsony teljesítményű blokkjából a generalizáció hő térképe az egyes állatok esetén. Az X-tengelyen az állat aktuális valós pozíciója van, az Y-tengelyen pedig az a pozíció amelyikre kapott likelihood függvényeket használtam a dekódoláshoz. A szín az átlagos dekódolási hibát jelenti, fehér a 0.5, avagy a véletlen. Kék kisebb hibát (pontosabb dekódolást), piros a véletlennél nagyobb hibát, tehát a folyosók tendenciózus összecserélését jelenti. Az oszlopokban a különböző állatokat látjuk **B:** Első kondíció, magas teljesítményű blokkjából a generalizáció hő térképe az egyes állatok esetén **C-D:** Mint az A és B csak a második kondícióra

4.1.3. Generalizáció tanulás során

Azt gondoljuk, hogy egy változó akkor generalizál, egy másik változó szempontjából, ha az első változó reprezentációja független a második változó állapotától. Így először azt vizsgáltuk, hogy a pozíció kódja generalizál-e különböző folyosók közt, hogy létezik-e olyan pozíció kód mely azonos a két folyosóra nézve. Ezt úgy teszteltük, hogy az egyik folyosóban lévő aktivitást mindig a másik folyosóra jellemző likelihood függvények alapján dekódoltam (3E). Azt találjuk, hogy a pozíció ilyen módon is jól dekódolható az alacsony teljesítményű blokkban, mind a két kondíció esetén (6A, D). Sőt, az alacsony teljesítményű blokkban ez nem volt nagyon sokkal rosszabb, mint a sima, előzőekben bemutatott pozíció dekódolás. Tehát a pozíció kódja, az alacsony teljesítményű blokkban, jól generalizált a különböző kontextusok (folyosók) közt. Azonban, ahogy az állat tanult a pozíció kódjának generalizációs teljesítménye jelentősen leromlott, mind a két kondícióban és folyosóban (6C, F). Ezt a leromlást a dekódolási hő térképek szétcsúszása is jól mutatja (6B, E). Fontos megemlíteni, hogy a folyosó kódok elválása a tanulás során nem feltétlenül eredményezné ezt a változást is, hiszen ha ezek a pozíció dekódolási síkra merőleges csúsznának el egymástól, akkor a pozíció továbbra is dekódolható maradna. Jól mutatja ezt az is, hogy a magas teljesítményű blokkban a folyosók végein magát a folyosó identitását is dekódolni lehet, de a pozíció kód is jól generalizál, mint ezt a hő térképeken láthatjuk.

Következő lépésként azt vizsgáltam, hogy létezik-e olyan kontextus (folyosó) kód amely



8. ábra. Második kísérlet részletei **A:** A három folyosó falán található mintázatok. A kék vízcsepp a jutalmi zóna helyét jelzi a 3 folyosóban. Az ábra bal oldalán található színes sávok a folyosók, továbbiakban használatos, színkódját mutatják (Ebben a kutatásban nem analizáltam adatokat az új folyosóból) **B:** Ehhez a kísérlethez tartozó tanítási protokoll fázisai, az idő napokban van mutatva. Itt az 1. és 3. fázist analizáltam **C:** Egy reprezentatív példa állat viselkedése az első és a harmadik fázisban. A kék a futási sebességet, a narancssárga a nyalogatási rátát mutatja, a zöld sáv a jutalmi zóna helyét jelöli. Az állatok mindkét fázisban, mindkét folyosóban lelassítottak és elkezdtek nyalogatni a jutalmi zóna előtt

generalizál a különböző pozíciók közt. Ehhez minden egyes pozícióban dekódoltam a folyosót az összes többi pozícióra számolt likelihood alapján egyenként (3G). Ezeket az eredményeket a 7 ábrán láthatjuk. Nem meglepő módon az alacsony teljesítményű blokkban a folyosó identitása itt sem volt dekódolható, mint ahogy ezt az előző pontban is láttuk. Azonban, várakozásainkkal ellentétben, a magas teljesítményű blokkban, egyes állatok esetében nagyon jól generalizáló folyosó reprezentációk jönnek létre. Ezt abból láthatjuk, hogy egyes állatoknál, nagy kék foltok jelennek meg a hőterképen (18, 38, 42 jelölésű állatok), ami azt jelenti, hogy itt az egyes pozíciók reprezentációja alapján bármelyik másik pozícióra kapott poszteriorból pontosan dekódolhatjuk a folyosó identitását. Ezzel ellentétben ha egy diagonálist látunk (39-es jelölésű állat) az arra utal, hogy a folyosó kódja specifikus az egyes pozíciókra. A folyosó kód generalizációját nem figyeltük meg az összes állat esetében, sőt előzetes eredmények alapján nagy különbségek lehetnek az állatok között használt folyosó kód struktúrájában (5. szekcióban részletezve).

4.2. Második kísérlet: navigációs feladat két kontextusban

4.2.1. Kísérleti beállítás

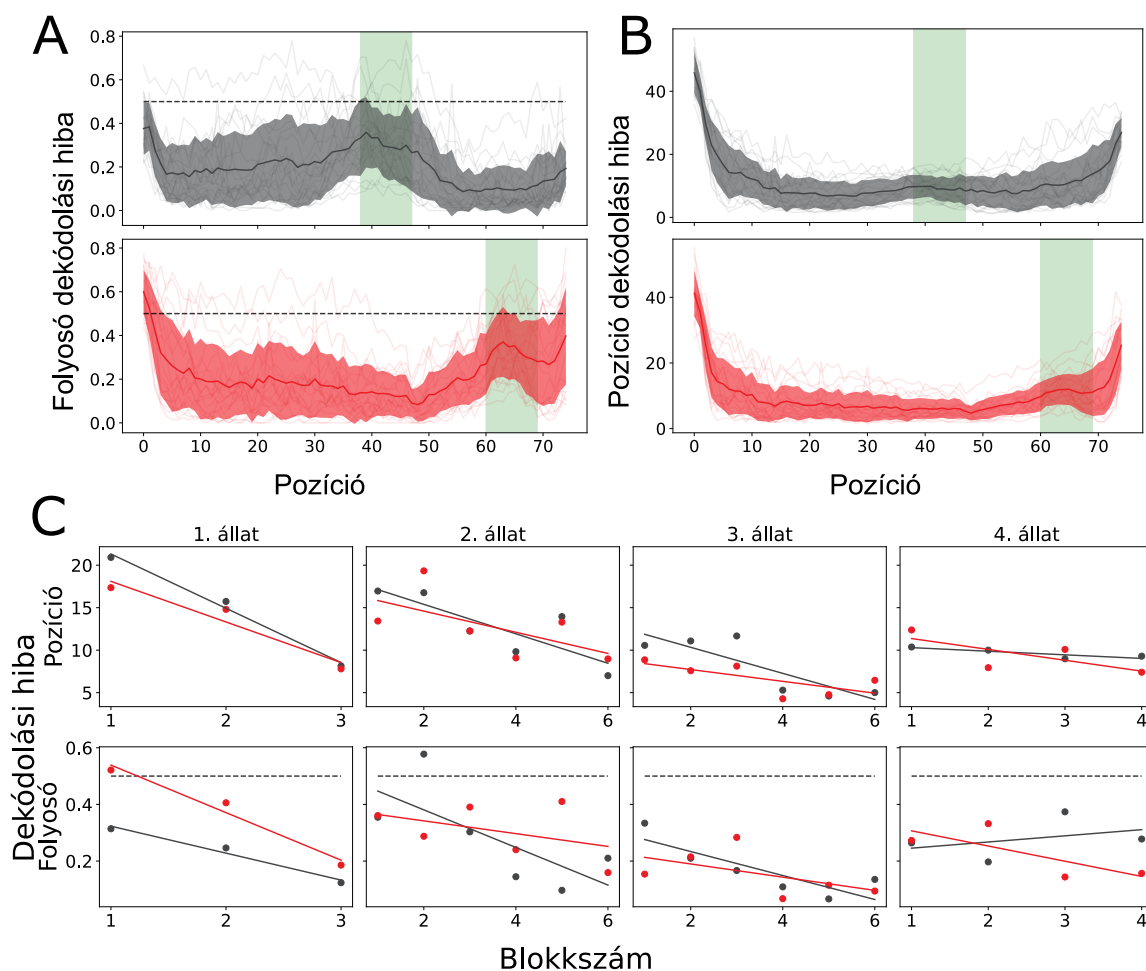
A második kísérletben három, 1 méter hosszú folyosó szerepelt, de ezek közül itt csak kettőt analizáltam. Ebben az esetben mind a két folyosóban volt rejtett vízjútalom, de különböző helyeken, ha az állat ezekben a jutalmi zónákban nyalogatott akkor vízjútalomban részesült (8A-B ábra). A folyosók falán lévő minta sok pozíció specifikus mintázatot tartalmazott. Ebben a kísérletben, mikor a felvételek készültek az állatok már tapasztaltak voltak a feladatban és a viselkedésük alig változott a képalkotásos napok során (8C ábra). Itt összesen négy egér 19 blokkjából származó adatokat elemeztem. Egy másik releváns változás, hogy mivel itt a folyosó hosszabb a pozíciót 75 diszkrét egységre osztottam fel.

4.2.2. Reprezentáció változásai tapasztalattal

Első lépésként, az előző kísérlethez hasonlatosan, a folyosó identitását próbáltam dekódolni (9A ábra). Azt találjuk, hogy itt a folyosó identitása dekódolható, a hiba a teljes folyosó hosszán a véletlen szintje alatt van. Azonban látjuk, hogy a jutalmi zónáknál a dekódolási hiba megnő, tehát itt a két folyosó reprezentációja hasonlít egymásra. Ezt arra utal, hogy a jutalmat hasonló módon kódolhatja az állat a két folyosóban. Ez után a pozíció dekódolhatóságát vizsgáltam (9B ábra). Azt találjuk, hogy a pozíció mindkét folyosóban dekódolható. A hiba kicsit magasabb a jutalmi zónák környékén, de ennek oka belátható, ha figyelembe vesszük, hogy a folyosók itt hasonlítanak egymásra (ezt láttuk az előző ábrán) és, hogy pozíció dekódolásához a teljes poszteriorból kimarginalizáltam a két folyosót (3D). Igaz, hogy az állatok viselkedése már alig változik, mégis igen nagy szórást láttunk a dekódolási hibákban. Ezért megnéztem az egyes állatok különböző blokkjaiban a teljes blokkra vett átlagos pozíció és folyosó dekódolási hibát (9C ábra). Meglepő módon mind a folyosó, mind pedig a pozíció dekódolási hiba jelentős javuláson ment keresztül a teljesítmény stabilizálódása után is. Ezeknek az eredményeknek az interpretálásakor figyelembe kell vennünk, hogy a 3. állat esetében az utolsó kettő, míg a 4. állat esetében az utolsó blokk a harmadik fázisból származik.

4.2.3. Generalizáció tapasztalattal

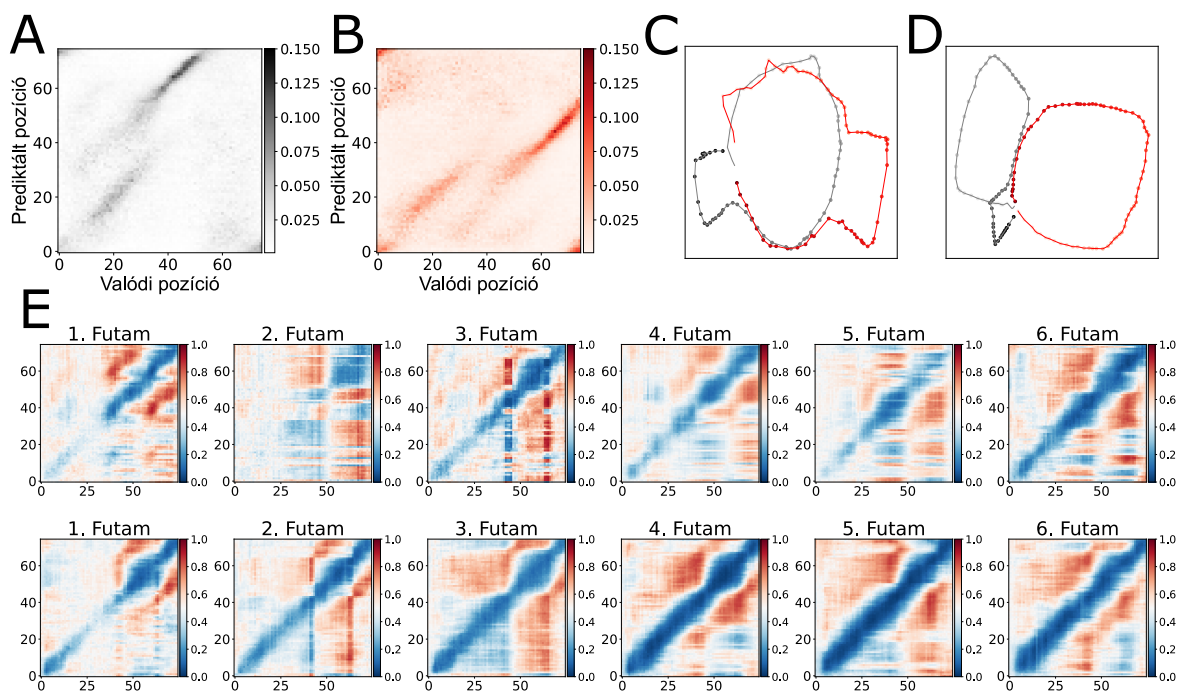
A második kísérletben is kíváncsiak voltunk a kód generalizációs tulajdonságaira (10. ábra). Először a pozíció kód generalizációját vizsgáltam a már bemutatott dekódolási hőtérképpel. Itt azt találjuk, hogy a folyosók elején létezik a kódnak egy olyan része ami generalizál a kontextusok (folyosók) közt, ezt a hőtérképek elején látható diagonális mutatja. Azonban a folyosókon távolabbi részein a pozíció dekódolás tendenziózus hibát mutat, tehát a diagonális el van tolva. Ennek oka, hogy az állatok ezeken a szakaszokon, nem a valódi pozíciójukat kódolhatják, hanem a jutalomtól való relatív távolságot. Tehát mikor a fekete folyosó jutalmi zónájához ér az állat, akkor azt úgy dekódoljuk, mintha a piros folyosó jutalmi zónájában lenne. Ez fordítva is



9. ábra. Folyosó és pozíció dekódolhatósága tapasztalattal **A:** Folyosó dekódolási hiba a pozíció függvényében. A szürke vonalak az egyes állatokat és blokkjaikat mutatják, a piros és sötétebb szürke sávok az átlag $\pm$ szórást. A szaggatott vonal a véletlen szintjén jelöli. A zöld sávok a jutalmi zónák helyét jelölik a két folyosóban **B:** Pozíció dekódolási hiba a pozíció függvényében. A szürke vonalak az egyes állatokat és blokkjaikat mutatják, a piros és sötétebb szürke sávok az átlag $\pm$ szórást **C:** A négy állat blokk függő átlagos pozíció, illetve folyosó dekódolási hibája. Minden blokkra ez a hiba külön van ábrázolva a két folyosóra. A vonalak egyszerű lineáris regresszióval lettek illesztve

igaz, mikor a piros folyosó jutalmi zónájához ér az állat, akkor azt úgy dekódoljuk, mintha a fekete folyosó jutalmi zónája lenne. Itt a neurális aktivitási teret is vizualizáltam (10 C és D) manifoldok segítségével. A manifoldok konkrét alakját nehéz értelmezni, hiszen ez egy absztrakt, nemlineáris tér, de azt jól látjuk, hogy mindkét folyosóhoz 1-1 egydimenziós manifold tartozik. Továbbá ezeknek a manifoldoknak bizonyos szakasza nagyon közel van egymáshoz, ezek a szakaszok a jutalmi zónák. Az első blokkban ezek a jutalmi zónák, és a folyosók eleje is teljesen összeér, ez eredményezi az A és B ábrarészekben kapott dekódolási hőterképeket. A későbbi blokkokban azonban a reprezentációk a folyosó elején már nem érnek össze és a jutalmi zónák és kicsivel jobban szeparálódnak. Ennek kvantitatív elemzése még most is folyamatban lévő munka.

Ebben az esetben is is kíváncsiak voltunk rá, hogy van-e a folyosó kódoknak olyan része



10. ábra. Pozíció és folyosó kód generalizációs tulajdonságai **A-B:** Hőterképek, melyek a pozíció kód generalizációját vizsgálom. Az X-tengelyen a valódi, míg az Y-tengelyen a prediktált pozíció van, a kép maga pedig a kettő közötti konfúziós mátrix vizualizálva. Minnél erősebb színű egy pixel, annál valószínűbb volt, hogy az adott valódi pozíció az adott prediktált pozíciót dekódoljuk. Itt a két folyosó hőterképét külön ábrázolom, a szín mindig ahhoz tartozik amelyikhez tartozó időpillanatokat dekódoltam. A hőterképek elkészítéséhez mind a 4 állat 19 blokkja ki lett átlagolva **C:** Dimenzió redukcióval készült manifold a neurális populáció aktivitásából, az első fázis elejéről. A színek a folyosókat jelölik, a pontok az egyes pozíciókat. Minnél világosabb egy pont, annál közelebb volt ez a folyosó elejéhez. A pontok sorrendben össze vannak kötve **D:** Mint a C ábra, de az első fázis utolsó blokkja alapján **E:** Folyosó dekódolást mutató hőterképek 2 példaállat esetén. Az X-tengelyen az a pozíció ahol dekódoltam a folyosót, az Y-tengelyen pedig amelyik alapján dekódoltam. A szín a hibát jelenti, a fehér 0.5-ös hiba, a véletlen szintje. A kék kisebb hibákat, a piros pedig nagyobbakat jelent. Az első sorban a kettes, a másodikban a hármas állat adatai szerepelnek, az oszlopok pedig az egyes blokkok

ami generalizál a pozíciók közt. Ezt két reprezentatív példa állat blokkjain mutatom egyesével (10E). Először is azt találtuk, hogy ebben a kísérletben a folyosó reprezentációja nem generalizál. Igaza, hogy a folyosó identitása pontosan dekódolható, de csak a valós pozíció környezetében, így itt egy kék diagonálist látunk a hőterképeken. A piros régiók jelenléte összecseng az előzőekben megállapítottakkal, mi szerint a jutalmi zónák generalizálnak. Ezért ha az állat az egyik jutalmi zónában van, akkor a másik jutalmi zónában vett poszteriorra nagyon hasonló reprezentációt fog mutatni, így tendenciózus hibát mutathat a folyosó dekódolása. Végül azt is láthatjuk, hogy a folyosó kódjának generalizációs tulajdonságai is tovább változnak tapasztalattal.

5. Megbeszélés és következtetés

Munkánk során azt szerettük volna megérteni, hogy hogyan tanul meg effektív reprezentációkat a hippocampus, melyek lehetővé teszik diverz feladatok megoldását. Azt vizsgáltuk, hogy tanulás és tapasztalatszerzés során a környezetnek melyek azok az elemei amelyek reprezentálva vannak a hippocampusban, hogy hogyan formálódnak ezek a reprezentációk a tanulási folyamat során, hogy vannak-e olyan környezeti változók melyek absztrakt, generalizált formában kerülnek elkódolásra. Ehhez két kísérlet adatait elemeztem dekódolási technikákkal. Az első kísérletben két virtuális folyosó közül csak az egyikben volt jutalom és az állatokat a tanulási folyamat kezdetétől monitorozták, míg a második kísérletben két virtuális folyosó közül mindkettőben volt jutalom, különböző helyeken és az állatokat csak az után kezdték el monitorozni, hogy a viselkedésük már relatív stabil volt.

Az első kísérlet során azt láttuk, hogy a hippocampusban hamar kialakult a pozíció kódja, de ez eleinte nem teljesen különült el különböző kontextusokban. Az alacsony teljesítményű blokkokban a folyosó identitása nem volt dekódolható a hippocampális reprezentációkból, mi több a pozíció kódja nagyon hasonló volt, generalizált a két kontextus között. Ahogy az állatok tanultak a folyosók kódjai flexibilisen alkalmazkodtak a feladat struktúrájához. A pozíció kódja a jutalmazott folyosóban pontosabbá vált, a nem jutalmazott folyosóban pedig leromlott, kevésbé pontosan kódolta a pozíciót. Továbbá a két folyosó reprezentációi divergáltak, a folyosó identitás dekódolhatóvá vált, és a pozíció kódjának generalizációja nagyon lecsökkent. A nem jutalmazott folyosóban a pozíció kód pontosságának leromlását több mechanizmus is eredményezhette, ennek pontos okát még nem tudtuk tisztázni. Lehetséges, hogy ez csupán annak az eredménye, hogy az alacsony teljesítményű blokkban csak egy kód létezett (hiszen azt tudjuk, hogy a pozíció kódja eleinte jól generalizál), de ezt a kódot az állat már csak a jutalmazott folyosóban használja. Egy a másik valószínű magyarázat az lehet, hogy a nem jutalmazott folyosóban az állat figyelme lankad, a sejtek zajosabbak lesznek és ezért a helymodulált sejtek száma csökken (Pettit et al., 2022). Azt is láttuk, hogy ebben a kísérletben, ahogy az állatok tanultak, egyes állatok esetében a kontextus kódja jól generalizált, absztrakt formában volt elkódolva.

A második kísérlet alapján elmondhatjuk, hogy a hippocampális kód sokat változhat tapasztalattal még az után is, hogy a viselkedés már lényegében stabilizálódott. Ennek sem ismerjük még pontos okát, de potenciálisan az is lehet, hogy az állatok ha egy feladatot nagyon gyakran ismételnék, akkor energiát fektetnek abba, hogy egy effektívebb, tehát a jövőben kevesebb energiát felhasználó, kódot hozzanak létre, ez által hosszú távon energiát spórolva. Azt is megmutattuk, hogy a jutalom kódja független a kontextustól, avagy a jutalomtól való relatív távolság kódja generalizál kontextusok között. Ez értelemezhető úgy, hogy a jutalom kódja absztrakt formában van elkódolva. Ezt neurális manifoldok segítségével is megmutattam. Végül, az előző kísérlettel ellentétben ennél a kísérletnél, azt találtuk, hogy a folyosó identitása pontosan dekódolhatóvá vált, de ez nem generalizált a különböző pozíciók közt egyik állat esetében sem.

Egy érdekes előzetes eredmény, melyre én egyáltalán nem számítottam, az első kísérletben talált markáns különbség, abban, hogy különböző állatok esetében a folyosó kódja hogyan generalizál (7. ábra). Például a 39-es jelölésű állatban kialakult reprezentáció szinte egyáltalán nem generalizál (kék diagonális), míg a 18, 20, 38-as jelölésű állatokban erőteljes generalizáció létrejöttét látjuk (nagy kék folt). Ez nagy különbség a kód geometriájában arra utalhat, hogy egyes állatok nagyon más algoritmust, kódolási stratégiát használhatnak arra, hogy megoldják a feladatot. Mi több, úgy néz ki, hogy ez a stratégia egy állaton belül konzisztens lehet a két kondícióban. Ez abból látszik, hogy egyes állatok a generalizációs hő térképe a magas teljesítményű blokkokban nagyon hasonlít a két kondícióban, ez a helyet például a 18, 38, 39 és 42 jelölésű állatok esetében. A jövőben szeretnénk ezeket a különbségeket tovább elemezni és vizsgálni, hogy ezek a különböző geometriák, hogyan jelennek meg a viselkedés szintjén. Az egyéni különbségekről máshol is mutattak már nagyon hasonló előzetes eredményt ([Fascianelli et al., 2022](#)). A generalizációs tulajdonságok változása tanulással, tapasztalattal és a manifoldok kvantitatív analizálása további kérdéseket válaszolhat meg a jövőben a hippocampális kód tulajdonságairól. Fontos megjegyezni, hogy az általunk használt dekóder tesz néhány feltételezést, ezek közül a legfontosabb, hogy nem veszi figyelembe az egyes sejtek közti korrelációkat. A korrelációkról tudjuk, hogy fontos szerepet játszhatnak a kódolásban ([Stefanini et al., 2020](#)). Így a jövőben potenciálisan olyan dekódolási technikákat, például Support Vector Machine-t, is érdemes lehet alkalmazni melyek a korrelációkban lévő információt is felhasználják.

Összességében megmutattuk, hogy a hippocampális kód a tanulás során kihasználja a feladat struktúráját és ehhez alkalmazkodva egy effektív reprezentációt alakít ki a fontos környezeti változók elkódolására. A pozíció és a kontextus kódjában nagy különbséget láttunk a különböző feladatok során. Demonstráltuk, hogy a kód minősége tapasztalattal a viselkedés stabilizálódása után is tovább változhat. Azt is láthattuk, hogy egyes, a feladat szempontjából releváns, változókat a hippocampusz absztrakt formában kódol el. Végül mutattunk előzetes eredményeket arról, hogy az egyes egyedek közt jelentős és potenciálisan fontos különbségek lehetnek a feladat megoldásához használt hippocampális kód struktúrájában.

6. Összefoglaló

A hippocampusz fontos szerepe a navigációs és memóriai feladatokban jól ismert. Tudjuk, hogy az itt található piramis sejtek pozíció függő aktivitást mutatnak. Az viszont nem ismert, hogy a hippocampális kód, sejtpopulációs szinten, hogyan alkalmazkodik a környezethez, különböző feladatok hatékony megoldása érdekében.

Kutatásunkban két kálium-képalkotásos kísérlet adatait analizáltam, melyeket a KOKI Idegi Jelátvitel Kutatócsoportjában végeztek el. A kísérletekben fejbefogott egerek teljesítettek feladatokat vízjutalmakért különböző egydimenziós virtuális folyosókban. Az első kísérletben két folyosó közül csak az egyik folyosóban volt jutalom, és az egereket tanulás közben monitorozták. A második kísérletben mindkét folyosóban volt jutalom, de különböző helyeken, itt az állatok már tapasztaltak voltak a feladatban a felvételek elkészítésekor.

Célunk az volt, hogy megértsük, hogy a hippocampusz hogyan kódolja el a feladat szempontjából releváns környezeti változókat. Pontosabban érdekelt minket a pozíció és folyosó identitásának kódja. Fontos kérdés volt, hogy a pozíció kódja folyosó specifikus, vagy van-e olyan aspektusa amely meg van osztva, azaz generalizál a két kontextus közt? Az is érdekelt, hogy a folyosó identitás kódja generalizál-e a pozíciók közt. Továbbá érdekelt, hogy hogyan változik a pozíció és folyosó identitás dekódolhatósága a tanulás során. A környezeti változók elkódoltságának teszteléséhez binarizáltuk az idegsejtek aktivitását, majd pedig statikus Bayesi dekódert alkalmaztunk Bernoulli likelihoodot feltételezve.

Az első kísérlet alapján megmutattuk, hogy a tanulás elején a folyosó identitása még nem dekódolható, de ahogy az állatok tanulnak a két folyosó reprezentáció divergál, ezáltal relatív pontosan (0.9) dekódolhatóvá válva. A pozíció kódja flexibilisen változik a feladat struktúrájához alkalmazkodva. A pozíció kód pontosabb lesz, de csak a jutalmazott folyosóban, a jutalmi zóna körül. Meglepő módon a nem jutalmazott folyosóban a pozíció kód a tanulás során pontatlannabbá válik. Ez után teszteltük a pozíció és a folyosó kódjának generalizációját. Kimutattuk, hogy a pozíció kód generalizációja, bár eleinte elég magas, a tanulás során leromlik. Meglepő módon, egyes állatoknál egy pontos, pozíciókon keresztül generalizáló folyosó kód alakult ki.

A második kísérletben a folyosó és a pozíció is pontosan dekódolhatóak voltak. Azonban azt találtuk, hogy mindkét kód tovább javult tapasztalattal, még az után is, hogy a viselkedés már alig változott. Ebben a kísérletben a pozíció és a folyosó kódja sem generalizáltak, viszont kimutattuk, hogy a jutalomtól való relatív távolság jól generalizált a két folyosó közt.

Következtetésünk, hogy a hippocampális reprezentációk flexibilisen alkalmazkodnak a feladatok struktúrájához. A tanulás során kialakuló reprezentációs geometria lehetővé teszi a feladat szempontjából releváns változók generalizációját. A hippocampális kód akkor is tovább módosulhat, ha a viselkedés már relatív változatlan.

7. Irodalomjegyzék

- P Andersen, R Morris, D Amaral, T Bliss, and J O’Keefe. *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2007.
- Silvia Bernardi, Marcus K Benna, Mattia Rigotti, Jérôme Munuera, Stefano Fusi, and C Daniel Salzman. The geometry of abstraction in the hippocampus and prefrontal cortex. *Cell*, 183(4):954–967.e21, 11 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.09.031.
- G. Q. Bi and M. M. Poo. Synaptic modifications in cultured hippocampal neurons: dependence on spike timing, synaptic strength, and postsynaptic cell type. *J Neurosci*, 18(24):10464–72, 1998. URL <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?cmd=prlinks&dbfrom=pubmed&retmode=ref&id=9852584>.
- C Bishop. *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer, 2006.
- E N Brown, L M Frank, D Tang, M C Quirk, and M A Wilson. A statistical paradigm for neural spike train decoding applied to position prediction from ensemble firing patterns of rat hippocampal place cells. *J Neurosci*, 18(18):7411–25, Sep 1998.
- Tsai-Wen Chen, Trevor J. Wardill, Yi Sun, Stefan R. Pulver, Sabine L. Renninger, Amy Baohan, Eric R. Schreiter, Rex A. Kerr, Michael B. Orger, Vivek Jayaraman, Loren L. Looger, Karel Svoboda, and Douglas S. Kim. Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 499(7458):295–300, July 2013. ISSN 1476-4687. doi: 10.1038/nature12354. URL <https://www.nature.com/articles/nature12354>. Number: 7458 Publisher: Nature Publishing Group.
- Robert E. Clark, Nicola J. Broadbent, and Larry R. Squire. Hippocampus and remote spatial memory in rats. *Hippocampus*, 15(2):260–272, 2005. ISSN 1098-1063. doi: 10.1002/hipo.20056. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hipo.20056>. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hipo.20056>.
- Céline Drieu and Michaël Zugaro. Hippocampal Sequences During Exploration: Mechanisms and Functions. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 13, 2019. ISSN 1662-5102. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fncel.2019.00232>.
- Valeria Fascianelli, Fabio Stefanini, Satoshi Tsujimoto, Aldo Genovesio, and Stefano Fusi. Neural representational geometry correlates with behavioral differences between monkeys. *bioRxiv*, 2022. doi: 10.1101/2022.10.05.511024. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2022/10/07/2022.10.05.511024>.
- Jeffrey L Gauthier and David W Tank. A dedicated population for reward coding in the hippocampus. *Neuron*, 99(1):179–193.e7, 07 2018. doi: 10.1016/j.neuron.2018.06.008.

- Joshua I. Glaser, Ari S. Benjamin, Raed H. Chowdhury, Matthew G. Perich, Lee E. Miller, and Konrad P. Kording. Machine Learning for Neural Decoding. *eNeuro*, 7(4), 2020. doi: 10.1523/ENEURO.0506-19.2020. URL <https://www.eneuro.org/content/7/4/ENEURO.0506-19.2020>. Publisher: Society for Neuroscience _eprint: <https://www.eneuro.org/content/7/4/ENEURO.0506-19.2020.full.pdf>.
- T Hafting, M Fyhn, S Molden, M-B Moser, and E I Moser. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436:801–806, 2005.
- Stefan Leutgeb, Jill K. Leutgeb, Carol A. Barnes, Edvard I. Moser, Bruce L. McNaughton, and May-Britt Moser. Independent codes for spatial and episodic memory in hippocampal neuronal ensembles. *Science (New York, N.Y.)*, 309(5734):619–623, July 2005. ISSN 1095-9203. doi: 10.1126/science.1114037.
- Célia Lorientte, Julian L. Amengual, and Suliann Ben Hamed. Beyond the brain-computer interface: Decoding brain activity as a tool to understand neuronal mechanisms subtending cognition and behavior. *Frontiers in Neuroscience*, 16, 2022. ISSN 1662-453X. doi: 10.3389/fnins.2022.811736. URL <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnins.2022.811736>.
- M R Mehta, C A Barnes, and B L McNaughton. Experience-dependent, asymmetric expansion of hippocampal place fields. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 94(16):8918–21, Aug 1997. doi: 10.1073/pnas.94.16.8918.
- Edvard I Moser, Emilio Kropff, and May-Britt Moser. Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system. *Annu Rev Neurosci*, 31:69–89, 2008. doi: 10.1146/annurev.neuro.31.061307.090723.
- Dave G. Mumby, Stephane Gaskin, Melissa J. Glenn, Tania E. Schramek, and Hugo Lehmann. Hippocampal Damage and Exploratory Preferences in Rats: Memory for Objects, Places, and Contexts. *Learning & Memory*, 9(2):49–57, March 2002. ISSN 1072-0502. doi: 10.1101/lm.41302. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC155935/>.
- J O’Keefe and J Dostrovsky. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research*, 34:171–175, 1971.
- John O’Keefe and Lynn Nadel. Précis of o’keefe amp; nadel’s the hippocampus as a cognitive map. *Behavioral and Brain Sciences*, 2(4):487–494, 1979. doi: 10.1017/S0140525X00063949.
- David B. Omer, Shir R. Maimon, Liora Las, and Nachum Ulanovsky. Social place-cells in the bat hippocampus. *Science (New York, N.Y.)*, 359(6372):218–224, January 2018. ISSN 1095-9203. doi: 10.1126/science.aao3474.

- Marius Pachitariu, Carsen Stringer, Mario Dipoppa, Sylvia Schröder, Luigi Rossi, Henry Dalglish, Matteo Carandini, and Kenneth Harris. Suite2p: beyond 10,000 neurons with standard two-photon microscopy. 07 2017. doi: 10.1101/061507.
- Noah L. Pettit, Xintong C. Yuan, and Christopher D. Harvey. Hippocampal place codes are gated by behavioral engagement. *Nature Neuroscience*, 25(5):561–566, May 2022. ISSN 1546-1726. doi: 10.1038/s41593-022-01050-4. URL <https://www.nature.com/articles/s41593-022-01050-4>. Number: 5 Publisher: Nature Publishing Group.
- Mattia Rigotti, Omri Barak, Melissa R Warden, Xiao-Jing Wang, Nathaniel D Daw, Earl K Miller, and Stefano Fusi. The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks. *Nature*, 497(7451):585–90, May 2013. doi: 10.1038/nature12160.
- Nick T M Robinson, Lucie A L Descamps, Lloyd E Russell, Moritz O Buchholz, Brendan A Bicknell, Georgy K Antonov, Joanna Y N Lau, Rebecca Nutbrown, Christoph Schmidt-Hieber, and Michael Häusser. Targeted activation of hippocampal place cells drives memory-guided spatial behavior. *Cell*, 183(7):2041–2042, Dec 2020. doi: 10.1016/j.cell.2020.12.010.
- Patrick T Sadtler, Kristin M Quick, Matthew D Golub, Steven M Chase, Stephen I Ryu, Elizabeth C Tyler-Kabara, Byron M Yu, and Aaron P Batista. Neural constraints on learning. *Nature*, 512(7515):423–6, Aug 2014. doi: 10.1038/nature13665.
- Veronika Samborska, James L Butler, Mark E Walton, Timothy E J Behrens, and Thomas Akam. Complementary task representations in hippocampus and prefrontal cortex for generalizing the structure of problems. *Nat Neurosci*, 25(10):1314–1326, Oct 2022. doi: 10.1038/s41593-022-01149-8.
- William Beecher Scoville and Brenda Milner. LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 20(1):11–21, February 1957. ISSN 0022-3050. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC497229/>.
- W. E. Skaggs, B. L. McNaughton, M. A. Wilson, and C. A. Barnes. Theta phase precession in hippocampal neuronal populations and the compression of temporal sequences. *Hippocampus*, 6(2):149–72, 1996. URL <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?cmd=prlinks&dbfrom=pubmed&retmode=ref&id=8797016>.
- Fabio Stefanini, Lyudmila Kushnir, Jessica C Jimenez, Joshua H Jennings, Nicholas I Woods, Garret D Stuber, Mazen A Kheirbek, René Hen, and Stefano Fusi. A distributed neural code in the dentate gyrus and in ca1. *Neuron*, 107(4):703–716.e4, 08 2020. doi: 10.1016/j.neuron.2020.05.022.

- Misha V. Tsodyks, William E. Skaggs, Terrence J. Sejnowski, and Bruce L. McNaughton. Population dynamics and theta rhythm phase precession of hippocampal place cell firing: A spiking neuron model. *Hippocampus*, 6(3):271–280, 1996. ISSN 1098-1063. doi: 10.1002/(SICI)1098-1063(1996)6:3<271::AID-HIPO5>3.0.CO;2-Q. URL <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/%28SICI%291098-1063%281996%296%3A3%3C271%3A%3AAID-HIPO5%3E3.0.CO%3B2-Q>. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291098-1063%281996%296%3A3%3C271%3A%3AAID-HIPO5%3E3.0.CO%3B2-Q>.
- Balázs B Ujfalussy and Gergő Orbán. Sampling motion trajectories during hippocampal theta sequences. *bioRxiv*, 2021. doi: 10.1101/2021.12.14.472575. URL <https://www.biorxiv.org/content/early/2021/12/16/2021.12.14.472575>.
- M A Wilson and B L McNaughton. Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261:1055–1058, 1993.

8. Köszönetnyilvánítás

Köszönöm az ÚNKP pályázatnak, hogy támogatták munkám egy részét! Köszönöm a Márton Áron Szakkollégiumnak, hogy támogatták munkám egy részét!

Továbbá köszönöm Ujfalussy Balázsnak, témavezetőmnek, a szakmai segítséget, észrevételeket, támogatást és a sokrétű tudást amit a közös munkánk során nyújtott!

Ez a kutatás nem jöhetett volna létre Nyilas Rita, Snezana Raus Balind, Szamosfalvi Kata, Lükő Balázs és Makra Judit munkája nélkül. Köszönöm nekik a szakmai tanácsokat és, hogy használhattam az általuk végzett és előkészített kísérletek adatait.

Köszönöm a Biológia Számítások Kutatócsoport és Idegi Jelátvitel Kutatócsoport összes tagjának a támogatást és a munkánk közben jelen lévő kellemes légkört.

Köszönöm Berekméri Eszternek, belső konzulensemnek, a hasznos formai hozzászólásokat, megfigyeléseket.

Végül köszönöm a családomnak, barátaimnak és Adélnak a támogatást!