

Állatorvostudományi Egyetem

**Környezeti változók reprezentációjának
kialakulása és tulajdonságai a
hippokampuszban**

Készítette:

Kelemen Atilla Botond

Állatorvostudományi Egyetem, Biológia BSc III.

Témavezető:

Dr. Ujfalussy B. Balázs

Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet, Biológiai Számítások Kutatócsoport

Belső konzulens:

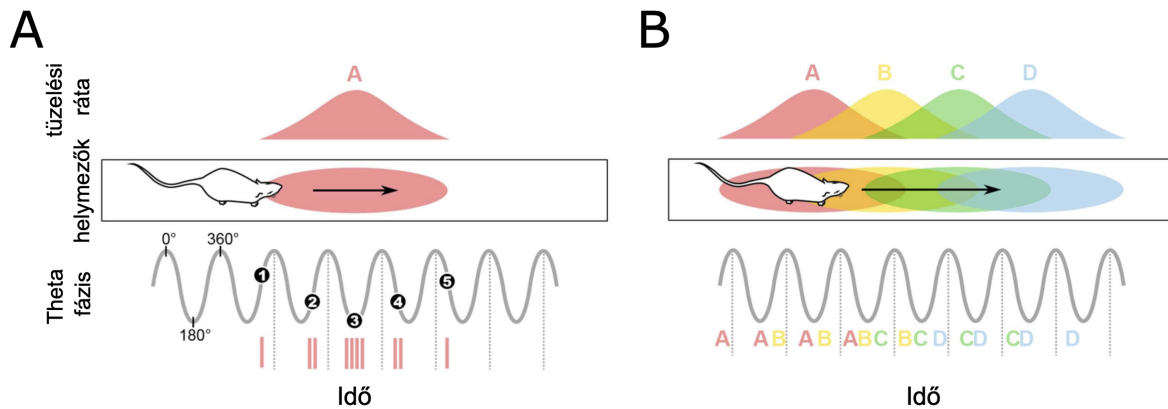
Dr. Berekméri Eszter

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	12
4.1. Első kísérlet: kontextus függő go – no go feladat	12
4.1.1. Kísérleti beállítás	12
4.1.2. Reprezentáció változásai tanulás során	13
4.1.3. Generalizáció tanulás során	15
4.1.4. Neurális és viselkedésbéli elkülönülés kapcsolata	16
4.2. Második kísérlet: navigációs feladat két kontextusban	18
4.2.1. Kísérleti beállítás	18
4.2.2. Reprezentáció változásai tapasztalattal	18
4.2.3. Generalizáció tapasztalattal	20
5. Megbeszélés és következtetés	22
6. Összefoglaló	24
7. Summary	25
8. Irodalomjegyzék	26
9. Köszönetnyilvánítás	30



1. ábra. Helysejtek és fázisprecesszió bemutatása (ábra forrása: [1]) **A:** Felül idealizált példa helysejt tüzelési rátája. Középen a helysejt helymezője egy 1-dimenziós folyosóban. Alul a theta oszcillációt látjuk az időben. Megfigyelhetjük, hogy ahogy az állat áthalad a sejt helymezőjén 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 hippocampusz

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 hippocampusz központi szerepet játszik a navigációs és tanulási feladatokban, a hippocampális lézió mindkét funkciót károsítja [2, 3, 4]. 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 [5]. A tüzelési ráta itt az időegység alatt leadott akciós potenciálok számára utal. Ezeket a sejtek helysejteknek nevezték el, a pozíciók, ahol a különböző helysejtek aktiválódnak (helymezők) sok esetben a teljes teret lefedik, ezáltal egy neurális, kognitív térképet alkotnak a pozícióról [6, 7, 8]. Tehát a hippocampális helysejtek a tér egy adott területén, a helymezőn, jellemzően többet tüzelnek, ezt hívjuk ráta kódolásnak (1. ábra).

E mellett, a hippocampális sejtek tüzelésének időbeli struktúrája is hozzájárul a pozíció meghatározásához, ezt időbeli kódolásnak hívjuk. A rágcsálok hippocampuszában, 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 [9]. A theta hullám korai szakasza a múltbéli, a közepe a jelenbéli, a hullám vége pedig a potenciális jövőbéli 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, amit fázisprecesszióknak hívunk (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, szabályos mintázat szerint, több pozícióban is aktívak [7, 10]. 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 elködülésére. Újonnan 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 [11], környezeti elemeket [12] vagy más egyedek pozícióját [13] 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, hogy mit is kódol el egy adott sejtpopuláció. 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 [14]. Ez alatt az értendő, hogy egy adott sejtpopuláció, valamilyen pontossággal, rengeteg féle bemenet-kimenet átalakítást képes volt megtanulni.

A hippocampális hálózat tanulásának egyik fontos építőköve az úgynevezett tüzelési időzítés függő plaszticitás [15]. A huszadik század végén kimutatták, hogy a pre- és posztzinaptikus neuronok közti szinaptikus kapcsolatok erőssége a két sejt által leadott akciós potenciálok egymáshoz képest vett időzítésétől függ. Így ha a preszinaptikus sejt a posztzinaptikus előtt tüzel, akkor a szinaptikus kapcsolat erősebb lesz, míg ha posztzinaptikus 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 eltolódnak

az idő előrehaladtával. Ezt sikerült kísérletesen is igazolni [16]. Mi több a szinaptikus súlyok e féle aszimmetrikus változása a már említett theta precesszió létrejöttének mechanizmusa is lehet [17].

Azt is tudjuk, hogy a hippocampális hálózat által a megtanult pozíció reprezentációk kauzális kapcsolatban vannak a pozíció függő viselkedéssel. Ha szelektíven aktiválunk a viselkedés szempontjából releváns pozíciót kódoló helysejteket, akkor kiválthatjuk az erre a pozícióra jellemző viselkedést [18]. Itt az állatokat egy virtuális folyosóba helyezték, ahol egy rejtett vízjuttató volt, ahol ha az állatok egy csövet nyaltak vizet kaphattak. Ezután ha az állatok azon helysejtjeit aktiválták, akik a vízjuttató helyén rendelkeztek helymezővel, akkor az állat elkezdte nyalogatni a csövet vízjuttatóért, függetlenül attól, hogy éppen hol volt. Az előrehaladások ellenére továbbra sem értjük, hogy tanulás során milyen sejtpopuláció szintű változások mennek végbe a hippocampusban, 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 átmenetni 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 közgazdasági jelenségeket is. Kísérletesen ez abban mutatkozhat meg, hogy egy állat egy teljesen új, de struktúrájában a régiekhez hasonló, feladatot jelentősen gyorsabban képes megtanulni, mint mikor először találkozik az adott feladatstruktúrával [19].

A generalizáció vizsgálata igen körülményes, hiszen nehéz megmondani, hogy mi jelent egy hasonló, átmenelt 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 folyamatosan változik, magas dimenziós hiszen a teljes rendszer állapota sokmillió egység állapotából áll össze (ezek az idegsejtek). A nemlinearitás egyik oka, hogy sok feladat során az egyes sejtek aktivitása is több környezeti változó állapotának nemlineáris kombinációja által lehet meghatározva [20]. 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) [21].

Kimutatták, hogy egyszerű, bináris döntéshozatali feladatok során, csak a feladat szempontjából releváns változók generalizálnak (az előbbieken leírt meghatározás szerint) két kontextus között [21]. Azt is megfigyelték, hogy ezekben a generalizációs tulajdonságokban lehetnek egyéni különbségek, amik prediktívek lehetnek az egyéni viselkedésbeli eltérésekre [22].

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 [19].

A generalizáció nem az egyetlen jelenség amely során első ránézésre nagyon különböző aktivitási mintázatok hasonló viselkedést váltanak ki. Megmutatták, hogy az idegsejtek környezeti változókra kiváltott aktivitási mintázata fix környezetben is változik idővel [23, 24] vagy tapasztalattal. Tehát egy adott sejt az idő elteltével megváltoztatja, hogy hogyan reagál ugyanarra a környezeti elemre, de maga a viselkedés nem változik. Ezt hívjuk reprezentációs driftnek. A drift több kortikális régióban is megjelenik [25, 26], így a hippocampusban is [27]. Többen úgy gondolják, hogy a drift során a reprezentációk, talán hasonlóan a generalizációhoz, egy lineáris dekóder kódolási irányára merőlegesen változnak. A kód maradék leromlását pedig plaszticitási mechanizmusok ellensúlyozhatják [28].

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. A hippocampális piramis sejtek 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 korreláltatása környezeti változók értékeivel egy egyre kevésbé megfelelő stratégia az agy működésének megértéséhez.

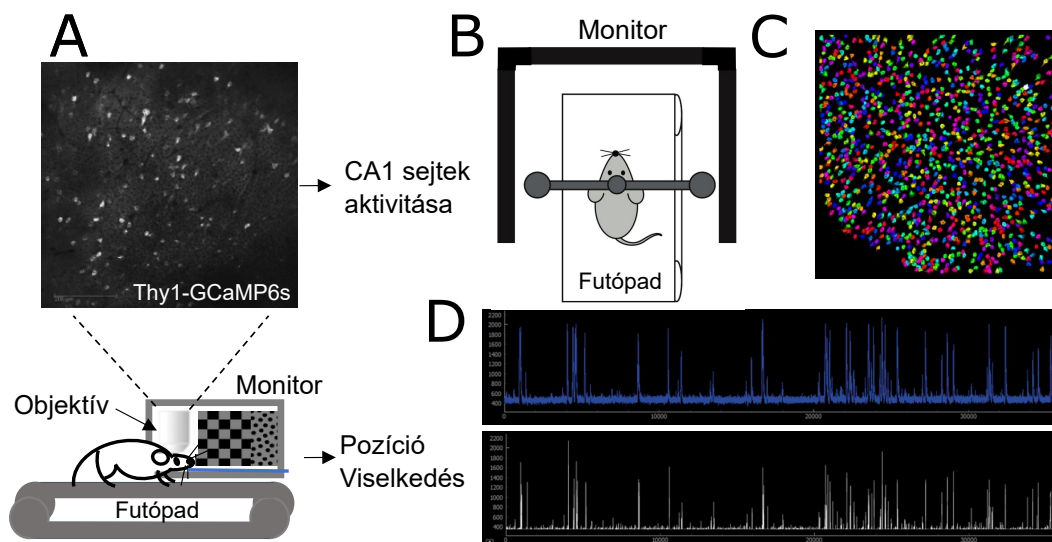
Egyszerre több sejt aktivitását felvételezve áthidalhatjuk ezt a problémát. Ehhez a hippocampusról úgy gondolkodunk, hogy nem csupán az egyedi sejtek, hanem a sejtpopuláció egészében lévő információ kódolja el a külvilág változóit. Erre innentől kezdve, úgy fogok hivatkozni, hogy a sejtpopulációk reprezentálják a külvilág elemeit. A sok sejt felvételek kihasználásához szükség volt olyan technikák fejlesztésére és alkalmazására, amelyek lehetővé teszik, 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 [29, 30]. 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 válaszát, ez által a reprezentációk milyenségét is. Ha ez tényleg így van akkor, megfelelő gépi tanulási módszerek alkalmazásával [31], 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 sejtpopuláció elkódolja-e az általunk vizsgált környezeti változót, sőt arra is alkalmas lehet, hogy ennek a kódnak 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 hippocampusában mérhető neurális aktivitás sokszor gyorsított módon játssza vissza az éber állapotban eltárolt memórianyomokat, például ezeket a sorrendben eltárolt pozíció kódokat [32, 33]. Sikert kimutatni, ugyancsak dekodolási technikák segítségével, hogy a hippocampus szekvenciális módon reprezentálja a jövővel kapcsolatos bizonytalanságot a theta ciklusok alatt [34]. Demonstrálták az idegsejtek közti korrelációkban levő információ fontos szerepét és az egyes sejteket befolyásoló környezeti változók diverzitását [35].

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, avagy, hogy mely változókat kódolnak el a neurális reprezentációk. 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 egerkben GCaMP6s expresszáva szelektíven a CA1 piramis sejtjeiben, fejük befogva és egy mikroszkóp objektív fölé helyezve. Alattuk futópadot helyeztek el, köréjük 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 futópadon teljesítettek különböző navigációs feladatokat, képernyők segítségével köréjük 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 szomjaztatottak 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 expresszájanak egy kalcium-ion érzékeny festéket, a green fluorescent protein, calmodium és m13 fehérjékből kombinált GCaMP6s-et [36]. 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 [37] 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 letezteljem 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, minél 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 azt 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 sejt-aktivitási vektor valószínűsége. Szerencsénkre ez minket nem is érdekel, ami számít az a változó egyes állapotainak egymáshoz viszonyított valószínűsége. Ha mindegyikre külön-külön kiszámoljuk a likelihood-ot akkor a végén egyszerűen normalizálhatjuk a kapott eloszlást. Tehát ami érdekel:

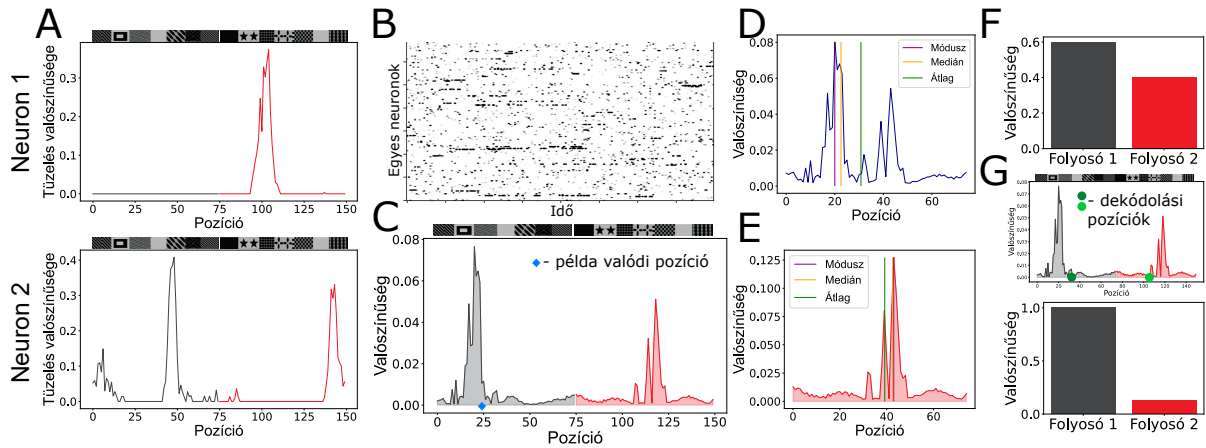
$$P(X = x | \bar{S}) \propto P(\bar{S} | X = x) \cdot P(X = x) \quad (3)$$

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

A $P(X = x)$, a priori, pedig a 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, $P(\bar{S} | x)$, kiszámolása (ez nehezebb). A két változó ami a legjobban érdekel minket az a folyosó és a pozíció. A folyosó már alpból 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 sejtnek, 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:

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

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 tüzelései nagyon zajosak. Feltételezhetjük, hogy az időben egymáshoz nagyon közeli akciós potenciálok hasonló dolgokat kódolnak, hiszen ez idő alatt a külső stimulus alig változik. Továbbá az adatokat, minden blokkon 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. Ennek az volt az oka, hogy megtörténhet, hogy egy

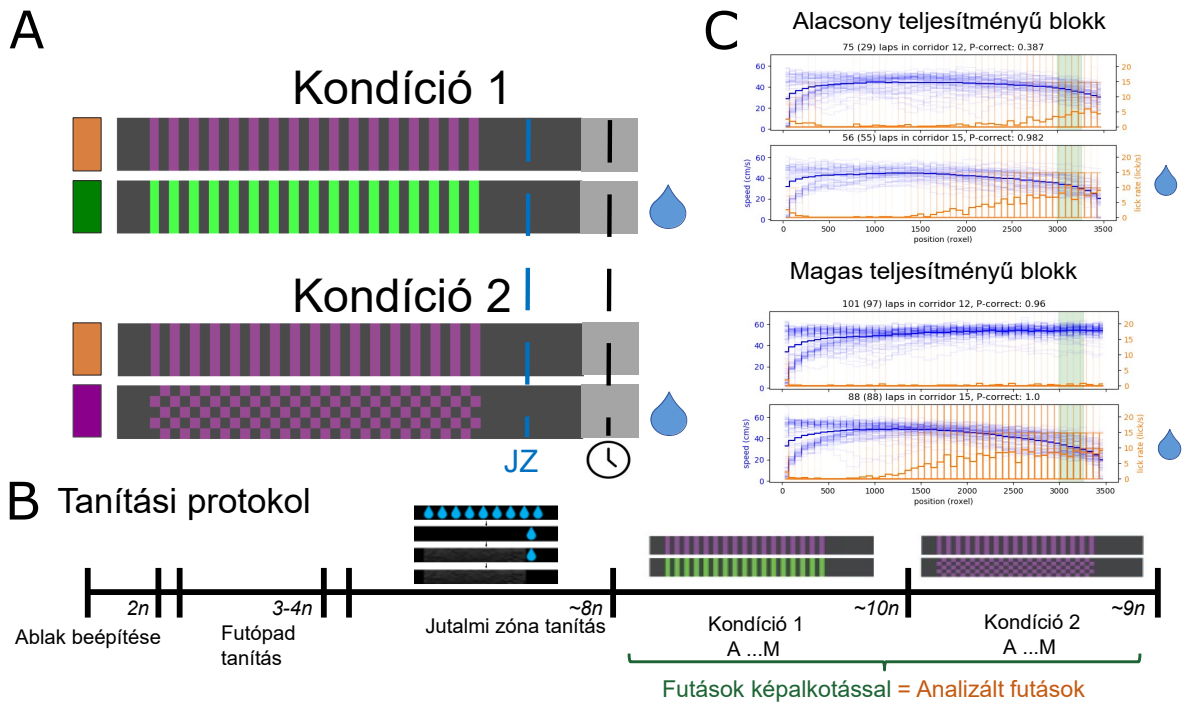


3. ábra. Statikus naív bayesi dekódolás lépései az adatokon **A:** Két példa neuron tüzelési valószínűsége a két folyosó összes pozíciójában. Az ábrán a piros és szürke színek a két folyosót fogják jelenteni, felül az ezek falán látható minták vannak. Ezeket a tüzelési valószínűségeket az összes sejtre 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 piroséval, 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

sejt olyan helyen tüzel a teszt adatokban ahol a tanítási adatokban nem tüzelt, így ez a pozíció csupán egy sejt alapján egyből kizáródna. 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), majd ebből marginalizáltam ki a folyosót (pozíció dekódoláshoz) vagy a pozíciót (folyosó dekódoláshoz).

A reprezentációs tér elemzéséhez 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 inentől kezdve (neurális) manifoldoknak fogom hívni.

Az egyes sejtek aktivitásának modellezésére általánosított lineáris regressziót használtam logisztikus link függvénnyel. A potenciális prediktor változók, a pozíció a sebesség és a nyalogatási ráta voltak. Ezeket a változókat a regresszió futtatása előtt különböző bázisfüggvényekkel módosítottam. Ez gyakorlatilag annyit jelent, hogy, például nem csak az x -et hanem az x^2 -t is használjuk a modellben predikcióra. A bázisfüggvény a pozíció és a sebesség több haranggörbe alakú függvény volt melyeknek az átlaga egyenletesen lefedte az értékkészletet. A nyalogatás esetén kauzális és akauzális filtereket alkalmaztam, azaz figyelembe vettem a nyalogatást az adott időpillanat előtt és után is.



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 szinkódolását jelölik. Továbbá a zöld szín az első kondíciót, míg a lila szín a második kondíciót fogja jelteni **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

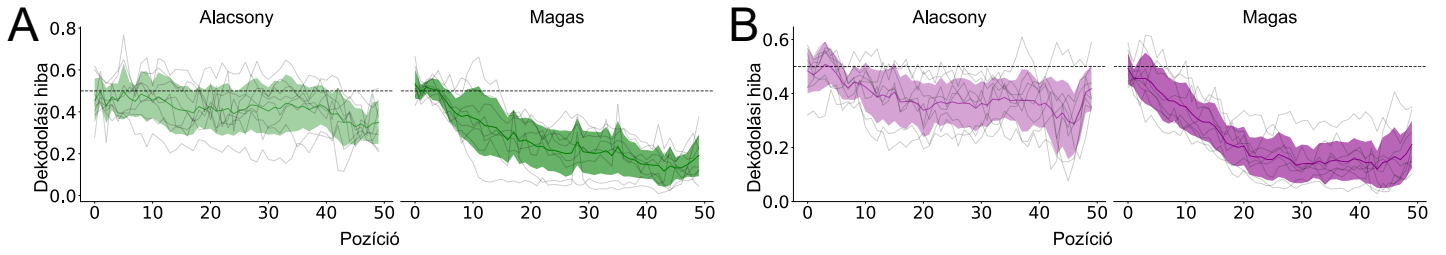
Kérdéseink megválaszolásához két kísérlet adatait elemeztem. Az ezekben szereplő folyosók és feladatok nagyban különböztek egymástól, így az ezekből kapott eredményeket, a követhetőség érdekében, külön-külön mutatom be. A két kísérletből közösen levont következtetéseinkről az 5. szekcióban írok.

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

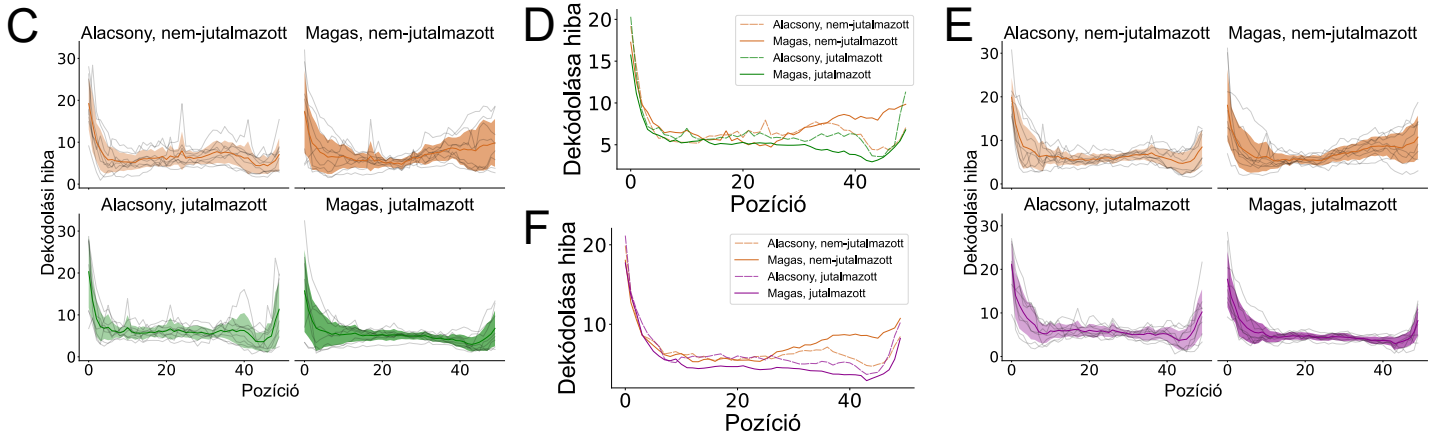
4.1.1. Kísérleti beállítás

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, szomszjasztatott, egerek vízjutalomhoz juthattak. A második folyosó nem tartalmazott jutalmat. A folyosók falán található mintát és a tanítási protokollt 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



Pozíció dekódolása

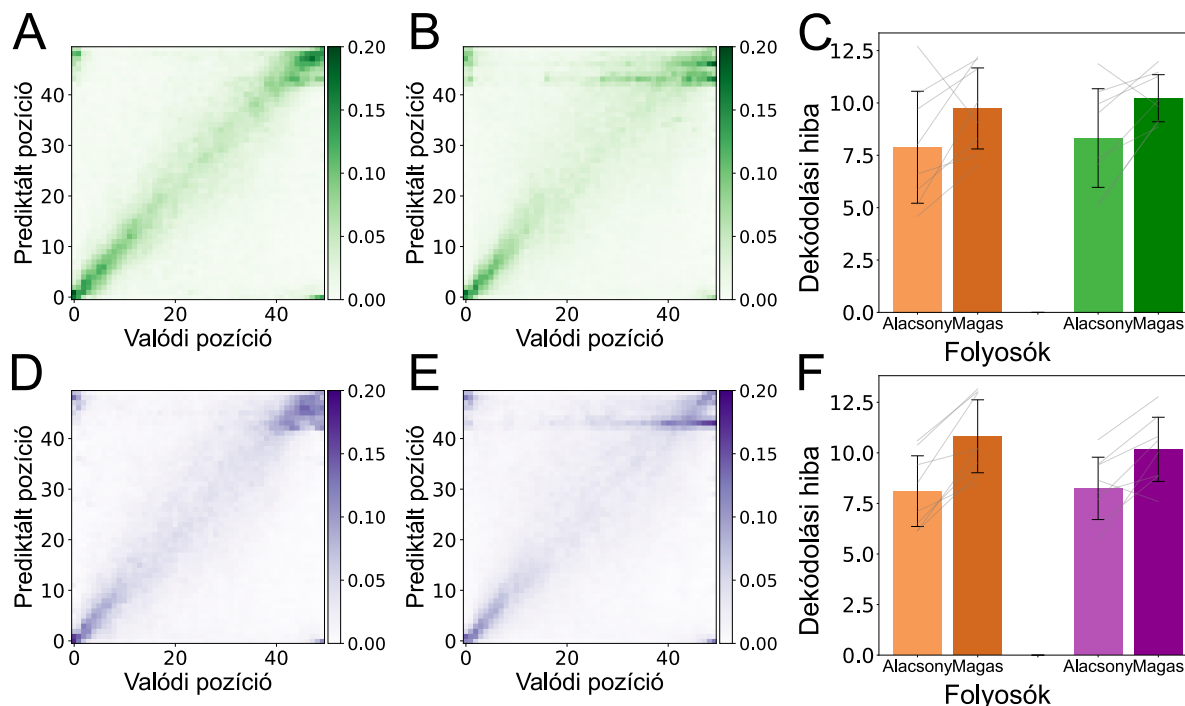


5. ábra. Folyosó és pozíció dekódolhatósága tanulással **A:** A folyosó pozíció függő dekódolási hibája az első kondícióban. A szürke vonalak az egyes állatok, a zöld pedig az átlag \pm szórás, a szaggatott vonal a véletlen szintjét jelöli. A bal oldalon az alacsony teljesítményű blokkok, a jobb oldalon 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 futatomok). 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

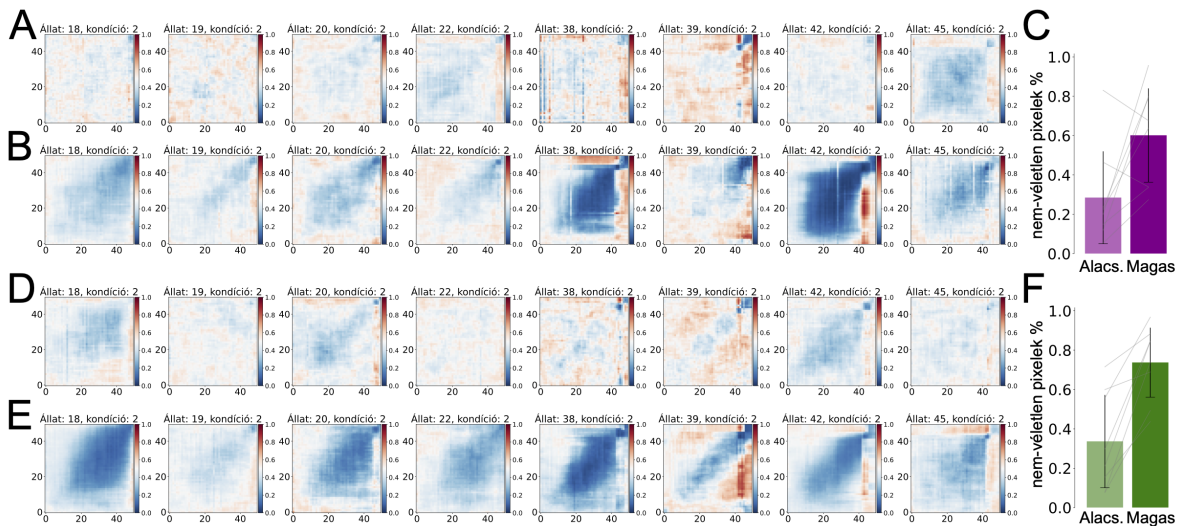
Először arra voltunk kíváncsiak, hogy a folyosó identitás dekódolhatósága (3F), hogyan változik a tanulás során. Azt találjuk, hogy, mindkét kontextusban, az alacsony teljesítményű blokkokban a folyosó identitása alig volt jobban dekódolható a véletlennél (5A-B ábra). Ez az összes állat esetében jelentős 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 szint 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 valószínűségi 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 összecszerelését jelenti. Az oszlopokban a különböző állatokat látjuk **B:** Első kondíció, magas teljesítményű blokkjából a generalizáció hő térképe az egyes állatok esetén **C:** Első kondíció, hő térképek kvantifikációja. Pontosabban azoknak a pixeleknek az aránya amik szignifikánsan kisebbek a 0.5-nél az alacsony és a magas futamokban. A vonalak az egyes átlagokat jelentik, az oszlopok az átlagot a sávok a szórást **D-F:** Mint az A-C 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.

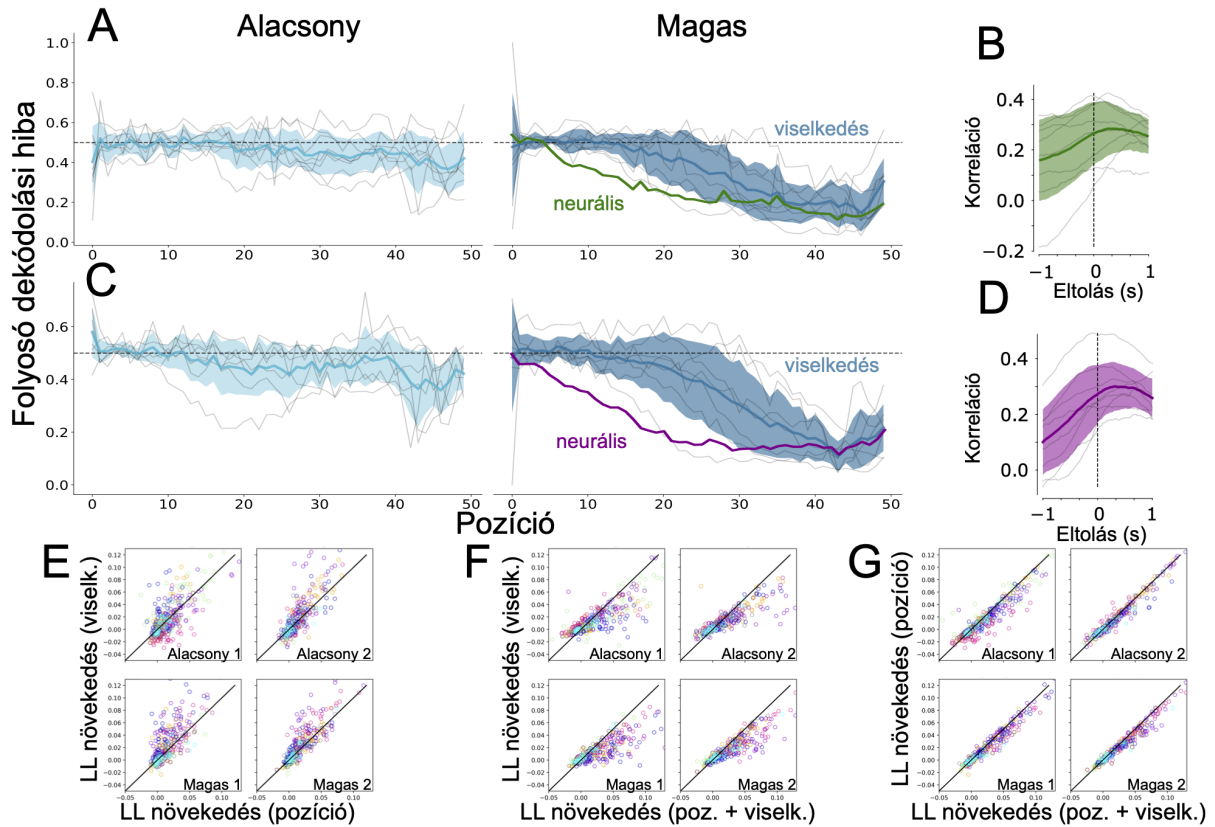
Következő lépésként azt vizsgáltam, hogy létezik-e olyan kontextus (folyosó) kód amely

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 így sem volt dekódolható. Azonban, várakozásainkal 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 hőtésképen (18, 38, 42 jelölésű állatok), ez azt jelenti, hogy itt a folyosó jól dekódolható bármelyik pozícióban bármelyik másik pozíció alapján tanított dekóder alapján. 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). Mindezek mellett az általános trend azt mutatja, hogy a kialakuló folyosó reprezentációk a vártnál jobban generalizálnak (7C, F).

4.1.4. Neurális és viselkedésbéli elkülönülés kapcsolata

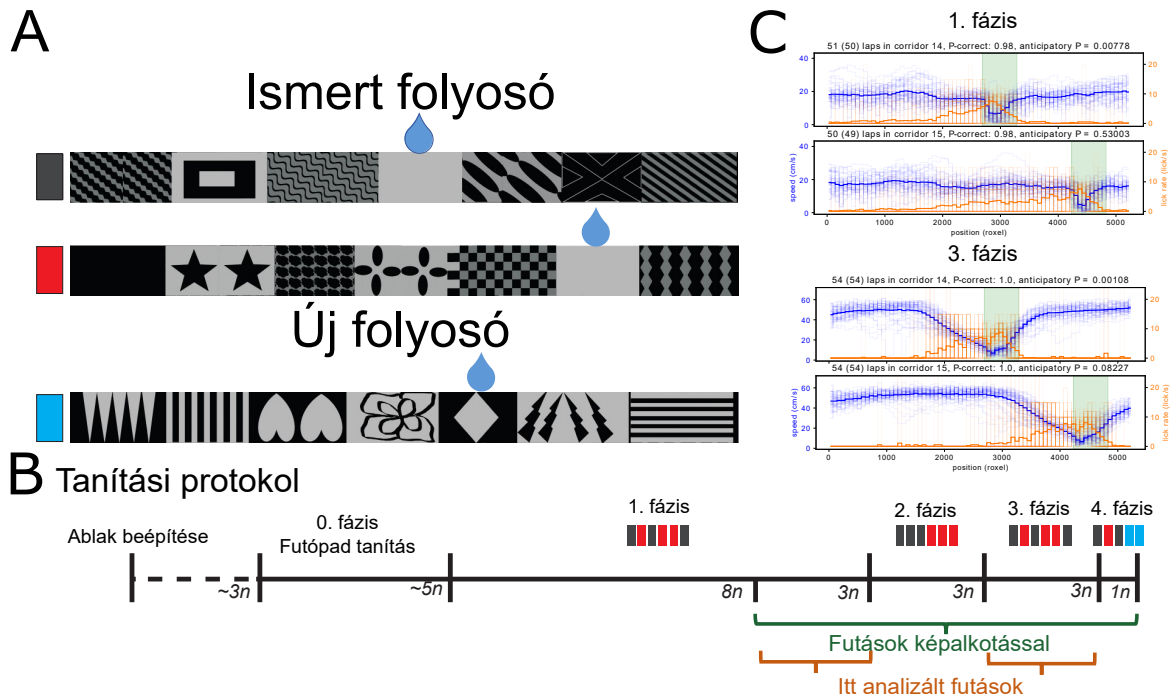
Megfigyelhetjük, hogy a viselkedés pontosan akkor különbözik a két folyosóban amikor a folyosó identitás dekódolható a neurális reprezentációk alapján. Azonban, azt is figyelembe kell vennünk, hogy a hippokampális sejtek nem csupán a környezet egyes elemeire, hanem az állat saját viselkedésére is érzékenyek lehetnek, így például a nyalogatásra és a futási sebességre. Azt is tudjuk, hogy a magas teljesítményű blokkokban a nyalogatás és a futás igen eltérő a két folyosóban. Tehát lehetséges, hogy bár a folyosó identitás dekódolhatóvá válik a hippokampusz alapján, nem mennek végbe valódi tanulási folyamatok, hanem csak a sebesség és a nyalogatás fix leképezését látjuk. Két módon jártunk el, hogy kizárjuk ezt a lehetőséget. Először dekódoltuk a folyosó identitást a nyalogatás és sebesség alapján, így összehasonlíthattuk a neurális és viselkedésbéli dekóderek egymáshoz viszonyított térbeli és időbeli teljesítményét. Azt látjuk, hogy neurális reprezentációk alapján a folyosó korábbi szakaszain is dekódolni lehet a folyosó identitást, míg a viselkedéses dekóder alapján csak a későbbi szakaszon váltak szét (8 A, C). Ha a két dekóder keresztkorrelációját vizsgáljuk (8 B, D) azt látjuk, hogy ennek akkor maximális az értéke mikor a viselkedéses dekóder kicsit előre van csúsztatva a neurálishoz képest. Ezek együtt azt mutatják, hogy a folyosó identitás térben és időben is először a sejt populáció aktivitásában válik dekódolhatóvá és ezt követi a viselkedés elkülönülése.

Ez utát általánosított lineáris modellt (3.2. szekcióban leírtak alapján) illeszttem minden állat 50 legaktívabb sejtjének aktivitására csak a pozíció, csak a viselkedés majd mindkettő alapján. Ez után összehasonlítottam az egyes modellekre kapott log-likelihood és a nullmodell (átlagmodell) log-likelihood értékének különbségét (8 E, F, G). Azt találtuk, hogy általánosságban a pozíció több információt hordoz a sejtek aktivitásáról, mint a nyalogatási ráta és a futási sebesség (E). Mindemellett a pozíció és a viselkedés is hordoznak független információt egyes sejtek aktivitásáról, de a viselkedés jelentősen kevesebbet (F, G). Ez abból látszik, hogyha a pozíciót hagyjuk ki a modelltől, akkor az sokkal nagyobb leromlást okoz,



8. ábra. Viselkedés hatása **A:** A folyosó pozíció függő dekódolási hibája az első kondícióban a nyalogatási ráta és sebesség alapján. A szürke vonalak az egyes állatok, a kék vonal az átlag \pm szórás, a szaggatott vonal a véletlen szintjét jelöli. A bal oldalon az alacsony teljesítményű blokkok, a jobb oldalon a magas teljesítményű blokkok alapján készült a dekódolás. A magas teljesítménynél zöldben látszik a neurális dekódolás alapján készült átlag (5.A-ról) **B:** A keresztkorreláció a neurális és viselkedéses dekóderek közt. Az x tengelyen a viselkedéses dekóder elcsúsztatását látjuk. **C, D:** Mint az A és B csak a második kondícióra **E, F, G:** Egyes sejtek (pontok) log-likelihood különbsége a nullmodellhez képest a viselkedés, pozíció vagy mindkettő bázisfüggvényeire illesztve. A négy panel az alacsony és a magas blokkokat, illetve az első és a második kondíciót jelentik. A színek az egyes állatokat mutatják

a legtöbb sejt esetében, mintha a viselkedést hagynánk ki. Összeségében elmondhatjuk, hogy bár a viselkedés hatása nem elhanyagolható ez nem elegendő ahhoz, hogy megmagyarázza az eddigiekben leírtakat.



9. 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

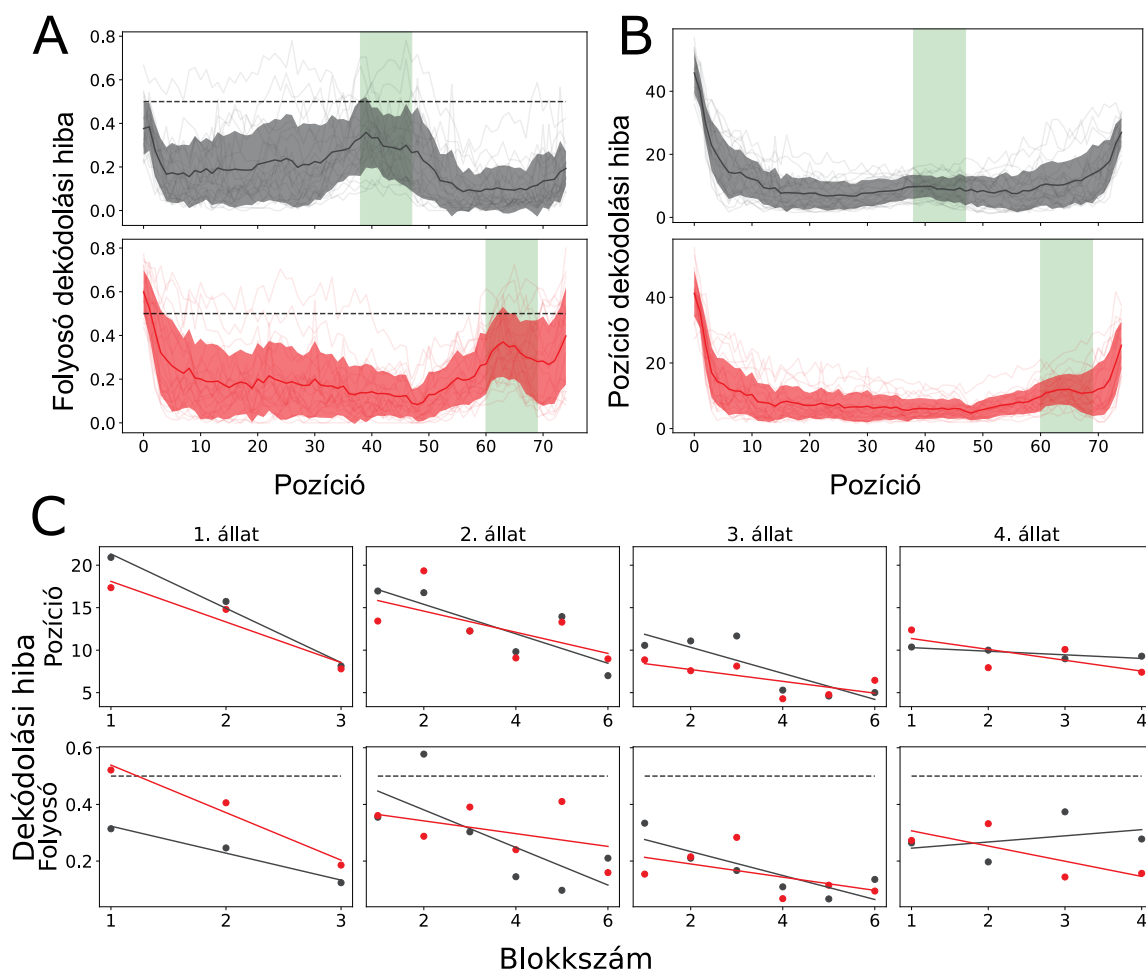
4.2. Második kísérlet: navigációs feladat két kontextusban

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 vízjutalom, de különböző helyeken, ha az állat ezekben a jutalmi zónákban nyalogatott akkor vízjutalomban részesült (9A-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 képzéssel napok során (9C 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.

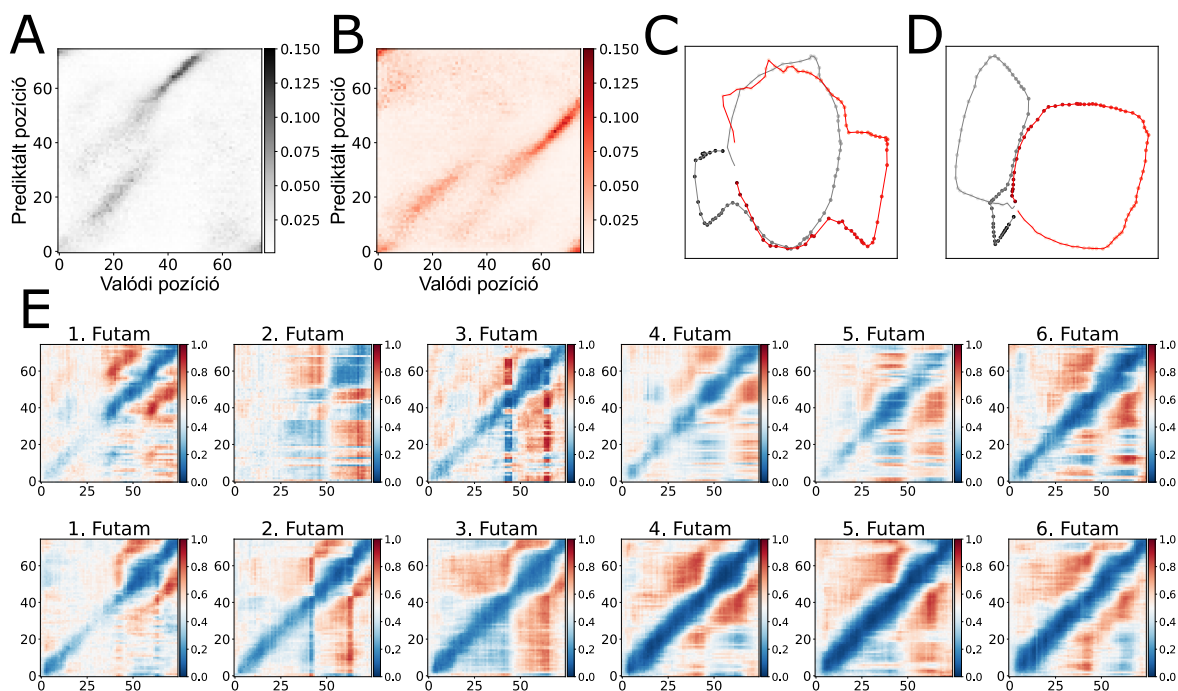
4.2.2. Reprezentáció változásai tapasztalattal

Első lépésként, az előző kísérlethez hasonlóan, a folyosó identitását próbáltam dekódolni (10A 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



10. 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

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 (10B 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 (10C 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.



11. 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 alapjain **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

állat esetében az utolsó blokk a harmadik fázisból származik.

4.2.3. Generalizáció tapasztalattal

A második kísérletben is kíváncsiak voltunk a kód generalizációs tulajdonságaira (11. ábra). Először a pozíció kód generalizációját vizsgáltam a már bemutatott dekódolási hőterképpel. Itt azt találjuk, hogy a folyosók elején létezik a kódnak egy olyan része ami generalizál a kontextusok (folyosók) közt, ezt a hőterképek elején látható diagonális mutatja. Azonban a folyosókon távolabbi részein a pozíció dekódolás tendenciózus hibát mutat, tehát a diagonális el van tolvá felfelé vagy lefelé. 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 igaz, mikor a piros folyosó jutalmi zónájához ér az állat, ak-

kor azt úgy dekódoljuk, mintha a fekete folyosó jutalmi zónája lenne. Jó intuiciót adhat a kód milyenségéről és generalizációs tulajdonságaikról az úgynevezett neurális manifold (lásd 3.2 rész). A 11 C és D ábrákon ezt vizualizáltam. Ezeknek a manifoldoknak a konkrét alakjának nincs különösebb jelentése, hiszen ez egy magasdimenziós tér nemlineáris projekciójának felel meg. Ami érdekes az az egyes pontok egymáshoz viszonyított helyzete. Először is láthatjuk, hogy mindkét folyosó kódjához 1-1 egydimenziós manifold tartozik. Ez várható, hiszen maga az elkódolt változó, tehát a folyosóban lévő pozíció is egydimenziós. Az manifoldokon a folyosók elejéhez és végéhez tartozó részek közel vannak egymáshoz, melynek oka, hogy az állat a folyosó végére érve "visszateleportálódik" a virtuális folyosó elejére. Azonban a legfontosabb része a manifoldoknak, hogy van egy bizonyos szakasz ahol nagyon közel érnek egymáshoz, párhuzamosan futnak. Ezek a két folyosó jutalmi zónájának feleltethetőek meg. Ezt látván nem meglepő, hogy a hőterképek alapján is azt találtuk, hogy a jutalom kódja generalizál, avagy nem különbözik, a folyosók közt.

Végül ebben a feladatban is is kíváncsiak voltunk rá, hogy van-e a folyosó kódoknak olyan része ami generalizál a pozíciók közt. Ezt két reprezentatív példa állat blokkjain mutatom egyesével (11E). Először is azt találtuk, hogy ebben a kísérletben a folyosó reprezentációja nem generalizál. Igaz, 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 zonától való relatív távolság generalizál. 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 változnak, hangsúlyosabbá válnak a tapasztalatszerzés során.

5. Megbeszélés és következtetés

Munkánk során azt szeretnénk volna megérteni, hogy hogyan tanul meg olyan reprezentációkat a hippokampusz, melyek lehetővé teszik diverz feladatok effektív megoldását. Azt vizsgáltuk, hogy tanulás és tapasztalatszerzés során a környezetnek melyek azok az elemei amelyek reprezentálva vannak a hippokampuszban, hogy hogyan alakulnak ezek a reprezentációk a tanulási folyamat során, hogy vannak-e olyan környezeti változók melyek absztrakt, generalizált formában kerülnek elkódolásra. Ehhez két kísérlet adatait elemeztem naív bayesi dekódolással. Az első kísérletben két virtuális folyosó közül csak az egyikben volt jutalom és az állatokat a tanulási folyamat kezdetétől monitorozták. 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, így itt a tapasztalatszerzés során követhettük őket nyomon.

Az első kísérlet során azt láttuk, hogy a hippokampuszban hamar kialakult a pozíció kódja, de ez eleinte nem teljesen különült el a különböző kontextusokban (folyosókban). Az alacsony teljesítményű blokkokban a folyosó identitása nem volt dekódolható a hippokampális reprezentációkból, mi több a pozíció kódja 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. Továbbá, a két folyosó reprezentációi divergáltak, a folyosó identitás dekódolhatóvá vált, és a pozíció kódjának generalizációja lecsökkent. Számunkra érdekes és meglepő eredmény volt a nem jutalmazott folyosóban a pozíció kód leromlása. Több hipotézis is felállítható ennek okára, de a pontos folyamat még nem ismert. Lehetséges, hogy ez csupán annak az eredménye, hogy az alacsony teljesítményű blokkban csak egy kód létezett a pozícióra, amelyet az állat mindkét folyosóban használt. Ezt az is alátámasztja, hogy az alacsony teljesítményű blokkok alatt a pozíció kód generalizált is. Így, ahogy tanulással a folyosók reprezentációi szétváltnak a nem jutalmazott folyosóban elveszik a pozíció kód egy része. 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 [38]. 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 hippokampális kód sokat változhat tapasztalattal még az után is, hogy a viselkedés már lényegében stabil. Ennek sem ismerjük még pontos okát, de elképzelhető, 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 értelmezhető úgy, hogy a jutalom absztrakt formában van elkódolva. Végül, az előző kísérlettel ellentétben ennél a kísérletnél, azt találtuk, hogy a folyosó iden-

titása pontosan dekódolhatóvá vált, de ez nem generalizált a különböző pozíciók közt egyik állat esetében sem. Ezt az adatsort neurális manifoldok segítségével is analizáltuk. Ennek a módszernek az előnye, hogy teljesen nem felügyelt módon, bármilyen előfeltételezés nélkül próbáljuk meg leírni a neurális aktivitásban megjelenő varianciát. A kapott ábrákat pedig csak utólag korrelátatjuk a feltételezett környezeti változókkal. Az általam használt technikák elég egyszerűek, nem tökéletesek így ezek "csak" intuiciót tudtak adni. A jövőben szeretnénk olyan módszerek fejlesztésével is foglalkozni amelyek megbízhatóbban képesek létrehozni ezeket a neurális manifoldokat. Egy lehetséges algoritmus, ami sok potenciált mutat, egy mély neurális háló, a beta variational autoencoder [39, 40].

Egy érdekes előzetes eredmény, 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 ugyanazt 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 helyzet például a 18, 38, 39 és 42 jelölésű állatok esetében. A jövőben szeretnénk ezeket a különbségeket tovább elemezni és vizsgálni, hogy a különböző geometriák, hogyan jelenhetnek meg a viselkedés szintjén. Az egyéni különbségekről máshol is mutattak már nagyon hasonló előzetes eredményt [22]. A generalizációs tulajdonságok változása tanulással, tapasztalattal és a manifoldok kvantitatív analizálása további kérdéseket válaszolhat meg a jövőben a hippocampális kód tulajdonságairól. Végül, 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 játszanak a kódolásban [35]. Így a jövőben potenciálisan olyan dekódolási technikákat is érdemes lehet alkalmazni melyek képesek figyelembe venni az egyes sejtek közti korrelációkban rejlő információt is, így például a "support vector machine"-t [41].

Összességében megmutattuk, hogy a hippocampális kód a tanulás során kihasználja a feladat struktúráját és ehhez alkalmazkodva egy effektív reprezentációt alakít ki a problémára szempontjából fontos környezeti változók elkódolására. A pozíció és a kontextus kódjának generalizációjában nagy különbséget írtunk le 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 absztrakta formában kódol el. Végül mutattunk előzetes eredményeket arról, hogy az egyes egyedek közt nagy különbség lehet a kialakuló hippocampális kód struktúrájában, aminek potenciálisan a viselkedésre is hatása lehet.

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 kalcium-képkalkotásos 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 pontatlanabbá 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. Summary

It is well-established that the hippocampus is critical for successful completion of spatial memory tasks and that hippocampal pyramidal neurons show location dependent activity. However, it is not known how the hippocampal code adapts to changes in the environment to enable flexible behavior.

Here we analyzed data from two-photon calcium-imaging experiments from head restrained mice, running to collect water rewards in 1-dimensional virtual corridors under two experimental setups (data: Laboratory of Neuronal Signaling, IEM). In the first experiment one of the two virtual corridors had a water reward, and the animals were imaged during learning. In the second experiment there were two corridors with water reward available at different locations and animals were experienced in the task during the imaging.

Our aim was to understand how hippocampal neuronal populations encode the external variables relevant in these tasks. Specifically, we wanted to test the encoding of position, corridor identity and whether the representation of the position is specific to each corridor, or some aspects of the code is shared across different contexts? We were also interested in understanding how the decodability of position and corridor identity changes during learning. To test the the encoding of environmental variables we binarized the inferred spike data and used a static Bayesian decoder assuming Bernoulli likelihood.

We found that in the first experiment at the beginning of learning the identity of the corridor could not be decoded, while as performance increased the representation of the two corridors diverged and the corridor identity could be decoded with relatively high accuracy (0.9). We also found that in the rewarded corridor position decoding accuracy increased with learning, but only near the reward zone. Importantly, in the unrewarded corridor position decoding error increased as the animals got better at the task. Next we tested the generalizability of the positional and corridor codes. We found that the generalization of position, while is quite good in the beginning, with learning the generalization performance goes down. Surprisingly, in some animals an accurate, generalizable code of corridor identity emerges during the course of learning.

In the second experiment both corridor identity and position could be decoded. However, even after the performance of the animals was constant, decoding accuracy kept increasing with experience. In this experiment neither corridor identity nor position generalized well. However we found that the relative position of the animal from the reward zone generalized well across different corridors.

We conclude that hippocampal representations are highly flexible adapting to the structure of the task. The emerging geometry of the representations allows the generalization of task-relevant variables, such as reward or context. We also observe that hippocampal representations evolve even after behaviour is relatively stable.

8. Irodalomjegyzék

- [1] C. Drieu and M. Zugaro, „Hippocampal Sequences During Exploration: Mechanisms and Functions,” *Frontiers in Cellular Neuroscience*, vol. 13, 2019.
- [2] W. B. Scoville and B. Milner, „LOSS OF RECENT MEMORY AFTER BILATERAL HIPPOCAMPAL LESIONS,” *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, vol. 20, pp. 11–21, Feb. 1957.
- [3] R. E. Clark, N. J. Broadbent, and L. R. Squire, „Hippocampus and remote spatial memory in rats,” *Hippocampus*, vol. 15, no. 2, pp. 260–272, 2005. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hipo.20056>.
- [4] D. G. Mumby, S. Gaskin, M. J. Glenn, T. E. Schramek, and H. Lehmann, „Hippocampal Damage and Exploratory Preferences in Rats: Memory for Objects, Places, and Contexts,” *Learning & Memory*, vol. 9, pp. 49–57, Mar. 2002.
- [5] J. O’Keefe and J. Dostrovsky, „The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat,” *Brain Research*, vol. 34, pp. 171–175, 1971.
- [6] P. Andersen, R. Morris, D. Amaral, T. Bliss, and J. O’Keefe, *The Hippocampus Book*. Oxford University Press, 2007.
- [7] E. I. Moser, E. Kropff, and M.-B. Moser, „Place cells, grid cells, and the brain’s spatial representation system,” *Annu Rev Neurosci*, vol. 31, pp. 69–89, 2008.
- [8] J. O’Keefe and L. Nadel, „Précis of o’keefe amp; nadel’s the hippocampus as a cognitive map,” *Behavioral and Brain Sciences*, vol. 2, no. 4, p. 487–494, 1979.
- [9] 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*, vol. 6, no. 2, pp. 149–72, 1996.
- [10] T. Hafting, M. Fyhn, S. Molden, M.-B. Moser, and E. I. Moser, „Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex,” *Nature*, vol. 436, pp. 801–806, 2005.
- [11] J. L. Gauthier and D. W. Tank, „A dedicated population for reward coding in the hippocampus,” *Neuron*, vol. 99, pp. 179–193.e7, 07 2018.
- [12] S. Leutgeb, J. K. Leutgeb, C. A. Barnes, E. I. Moser, B. L. McNaughton, and M.-B. Moser, „Independent codes for spatial and episodic memory in hippocampal neuronal ensembles,” *Science (New York, N.Y.)*, vol. 309, pp. 619–623, July 2005.
- [13] D. B. Omer, S. R. Maimon, L. Las, and N. Ulanovsky, „Social place-cells in the bat hippocampus,” *Science (New York, N.Y.)*, vol. 359, pp. 218–224, Jan. 2018.

- [14] P. T. Sadtler, K. M. Quick, M. D. Golub, S. M. Chase, S. I. Ryu, E. C. Tyler-Kabara, B. M. Yu, and A. P. Batista, „Neural constraints on learning,” *Nature*, vol. 512, pp. 423–6, Aug 2014.
- [15] 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*, vol. 18, no. 24, pp. 10464–72, 1998.
- [16] 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*, vol. 94, pp. 8918–21, Aug 1997.
- [17] M. V. Tsodyks, W. E. Skaggs, T. J. Sejnowski, and B. L. McNaughton, „Population dynamics and theta rhythm phase precession of hippocampal place cell firing: A spiking neuron model,” *Hippocampus*, vol. 6, no. 3, pp. 271–280, 1996. eprint: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/%28SICI%291098-1063%281996%296%3A3%3C271%3A%3AAID-HIPO5%3E3.0.CO%3B2-Q>.
- [18] N. T. M. Robinson, L. A. L. Descamps, L. E. Russell, M. O. Buchholz, B. A. Bicknell, G. K. Antonov, J. Y. N. Lau, R. Nutbrown, C. Schmidt-Hieber, and M. Häusser, „Targeted activation of hippocampal place cells drives memory-guided spatial behavior,” *Cell*, vol. 183, pp. 2041–2042, Dec 2020.
- [19] V. Samborska, J. L. Butler, M. E. Walton, T. E. J. Behrens, and T. Akam, „Complementary task representations in hippocampus and prefrontal cortex for generalizing the structure of problems,” *Nat Neurosci*, vol. 25, pp. 1314–1326, Oct 2022.
- [20] M. Rigotti, O. Barak, M. R. Warden, X.-J. Wang, N. D. Daw, E. K. Miller, and S. Fusi, „The importance of mixed selectivity in complex cognitive tasks,” *Nature*, vol. 497, pp. 585–90, May 2013.
- [21] S. Bernardi, M. K. Benna, M. Rigotti, J. Munuera, S. Fusi, and C. D. Salzman, „The geometry of abstraction in the hippocampus and prefrontal cortex,” *Cell*, vol. 183, pp. 954–967.e21, 11 2020.
- [22] V. Fascianelli, F. Stefanini, S. Tsujimoto, A. Genovesio, and S. Fusi, „Neural representational geometry correlates with behavioral differences between monkeys,” *bioRxiv*, 2022.
- [23] A. Rubin, N. Geva, L. Sheintuch, and Y. Ziv, „Hippocampal ensemble dynamics timestamp events in long-term memory,” *Elife*, vol. 4, Dec 2015.
- [24] L. N. Driscoll, N. L. Pettit, M. Minderer, S. N. Chettih, and C. D. Harvey, „Dynamic reorganization of neuronal activity patterns in parietal cortex,” *Cell*, vol. 170, pp. 986–999.e16, Aug 2017.

- [25] M. E. Rule, T. O’Leary, and C. D. Harvey, „Causes and consequences of representational drift,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 58, pp. 141–147, Oct 2019.
- [26] L. N. Driscoll, L. Duncker, and C. D. Harvey, „Representational drift: Emerging theories for continual learning and experimental future directions,” *Curr Opin Neurobiol*, vol. 76, p. 102609, Oct 2022.
- [27] Y. Ziv, L. D. Burns, E. D. Cocker, E. O. Hamel, K. K. Ghosh, L. J. Kitch, A. El Gamal, and M. J. Schnitzer, „Long-term dynamics of ca1 hippocampal place codes,” *Nat Neurosci*, vol. 16, pp. 264–6, Mar 2013.
- [28] M. E. Rule, A. R. Loback, D. V. Raman, L. N. Driscoll, C. D. Harvey, and T. O’Leary, „Stable task information from an unstable neural population,” *Elife*, vol. 9, Jul 2020.
- [29] J. I. Glaser, A. S. Benjamin, R. H. Chowdhury, M. G. Perich, L. E. Miller, and K. P. Kording, „Machine Learning for Neural Decoding,” *eNeuro*, vol. 7, no. 4, 2020. Publisher: Society for Neuroscience _eprint: <https://www.eneuro.org/content/7/4/ENEURO.0506-19.2020.full.pdf>.
- [30] C. Loriette, J. L. Amengual, and S. Ben Hamed, „Beyond the brain-computer interface: Decoding brain activity as a tool to understand neuronal mechanisms subtending cognition and behavior,” *Frontiers in Neuroscience*, vol. 16, 2022.
- [31] C. Bishop, *Pattern Recognition and Machine Learning*. Springer, 2006.
- [32] M. A. Wilson and B. L. McNaughton, „Dynamics of the hippocampal ensemble code for space,” *Science*, vol. 261, pp. 1055–1058, 1993.
- [33] 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*, vol. 18, pp. 7411–25, Sep 1998.
- [34] B. B. Ujfalussy and G. Orbán, „Sampling motion trajectories during hippocampal theta sequences,” *bioRxiv*, 2021.
- [35] F. Stefanini, L. Kushnir, J. C. Jimenez, J. H. Jennings, N. I. Woods, G. D. Stuber, M. A. Kheirbek, R. Hen, and S. Fusi, „A distributed neural code in the dentate gyrus and in ca1,” *Neuron*, vol. 107, pp. 703–716.e4, 08 2020.
- [36] T.-W. Chen, T. J. Wardill, Y. Sun, S. R. Pulver, S. L. Renninger, A. Baohan, E. R. Schreiter, R. A. Kerr, M. B. Orger, V. Jayaraman, L. L. Looger, K. Svoboda, and D. S. Kim, „Ultra-sensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity,” *Nature*, vol. 499, pp. 295–300, July 2013. Number: 7458 Publisher: Nature Publishing Group.

- [37] M. Pachitariu, C. Stringer, M. Dipoppa, S. Schröder, L. Rossi, H. Dalglish, M. Carandini, and K. Harris, „Suite2p: beyond 10,000 neurons with standard two-photon microscopy,” 07 2017.
- [38] N. L. Pettit, X. C. Yuan, and C. D. Harvey, „Hippocampal place codes are gated by behavioral engagement,” *Nature Neuroscience*, vol. 25, pp. 561–566, May 2022. Number: 5 Publisher: Nature Publishing Group.
- [39] I. Higgins, L. Matthey, A. Pal, C. Burgess, X. Glorot, M. Botvinick, S. Mohamed, and A. Lerchner, „beta-VAE: Learning basic visual concepts with a constrained variational framework,” 2017.
- [40] A. A. Alemi, B. Poole, I. Fischer, J. V. Dillon, R. A. Saurous, and K. Murphy, „Fixing a broken elbo,” 2018.
- [41] C. Cortes and V. Vapnik, „Support-vector networks,” vol. 20, no. 3, pp. 273–297.

9. 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 átadott!

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!

HuVetA
ELHELYEZÉSI MEGÁLLAPODÁS ÉS SZERZŐI JOGI NYILATKOZAT*

Név: Kelemen Atilla Botond

Elérhetőség (e-mail cím): ata.kelemen@gmail.com.....

A feltöltendő mű címe: Környezeti változók reprezentációjának kialakulása és tulajdonságai a hippokampuszban

A mű megjelenési adatai: 32 oldal

Az átadott fájlok száma: 1.....

Jelen megállapodás elfogadásával a szerző, illetve a szerzői jogok tulajdonosa nem kizárólagos jogot biztosít a HuVetA számára, hogy archiválja (a tartalom megváltoztatása nélkül, a megőrzés és a hozzáférhetőség biztosításának érdekében) és másolásvédelemmel PDF formára konvertálja és szolgáltatassa a fenti dokumentumot (beleértve annak kivonatát is).

Beleegyeznek, hogy a HuVetA egynél több (csak a HuVetA adminisztrátorai számára hozzáférhető) másolatot tároljon az Ön által átadott dokumentumból kizárólag biztonsági, visszaállítási és megőrzési célból.

Kijelenti, hogy az átadott dokumentum az Ön műve, és/vagy jogosult biztosítani a megállapodásban foglalt rendelkezéseket arra vonatkozóan. Kijelenti továbbá, hogy a mű eredeti és legjobb tudomása szerint nem sérti vele senki más szerzői jogát. Amennyiben a mű tartalmaz olyan anyagot, melyre nézve nem Ön birtokolja a szerzői jogokat, fel kell tüntetnie, hogy korlátlan engedélyt kapott a szerzői jog tulajdonosától arra, hogy engedélyezhesse a jelen megállapodásban szereplő jogokat, és a harmadik személy által birtokolt anyagrész mellett egyértelműen fel van tüntetve az eredeti szerző neve a művön belül.

A szerzői jogok tulajdonosa a hozzáférés körét az alábbiakban határozza meg (**egyetlen, a megfelelő négyzetben elhelyezett x jellel**):

- engedélyezi, hogy a HuVetA-ban -ban tárolt művek korlátlanul hozzáférhetővé váljanak a világhálón,
- az Állatorvostudományi Egyetem belső hálózatára (IP címekre) korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- a Könyvtárban található, dedikált elérést biztosító számítógépre korlátozza a feltöltött dokumentum(ok) elérését,
- csak a dokumentum bibliográfiai adatainak és tartalmi kivonatának feltöltéséhez járul hozzá (korlátlan hozzáféréssel),

Kérjük, **nyilatkozzon a négyzetben elhelyezett jellel a helyben használatról** is:



Engedélyezem a dokumentum(ok) nyomtatott változatának helyben olvasását a könyvtárban.

Amennyiben a feltöltés alapját olyan mű képezi, melyet valamely cég vagy szervezet támogatott illetve szponzorált, kijelenti, hogy jogosult egyetérteni jelen megállapodással a műre vonatkozóan.

A HuVetA üzemeltetői a szerző, illetve a jogokat gyakorló személyek és szervezetek irányában nem vállalnak semmilyen felelősséget annak jogi orvoslására, ha valamely felhasználó a HuVetA-ban engedéllyel elhelyezett anyaggal törvénytisztító módon visszaélne.

Budapest, 2023. év április hó 27. nap



aláírás
szerző/a szerzői jog tulajdonosa

A HuVetAMagyar Állatorvos-tudományi Archívum – Hungarian Veterinary Archive az Állatorvostudományi Egyetem Hutýra Ferenc Könyvtár, Levéltár és Múzeum által működtetett egyetemi és szakterületi online adattár, melynek célja, hogy a magyar állatorvos-tudomány és -történet dokumentumait, tudásvagyonát elektronikus formában összegyűjtse, rendszerezze, megőrizze, kereshetővé és hozzáférhetővé tegye, szolgáltatassa, a hatályos jogi szabályozások figyelembe vételével.

A HuVetA a korszerű informatikai lehetőségek felhasználásával biztosítja a könnyű, (internetes keresőgépekkel is működő) kereshetőséget és lehetőség szerint a teljes szöveg azonnali elérését. Célja ezek révén

- *a magyar állatorvos-tudomány hazai és nemzetközi ismertségének növelése;*
- *a magyar állatorvosok publikációira történő hivatkozások számának, és ezen keresztül a hazai állatorvosi folyóiratok impakt faktorának növelése;*
- *az Állatorvostudományi Egyetem és az együttműködő partnerek tudásvagyonának koncentrált megjelenítése révén az intézmények és a hazai állatorvos-tudomány tekintélyének és versenyképességének növelése;*
- *a szakmai kapcsolatok és együttműködés elősegítése,*
- *a nyílt hozzáférés támogatása.*



UJFALUSSY, BALÁZS B, PHD
Csoportvezető
Biológiai Számítások Kutatócsoport
Kísérleti Orvostudományi Kutatóintézet,
Szigony utca 43
1083 Budapest, Hungary

Tel.: +36 1 210-9400 / 290
e-mail: ujfalussy.balazs@koki.hu

Alulírott *Ujfalussy Balázs* igazolom, hogy

Kelemen Attila: Környezeti változók reprezentációjának kialakulása és tulajdonságai a hippocampusban

című diplomamunkát ismerem, azt beadásra és védésre alkalmasnak tartom.

Budapest, 2023. április 27.

Ujfalussy Balázs

a témavezető neve és aláírása

Alulírott, Dr. Berekméri Eszter, igazolom, hogy Kelemen Atilla Botond, Környezeti változók reprezentációjának kialakulása és tulajdonságai a hippokampuszban című diplomamunkát ismerem, azt beadásra és védésre alkalmasnak tartom.

Budapest, 2023. 04. 28.



.....
Dr. Berekméri Eszter

Ökológiai TanszékS