JAN KAMIŃSKI^{1,2}

¹*Cedars-Sinai Medical Center*

8700 Beverly Blvd, Los Angeles, CA 90048

²*Kalifornijski Instytutu Technologii (CALTECH)*

1200 E California Blvd, Pasadena, CA 91125

E-mail: JanKaminskiWork@gmail.com

SONDUJĄC UMYŚŁ: REJESTRACJA AKTYWNOŚCI POJEDYNCZYCH NEURONÓW U LUDZI

WSTĘP

Zrozumienie mechanizmów pracy ludzkiego mózgu jest jednym z najtrudniejszych zadań, przed którym stoi dzisiaj nauka. Naukowcy mierzą się z tym problemem wykorzystując różnego rodzaju techniki: poczynając od rejestracji wewnątrzkomórkowych, a na metodach obrazujących aktywność całego mózgu skończywszy. W badaniach prowadzonych na ludziach stosuje się głównie metody nieinwazyjne takie jak: elektroencefalogram (EEG), funkcjonalny czy strukturalny rezonans magnetyczny (odpowiednio fMRI, MRI, od ang. magnetic resonance imaging). Niestety, sondowania mózgu przy pomocy metod nieinwazyjnych ma duże ograniczenia. Na przykład najbardziej popularna technika neuroobrazowania, fMRI, ma niską rozdzielczość czasową i mierzy poziom natlenowania krwi, którego relacja do elektrycznej aktywności mózgu nie jest jasna (LOGOTHETIS 2008). Praca ludzkiego mózgu jest o wiele szybsza niż zmiany w przepływie krwi, dlatego wiele mechanizmów pozostaje dla tej metody nieuchwytnych. Z drugiej strony, EEG mimo dużej rozdzielczości czasowej, rejestruje zsumowany sygnał z tysięcy neuronów. Mimo postępującego rozwoju technik analitycznych mających na celu wskazanie, która część mózgu generuje sygnał odbierany z powierzchni głowy, nasze możliwości w tej dziedzinie są ciągle ograniczone. Z powodu niedoskonałości nieinwazyjnych metod badania mózgu stosowanych u ludzi, większość przełomowych odkryć dotyczących mechanizmów pracy mózgu zostało dokonanych

w badaniach na zwierzętach, gdzie możemy bezpośrednio badać aktywność neuronów.

Rejestracje aktywności pojedynczych neuronów u ludzi wykonuje się wyjątkowo rzadko; możemy tego dokonać tylko w przypadkach, gdy z potrzeby procedur klinicznych wszczepiamy elektrody do środka mózgu. Badania takie prowadzone są głównie w przypadku prób lokalizacji źródeł epileptycznych, kiedy leki i nieinwazyjne metody leczenia zawodzą, oraz podczas implantacji elektrod do głębokiej stymulacji mózgu, wykonywanych w celu leczenia chorób związanych z dysfunkcjami jąder podstawy (ang. basal ganglia). Fakt, że rejestracji pojedynczych neuronów możemy dokonać tylko w warunkach klinicznym niesie ze sobą pewne ograniczenia. Przede wszystkim rejestracji tych dokonujemy z mózgów, które wymagają leczenia, więc nie mamy pewności, czy obserwowane sygnały nie zawierają aktywności patologicznych. Dodatkowo, rejestracje te są ograniczone do kilku obszarów mózgu, które są ważne ze względów klinicznych, co w sposób istotny utrudnia możliwości badania działania całego ludzkiego mózgu. Jednak mimo tych trudności, badania aktywności pojedynczych neuronów u ludzi dają nam unikatowy wgląd w mechanizmy działania mózgu. Niniejszy artykuł ma na celu przybliżenie odkryć dokonanych przy użyciu tej metody.

Jednym z ważniejszych wydarzeń w historii badań aktywności pojedynczych neuronów u ludzi było skonstruowanie elektrody hybrydowej (Behnke-Fried electrode) (FRIED i współaut. 1997) (Ryc. 1), łączącej niskopo-

Ryc. 1. Elektroda Behnke-Frieda.

(a) Elektroda składa się z kontaktów klinicznych (duże srebrne walce) i mikroelektrod, których czubki wychodzą na końcu elektrody klinicznej. (b) Sygnał zarejestrowany przez mikroelektrodę. Iglice w sygnale to potencjały czynnościowe generowane przez komórki nerwowe.

rową elektrodę kliniczną, wykorzystywaną w celu lokalizacji źródła wyładowań epileptycznych, z mikroelektrodą umożliwiającą rejestrację wyładowań pojedynczych neuronów. Elektroda ta umożliwiła relatywnie proste połączenie testów klinicznych z badaniami podstawowych mechanizmów neuronalnych. Posługując się tą elektrodą zespół naukowców z Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles i Kalifornijskiego Instytutu Technologii w serii badań na przełomie XX i XXI w. zbadał odpowiedzi komórek nerwowych w strukturach przysłankowej części płata skroniowego (ang. medial temporal lobe, MTL), takich jak hipokamp, amygdala, zakręt przyhipokampalny czy kora śródmózgowia. Badania te doprowadziły do odkrycia specjalnej grupy komórek nazywanych komórkami pojęciowymi (ang. concept cells).

KOMÓRKA POJĘCIOWA

Układ wzrokowy ma budowę hierarchiczną, gdzie z każdym następnym poziomem, komórki nerwowe odpowiadają na coraz bardziej złożone bodźce wzrokowe. Komórki nerwowe w siatkówce i ciele kolankowatym bocznym wzgórza, dwóch pierwszych poziomów przetwarzania informacji wzrokowej, reagują na proste bodźce, takie jak punkty światła w określonej lokalizacji pola widzenia (HUBEL 1960). Wyżej w hierarchii leży pierwszorzędowa kora wzrokowa, która otrzymuje pobudzenie bezpośrednio z ciała kolankowatego bocznego. Tutaj neurony reagują na bardziej złożone bodźce: linie o różnej orientacji (HUBEL i WIESEL 1962). W czasach kiedy dokonywano tych odkryć przewidywano, że na wyższych poziomach układu wzorkowego neurony będą odpowiadać na bardzo złożone bodźce, takie jak kategorie obiektów (KONORSKI 1967) czy nawet na widok określonej osoby – teoria tak zwanej komórki babcinej (ang. grandmother cell) (GROSS 2002). Neurony, które mogłyby odpowiadać na tak złożone bodź-

ce został odkryte u ludzi dopiero w 1997 r. podczas procedury lokalizacji ogniska epilepsji przy użyciu wspomnianej wcześniej elektrody Behnke-Frieda. W badaniu tym analizowano reakcje neuronów w MTL na obrazy twarzy wyrażających różne emocje, np. radości (FRIED i współaut. 1997). W następnym eksperymencie sprawdzono odpowiedzi neuronów na obrazy z wielu różnych kategorii, takich jak przedmioty (młotek), zwierzęta, samochody czy twarze (KREIMAN i współaut. 2000). W eksperymentach tych zarejestrowano komórki, które odpowiadają na wszystkie obiekty z jednej kategorii, mimo że cechy tych obrazów były różne (kolor, kształt, itp). Przełomowego odkrycia dokonano w dwuczęściowym doświadczeniu (QUIAN QUIROGA i współaut. 2005). W pierwszej części osobom badanym pokazywano około 100 znajomych obrazów przedstawiających twarze, krajobrazy, przedmioty lub zwierzęta. W drugiej części wybierano różne wersje obrazków, które najbardziej pobudzały komórki w MTL podczas pierwszej części badania. Zamysł był taki, aby sprawdzić, czy neuron reaguje na zdjęcie danej osoby niezależnie od tego, jak jest ona przedstawiona. W badaniu tym odkryto w MTL sławną już komórkę „Jennifer Aniston”, czyli neuron, który odpowiadał prawie zawsze, kiedy przed badanym pojawiała się na zdjęciu ta aktorka, niezależnie od ujęcia, fryzury czy innych cech obrazu (oświetlenie, kolor, tło, itp). Komórki w obszarze MTL, których aktywność rejestrowano w tym doświadczeniu, odpowiadały również selektywnie na szkice czy karykatury przedstawianych obiektów, zwierząt czy osób. Pokazano na przykład, że neuron, który zwiększał swą aktywność w obecności zdjęć innej aktorki, Halle Berry, odpowiadał również na obraz, granej przez nią kobiety kota mimo tego, że kostium całkowicie ukrywał jej twarz. Cztery lata później, w następnym badaniu odkryto dodatkowo, że komórki te odpowiadają nie tylko na obrazy (QUIAN QUIROGA i współaut. 2009), ale również na wypowiedziane czy pisane słowa. Pokazano np. że neuron, który odpowiadał na obraz aktora grającego Luke’a Skywalkera, odpowiadał również na dźwięk wypowiadanego słowa „Luke Skywalker” czy też napisany na ekranie przed osobą badaną tekst „Luke Skywalker”. Badania te wykazały, że neurony w obszarze MTL nie odpowiadają na żadne cechy fizyczne bodźca, ale na jego znaczenie (koncept, pojęcie), stąd też nazywano je komórkami pojęciowymi. Badania wykazały, że struktury w MTL różnią się między sobą, jeżeli chodzi o cechy komórek pojęciowych. Pokazano, że w korze śródmózgowej około 70% selektywnych komórek

Ryc. 2. Przykładowa odpowiedź komórki pojęciowej.

Pierwszy wiersz przedstawia prezentowane obrazki. Drugi pokazuje średnią odpowiedź neuronu na dany obrazek. Trzeci wiersz pokazuje aktywność neuronu podczas poszczególnych prezentacji obrazka. Każda kreska przedstawia jeden potencjał czynnościowy. Ta komórka nerwowa odpowiada na postać Chewbacca z Gwiezdných Wojen oraz na zdjęcie małpy. Komórka ta nie reagowała natomiast na obrazek kota czy twarze znanych osób.

odpowiadało na dane pojęcie przedstawione za pomocą obrazu (niezależnie od cech fizycznych tego obrazu), natomiast 35% odpowiadało na pojęcie niezależnie od jego modalności (wzrok, słuch). W hipokampie liczby te były większe, odpowiednio 86 % i 38%. Ten wzrost zgodny jest z hierarchią struktur w MTL (kora wzrokowa → kora śródwęczowa → hipokamp), gdzie niższa w hierarchii kora śródwęczowa wysyła informacje do hipokampa (MORMANN i współaut. 2008, ISON i współaut. 2011). Również latencje odpowiedzi są zgodne z tą hierarchią; zaobserwowano, że komórki pojęciowe odpowiadają najszybciej w korze zakrętu przyhipokampalnego (245 ms), później w korze śródwęczowej (298 ms) i na końcu w hipokampie (311 ms) (MORMANN i współaut. 2008, QUIAN QUIROGA i współaut. 2009). W analizach przeprowadzonych na tych danych starano się również scharakteryzować odpowiedzi dwóch typów komórek: komórek piramidalnych i interneuronów hamujących. Z badań na zwierzętach wiemy, że neurony hamujące mają krótszy potencjał czynnościowy i średnio są bardziej aktywne niż komórki piramidalne (BARTHÓ i współaut. 2004). Używając tych cech podzielano rejestracje komórkowe z MTL u ludzi na te dwa typy i pokazano, że interneurony hamujące wykazują znacznie mniejszą selektywność na bodźce wzrokowe niż komórki piramidalne (ISON i współaut. 2011). Wyniki tych analiz są również zgodne z tym, co wiemy o odpowiedziach neuronów w pierwszorzędowej korze wzrokowej, gdzie komórki piramidalne są o wiele bardziej selektywne na prążki określonej orientacji niż interneurony hamujące (SOHYA i współaut. 2007).

KOMÓRKA GNOSTYCZNA I KOMÓRKA BABCINA

Odkrycie neuronów, które odpowiadają na abstrakcyjne idee odświeżyło dyskusję na temat istnienia komórki babcinej (GROSS 2002), czyli komórki nerwowej która miałaby odpowiadać tylko na twarz czyjejś babci, czyli podobnie jak komórki pojęciowe opisane w poprzednim rozdziale. Czy komórki pojęciowe mają takie same cechy jak hipotetyczna komórka babci, której istnienie przewidywano już w latach 60. XX w.? Wydaje się, że nie, ponieważ komórki pojęciowe odpowiadają na znaczenie więcej obiektów niż komórka babcine (Ryc. 2). Wcześniej napisałem, że „komórka Jennifer Aniston” odpowiadała prawie zawsze na obrazy tej aktorki. Dlaczego prawie zawsze? Ponieważ nie zwiększała ona swojej aktywności w sytuacji, kiedy aktorka na zdjęciu stała obok innego aktora, Brada Pitta. Dlaczego? Prawdopodobnie dlatego, że neuron ten tak naprawdę związany był z konceptem serialu „Friends”, w którym grała Jennifer Aniston, ale już nie Brad Pitt. Wskazywał na to fakt, że neuron ten odpowiadał też na zdjęcia innej aktorki grającej w serialu „Friends”, Lisy Kudrow. Podobnie było z neuronem Luka Skywalker, który reagował również na obrazy Yody (innej postaci z Gwiezdných Wojen przedstawionej jako mały zielony stworek), więc zakres odpowiedzi tej komórki był znaczenie szerszy niż pojęcie Luke Skywalkera i odpowiadał prawdopodobnie na kategorię rycerze Jedi albo nawet na koncept Gwiezdných Wojen.

Fakt, że badacze są w stanie znaleźć takie specyficzne odpowiedzi komórek pokazując jedynie około 100 różnych obrazków

przemawia dodatkowo za tym, że komórki pojęciowe odpowiadają na znacznie więcej obiektów niż komórki babcine. W jednej z analiz, w której użyto ponad 1400 zarejestrowanych komórek w MTL wykazano, że zakładając, iż przeciętny człowiek rozpoznaje od 10.000 do 30.000 różnych pojęć (BIEDERMAN 1987), pojedyncza komórka pojęciowa powinna odpowiadać na około 50-150 różnych reprezentacji (WAYDO i współaut. 2006). Dlatego odpowiedzi komórek pojęciowych znacznie bardziej przypominają inne proponowane komórki, komórki gnostyczne. W 1967 r. polski neurofizjolog Jerzy Konorski zaproponował istnienie komórek gnostycznych (KONORSKI 1967). Nazwa tych komórek pochodziła z łacińskiego słowa *gnosis*, czyli wiedza. Neurony te miałyby odpowiadać na całe kategorie obiektów, np. na obrazki rąk, a więc ich odpowiedzi byłyby zbliżone do odpowiedzi komórek pojęciowych i bardzo bliskie cechom komórek w MTL, które odpowiadają właśnie na kategorie bodźców (KREIMAN i współaut. 2000).

Jednak komórki pojęciowe i komórki odpowiadające na określone kategorie bodźców pełnią prawdopodobnie inne funkcje niż postulowanie komórek gnostycznych czy komórek babcine, które miałyby uczestniczyć w procesie widzenia i rozpoznawania obiektów. Badania osób z lezjami rejonów MTL (SCOVILLE i MILNER 1957, MILNER i współaut. 1968, SQUIRE i współaut. 2004), gdzie znajdują się te neurony pokazały, że osoby te nie wykazują żadnych deficytów w widzeniu czy rozpoznaniu obiektów. Okazuje się natomiast, że mają one ogromne problemy w tworzeniu nowych wspomnień.

PAMIĘĆ DŁUGOTRWAŁA

Z badań nad przyśrodkową korą skroniową wiemy, że jest to rejon niezbędny w procesie tworzenia nowych wspomnień. Osoby z uszkodzeniami tych obszarów cierpią na amnezję następczą, czyli nie są w stanie zapamiętywać nowych informacji (SCOVILLE i MILNER 1957, MILNER i współaut. 1968, SQUIRE i współaut. 2004). Dlatego postuluje się, że główną funkcją komórek pojęciowych jest udział w tworzeniu nowych wspomnień. Faktycznie, nasze wspomnienia zbudowane są bardziej z pojęć niż z dokładnych odwzorowań przeszłości. Na przykład, bardzo trudno byłoby odtworzyć z pamięci dokładnie tekst tego artykułu słowo po słowie, natomiast stosunkowo łatwo jest mówić o koncepcjach przedstawionych w tym artykule. Teoria ta została niedawno wsparta przez ciekawe badania, w których po „znalezieniu” komórek pojęciowych proszono osoby badane, aby zapamiętywały obrazy zawierające

obiekty, na które odpowiadały te neurony połączone z dodatkowymi obrazami (ISON i współaut. 2015). Na przykład, po wielokrotnej prezentacji postaci Jennifer Aniston na tle wieży Eiffla, neuron, który odpowiadał tylko na obrazy aktorki zaczął również odpowiadać na obrazy wieży Eiffla.

Badania nad pamięcią długotrwałą, wykorzystujące technikę rejestracji pojedynczych neuronów u ludzi, nie ograniczają się tylko do badań komórek pojęciowych. Inna grupa badaczy wykazała również, że komórki w amygdali i hipokampie rozpoznają, które obrazy osoba widziała już wcześniej, a które są pokazywane po raz pierwszy (RUTISHAUSER i współaut. 2006, 2008, 2010). Według autorów komórki te pełnią ważną rolę w procesie zapamiętywania, ponieważ informują mózg o tym, które obrazy są nowe i należy je zapamiętać. W tych badaniach osoby oglądały serię nowych obrazków i po krótkiej przerwie (10-30 minut) oglądały następną serię obrazków, w której połowa była wyświetlona podczas pierwszej części, a połowa była nowa. Podczas tej drugiej części, zadaniem osób badanych było zadecydowanie, które obrazki są nowe, a które nie. Badania wykazały, że w amygdali i w hipokampie istnieją dwie populacje neuronów: jedna, która zwiększała aktywność podczas oglądania znanych obrazków, i druga, która zwiększała swoją aktywność przy prezentacji nowych bodźców (RUTISHAUSER i współaut. 2006, 2008, 2010) (Ryc. 3). Neurony te, w przeciwieństwie do komórek pojęciowych, „nie dbały” o to, jakie obrazy były wyświetlane, a jedynie różnicowały

Ryc. 3. Przykładowa odpowiedź komórki reagującej na nowy obrazek.

(a) Panel przedstawia średnią odpowiedź neuronu na dany obrazek. (b) Panel pokazuje aktywność podczas poszczególnych prezentacjach obrazka. Każda kreska przedstawia jeden potencjał czynnościowy. Komórka zwiększa aktywność podczas prezentacji obrazka wtedy, gdy osoba widzi dany obrazek pierwszy raz.

wały, czy osoba widzi dany obraz po raz pierwszy, czy nie. Różnice te można było zaobserwować po 10 minutach od zakończenia pierwszej części badania, a także po 24 godzinach (w jednym z wariantów druga część badania przeprowadzana była następnego dnia). W innej wersji badania uczestnicy mieli za zadanie nie tylko zapamiętać dany obrazek, ale również jego przestrzenną lokalizację (RUTISHAUSER i współaut. 2008). Wyniki tego doświadczenia wykazały, że populacja neuronów, która zwiększała swoją aktywność podczas oglądania znajomych obrazów odpowiadała najsilniej wtedy, kiedy uczestnicy byli w stanie rozpoznać obrazek i wskazać jego poprzednią lokalizację. Pokazało to, że odpowiedzi tych komórek cechuje gradient kodujący siłę wspomnień.

Używając trochę innej metodologii pokazano również, że neurony, które odpowiadają silniej na nowe albo znane obrazki, występują również w jednym z jąder dopaminergicznych, istocie czarnej. W tym badaniu do rejestracji odpowiedzi pojedynczych neuronów wykorzystano pacjentów przechodzących procedurę wszczepiania elektrody do głębokiej stymulacji mózgu w celu łagodzenia symptomów choroby Parkinsona. Podczas takiej procedury neurochirurdzy często używają mikroelektrod do rejestracji potencjałów czynnościowych generowanych przez komórki, aby zlokalizować miejsce w mózgu planowane do wszczepienia elektrody. Osoby przechodzące tę procedurę są wybudzane w trakcie operacji, aby sprawdzić czy głęboka stymulacja mózgu działa efektywnie i nie powoduje skutków ubocznych. Pozwala to badaczom przez krótki okres rejestrować aktywność neuronów w strukturze, która leży na drodze elektrody do głębokiej stymulacji, wprowadzanej do mózgu. Dzięki temu, udało nam się zarejestrować aktywność neuronów w istocie czarnej w czasie, gdy uczestnicy badania oglądali serię obrazków (KAMIŃSKI i współaut. 2018). Niektóre z obrazków powtarzały się, a uczestnicy badania mieli za zadanie stwierdzić, które z nich widzą po raz pierwszy, a które widzieli już uprzednio. Okazało się, że również w istocie czarnej mózgu istnieje populacja neuronów, która odpowiada różnie, w zależności od tego, czy obrazek jest nowy czy też nie. Istota czarna składa się z dwóch rodzajów komórek: dopaminergicznych i hamujących - GABAergicznych. Badania na zwierzętach pokazały, że komórki dopaminergiczne mają istotnie dłuższe potencjały czynnościowe, niż komórki hamujące (STAUFFER i współaut. 2016). Podczas analizy odpowiedzi komórek w istocie czarnej wykazaliśmy, że większość neuronów, które charakteryzowały się selektywnością na no-

wość lub znajomość obrazka, miała długie potencjały czynnościowe, a więc prawdopodobnie były neuronami dopaminergicznymi. Dopamina jest jednym z podstawowych neuromodulatorów w mózgu i pełni kluczową rolę w procesie zapamiętywania (LISMAN i GRACE 2005, LISMAN i współaut. 2011). Jedną z teorii pamięci postuluje, że hipokamp, zwoje podstawy i kora przedczołowa stanowią oś struktur uczestniczącą w procesie zapamiętywania (LISMAN i GRACE 2005, LISMAN i współaut. 2011). Zgodnie z tą teorią, informacja z korowych obszarów zmysłowych przekazywana jest do hipokampa, którego zadaniem jest rozpoznawanie, czy dany obiekt jest nowy czy też nie. Informacja ta, jest następnie przekazywana do zwojów podstawy, w których następuje jej wzmacnianie lub osłabianie, w zależności od poziomu motywacji i uwagi modulowanych przez korę przedczołową. Ta zintegrowana informacja przekazywana jest następnie do istoty czarnej i do pola brzusznej nakrywki, w których wydzielana jest dopamina modulująca aktywność hipokampa, działając w roli sprzężenia zwrotnego wzmacniającego proces zapamiętywania. Zgodnie z tą teorią, komórki reagujące na nowość lub znajomość bodźca powinny być aktywowane najpierw w hipokampie, a następnie w jądrach dopaminergicznych. Analiza latencji w obu tych obszarach wykazała, że komórki w istocie czarnej odpowiadają znacząco później (527 ms) niż komórki w MTL (311 ms). Dodatkowo pokazaliśmy, że gdy aktywność neuronów w istocie czarnej skorelowana była z fazą oscylacji theta (3-7 Hz) rejestrowanych w korze przedczołowej, badana osoba znacznie lepiej zapamiętywała przedstawiane jej obrazki. Wyniki tego doświadczenia udowodniły, że komunikacja między korą przedczołową a zwojami podstawy jest faktycznie istotna dla procesów zapamiętywania i że niskoczęstotliwościowe oscylacje theta mogą służyć jako mechanizm tej komunikacji. Istotną rolę oscylacji o częstotliwości theta w procesie zapamiętywania pokazano również na przykładzie komórek w MTL (RUTISHAUSER i współaut. 2010). Podobnie, jak dla komórek w istocie czarnej analiza wykazała, że korelacja wyładowań komórek z fazą oscylacji theta (ale rejestrowanych lokalnie) zwiększa prawdopodobieństwo zapamiętania przedstawianego w tym czasie obrazka. Podsumowując, badania te wskazują, że oś hipokamp-zwoje podstawy-kora przedczołowa pełni istotną rolę w procesie zapamiętywania u ludzi. Dodatkowo wydaje się, że oscylacje o częstotliwości theta mogą służyć jako kanał komunikacji między tymi strukturami.

PAMIĘĆ OPERACYJNA

Pamięć operacyjna umożliwia nam przechowywanie i manipulowanie małą ilością informacji w umyśle. Jest ona jedną z podstawowych funkcji umysłu, która pozwala na rozumowanie, planowanie i podejmowanie decyzji, a nawet jest uważana za predyktor inteligencji. Informacje w pamięci operacyjnej są łatwo dostępne, a od lat 70. XX w. postulowano, że są one przechowywane dzięki, tak zwanej „utrzymującej się” aktywności neuronalnej (ang. *persistent activity*) (patrz KAMIŃSKI i RUTISHAUSER 2019). Hipoteza ta zakłada, że informacje w pamięci operacyjnej kodowane są przez zwiększoną aktywność grupy komórek selektywnie pobudzonych przez określony bodziec. Komórki te wykazują stabilny wzrost aktywności podczas całego czasu przechowywania informacji w pamięci operacyjnej. Dla porównania, inna teoria o dynamicznej aktywności neuronów (ang. *dynamic activity*) postuluje, że podczas utrzymywania informacji neurony przekazują sobie ciągle pobudzenie w taki sposób, że w różnych okresach różne neurony kodują tę samą informację (KAMIŃSKI i RUTISHAUSER 2019). Od lat 70. XX w. hipoteza o utrzymującej się aktywności neuronalnej została wsparta przez dziesiątki badań na zwierzętach, ale nie wiadomo było, czy podobny mechanizm jest wykorzystywany również w ludzkim mózgu. Udało się nam to niedawno udowodnić, dzięki opisanej wcześniej metodzie rejestracji naukowych

podczas procedury monitorowania epilepsji (KAMIŃSKI i współaut. 2017). Podobnie jak w pracach nad komórkami pojęciowymi, badanie składało się z dwóch części. W pierwszej sprawdzano, czy neurony u danej osoby odpowiadają selektywnie na któryś z kilkudziesięciu prezentowanych obrazków. Następnie, do zadania testującego pamięć operacyjną wybierano pięć obrazków, których prezentacja wywoływała najbardziej selektywne odpowiedzi komórek nerwowych. Badane osoby widziały od jednego do trzech obrazków na początku próby i miały je przetrzymać w pamięci przez około trzy sekundy. Po tym czasie następowała prezentacja obrazka testowego. Zadaniem uczestnika badania było oszacowanie, czy obrazek testowy był prezentowany na początku próby czy nie. Badanie to pokazało, że neurony w MTL, które odpowiadały na dany obrazek podczas prezentacji utrzymywały zwiększoną aktywność także wtedy, kiedy osoba utrzymywała ten obrazek w pamięci (Ryc. 4). Pokazano, że na podstawie tej aktywności można przewidzieć, czy dana próba zakończy się prawidłową odpowiedzią czy nie. Dodatkowo, używając uczenia maszynowego wykazano, że na poziomie pojedynczej próby, używając selektywnych neuronów można było „odczytać” co dana osoba przetrzymywała w pamięci w określonej chwili.

W przeprowadzonym eksperymencie rejestrowaliśmy nie tylko neurony w MTL, ale również w obszarach przyśrodkowych płatów przedczołowych. Niektóre komórki w tych

Ryc. 4. Przykładowa odpowiedź komórki z charakterystyczną, utrzymującą się aktywnością neuronalną.

Podczas prezentacji obrazka, na który komórka selektywnie reaguje można zaobserwować wzrost aktywności utrzymującej się po zakończeniu prezentacji, podczas przechowywania informacji w pamięci.

obszarach reagowały zawsze, kiedy osoba badana utrzymywała informację w pamięci, a inne, kiedy pokazywany był bodziec testowy. Jaka była rola tych neuronów? Z innych badań wiedzieliśmy, że przyszłokowe płaty przedczołowe związane są z utrzymywaniem struktury zadania i zawiadują jego wykonaniem (DOSENBACH i współaut. 2006). W badaniach nad pamięcią operacyjną uczestnik badania musi bowiem nie tylko zapamiętać jakie bodźce były pokazane podczas danej próby, ale również wiedzieć, jaka jest struktura zadania i dostosowywać zachowanie do tej struktury (np. odpowiadać po wyświetleniu bodźca testowego a nie w czasie utrzymywania informacji w pamięci). Dlatego mózg potrzebuje mechanizmu identyfikującego etap zadania, na którym się znajduje. Wydaje się, że komórki w obszarach przyszłokowych płatów przedczołowych, które odpowiadają tylko podczas określonych części zadania, mogą pełnić taką funkcję.

W omawianym badaniu (KAMIŃSKI i współaut. 2017) nie tylko analizowaliśmy odpowiedzi pojedynczych komórek, ale również aktywność całej populacji neuronów jednocześnie. Ta analiza populacyjna wykazała, że podczas utrzymywania informacji w pamięci, aktywność populacji neuronów przybiera różne wzorce dla różnych utrzymywanych w pamięci obrazów. Możemy myśleć o tych wzorcach jako o miejscach w wielowymiarowej przestrzeni (każdy neuron tworzy jeden wymiar), w którym skupia się aktywność populacji podczas utrzymywania konkretnej informacji. Takie miejsca nazywane są również atraktorami. Analiza wykazała, że im dalej od centrum takiego atraktora była aktywność populacyjna w danej próbie, tym większa szansa, że osoba badana będzie odpowiadać z długą latencją, albo że podejmie nieprawidłową decyzję.

PODSUMOWANIE

Dzięki technice rejestracji pojedynczych neuronów u ludzi zarejestrowano wiele rodzajów selektywnych neuronów, np. komórki miejsca (EKSTROM i współaut. 2003) czy komórki siatkowe (ang. grid cells) (JACOBS i współaut. 2013). Badania te nie tylko potwierdziły istnienie mechanizmów obserwowanych uprzednio w eksperymentach na zwierzętach, ale odkryły też nowe, specyficzne mechanizmy neuronalne. Na przykład, komórki pojęciowe zostały dotychczas zaobserwowane tylko u ludzi, a badanie dotyczące pamięci operacyjnej przeprowadzone przez naszą grupę (KAMIŃSKI i współaut. 2017) jest pierwszym, w którym wykazano utrzymującą się aktywność neuronalną podczas zapamiętywania trzech obiektów jednocześnie.

Wiadomo obecnie, że architektura naszych mózgów jest bardziej skomplikowana niż organizacja mózgów zwierząt. Wiemy również, że parametry pojedynczych neuronów ludzi i zwierząt są różne (np. ludzkie neurony zawierają mniejszą liczbę kanałów jonowych) (BEAULIEU-LAROCHE i współaut. 2018). Różnice te przekładają się na zachowania społeczne i inteligencję; np. zwierzęta uczestniczące w badaniach często muszą być trenowane przez wiele miesięcy, podczas gdy ludzie są w stanie wykonać dane zadanie po krótkiej instrukcji. Wszystkie te odkrycia ostatnich lat wskazują, że dla dokładnego poznania neuronalnych mechanizmów leżących u podstaw działania umysłu człowieka nie wystarczą badania na modelach zwierzęcych. Konieczna jest rejestracja aktywności pojedynczych neuronów ludzkiego mózgu.

Streszczenie

Dzięki zastosowaniu metody rejestracji aktywności pojedynczych komórek u zwierząt dokonano najbardziej przełomowych odkryć w dziedzinie neuronauki. Mimo wielu ograniczeń, metoda ta jest coraz częściej stosowana również w badaniach na ludziach w celu zrozumienia neuronalnych mechanizmów leżących u podstaw różnych funkcji poznawczych. W niniejszym artykule przedstawiam badania, w których odkryto komórkę pojęciową – neuron pobudzany tylko przez abstrakcyjne pojęcia. Opisuję również badania, w których odkryto komórki ważne dla tworzenia się nowych wspomnień, które w różny sposób reagują na bodziec prezentowany po raz pierwszy, czy na bodziec znany. Na koniec omawiam mechanizmy, które leżą u podłoża zdolności do utrzymywania informacji w aktywnej formie, czyli w pamięci operacyjnej. Liczba badań stosujących metodę rejestracji aktywności pojedynczych neuronów u ludzi jest wciąż niewielka. Pomimo tego, unikatowe możliwości bezpośredniej rejestracji odpowiedzi pojedynczych neuronów, mają duży wpływ na zrozumienie mechanizmów pracy ludzkiego mózgu.

LITERATURA

- BARTHÓ P., HIRASE H., MONCONDUIT L., ZUGARO M., HARRIS K. D., BUZSAKI G., 2004. *Characterization of neocortical principal cells and interneurons by network interactions and extracellular features*. J. Neurophysiol. 92, 600-608.
- BEAULIEU-LAROCHE L., TOLOZA E. H. S., VAN DER GOES M. S., LAFOURCADE M., BARNAGIAN D., WILLIAMS Z. M., HARNETT M. T., 2018. *Enhanced dendritic compartmentalization in human cortical neurons*. Cell 175, 643-651.e14.
- BIEDERMAN I., 1987. *Recognition-by-components: a theory of human image understanding*. Psychol. Rev. 94, 115-147.
- DOSENBACH N. U. F., VISSCHER K. M., PALMER E. D., MIEZIN F. M., WENGER K. K., KANG H. C., PETERSEN S. E., 2006. *A core system for the implementation of task sets*. Neuron 50, 799-812.
- EKSTROM A. D., KAHANA M. J., CAPLAN J. B., FIELDS T. A., ISHAM E. A., NEWMAN E. L., FRIED I., 2003. *Cellular networks underlying*

- human spatial navigation. *Nature* 425, 184-187.
- FRIED I., MACDONALD K. A., WILSON C. L., 1997. Single neuron activity in human hippocampus and amygdala during recognition of faces and objects. *Neuron* 18, 753-765.
- GROSS C. G., 2002. Genealogy of the "grandmother cell". *Neuroscientist* 8, 512-518.
- HUBEL D. H., 1960. Single unit activity in lateral geniculate body and optic tract of unrestrained cats. *J. Physiol.* 150, 91-104.
- HUBEL D., WIESEL T., 1962. Receptive fields, binocular interaction and functional architecture in the cat's visual cortex. *J. Physiol.* 160, 106-154.
- ISON M. J., MORMANN F., CERF M., KOCH C., FRIED I., QUIROGA R. Q., 2011. Selectivity of pyramidal cells and interneurons in the human medial temporal lobe. *J. Neurophysiol.* 106, 1713-1721.
- ISON M. J., QUIAN QUIROGA R., FRIED I., 2015. Rapid encoding of new memories by individual neurons in the human brain. *Neuron* 87, 220-230.
- JACOBS J., WEIDEMANN C. T., MILLER J. F., SOLWAY A., BURKE J. F., WEI X. X., KAHANA M. J., 2013. Direct recordings of grid-like neuronal activity in human spatial navigation. *Nat. Neurosci.* 16, 1188-1190.
- KAMIŃSKI J., RUTISHAUSER U., 2019. Between persistently active and activity-silent frameworks: novel vistas on the cellular basis of working memory. *Ann. NY. Acad. Sci.*, doi.org/10.1111/nyas.14213.
- KAMIŃSKI J., SULLIVAN S., CHUNG J. M., ROSS I. B., MAMELAK A. N., RUTISHAUSER U., 2017. Persistently active neurons in human medial frontal and medial temporal lobe support working memory. *Nat. Neurosci.* 20, 590-601.
- KAMIŃSKI J., MAMELAK A. N., BIRCH K., MOSHER C. P., TAGLIATI M., RUTISHAUSER U., 2018. Novelty-Sensitive dopaminergic neurons in the human substantia nigra predict success of declarative memory formation. *Curr. Biol.* 28, 1333-1343.e4.
- KONORSKI J., 1967. *Integrative activity of the brain; an interdisciplinary approach*. Chicago: University of Chicago.
- KREIMAN G., KOCH C., FRIED I., 2000. Category-specific visual responses of single neurons in the human medial temporal lobe. *Nat. Neurosci.* 3, 946-953.
- LISMAN J. E., GRACE A. A., 2005. The hippocampal-VTA loop: Controlling the entry of information into long-term memory. *Neuron* 46, 703-713.
- LISMAN J., GRACE A. A., DUZEL E., 2011. A neo-Hebbian framework for episodic memory; role of dopamine-dependent late LTP. *Trends Neurosci.* 34, 536-547.
- LOGOTHETIS N. K., 2008. What we can do and what we cannot do with fMRI. *Nature* 453, 869-878.
- MILNER B., CORKIN S., TEUBER H.-L., 1968. Further analysis of the hippocampal amnesic syndrome: 14-year follow-up study of H.M. *Neuropsychologia* 6, 215-234.
- MORMANN F., KORNBLITH S., QUIROGA R. Q., KRASKOV A., CERF M., FRIED I., KOCH C., 2008. Latency and selectivity of single neurons indicate hierarchical processing in the human medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 28, 8865-8872.
- QUIAN QUIROGA R., REDDY L., KREIMAN G., KOCH C., FRIED I., 2005. Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature* 435, 1102-1107.
- QUIAN QUIROGA R., KRASKOV A., KOCH C., FRIED I., 2009. Explicit encoding of multimodal percepts by single neurons in the human brain. *Curr. Biol.* 19, 1308-1313.
- RUTISHAUSER U., MAMELAK A. N., SCHUMAN E. M., 2006. Single-trial learning of novel stimuli by individual neurons of the human hippocampus-amygdala complex. *Neuron* 49, 805-813.
- RUTISHAUSER U., SCHUMAN E. M., MAMELAK A. N., 2008. Activity of human hippocampal and amygdala neurons during retrieval of declarative memories. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 105, 329-334.
- RUTISHAUSER U., ROSS I. B., MAMELAK A. N., SCHUMAN E. M., 2010. Human memory strength is predicted by theta-frequency phase-locking of single neurons. *Nature* 464, 903-907.
- SCOVILLE W. B., MILNER B., 1957. Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 20, 11-21.
- SOHYA K., KAMEYAMA K., YANAGAWA Y., OBATA K., TSUMOTO T., 2007. GABAergic neurons are less selective to stimulus orientation than excitatory neurons in layer II/III of visual cortex, as revealed by in vivo functional Ca²⁺ imaging in transgenic mice. *J. Neurosci.* 27, 2145-2149.
- SQUIRE L. R., STARK C. E. L., CLARK R. E., 2004. The medial temporal lobe. *Ann. Rev. Neurosci.* 27, 279-306.
- STAUFFER W. R., LAK A., YANG A., BOREL M., PAULSEN O., BOYDEN E. S., SCHULTZ W., 2016. Dopamine neuron-specific optogenetic stimulation in Rhesus macaques. *Cell* 166, 1564-1571.e6.
- WAYDO S., KRASKOV A., QUIAN QUIROGA R., FRIED I., KOCH C., 2006. Sparse representation in the human medial temporal lobe. *J. Neurosci.* 26, 10232-10234.

KOSMOS Vol. 69, 1, 81–89, 2020

JAN KAMIŃSKI^{1,2}

¹*Cedars-Sinai Medical Center, 8700 Beverly Blvd, Los Angeles, CA 90048, ²California Institute of Technology (CALTECH), 1200 E California Blvd, Pasadena, CA 91125, E-mail: JanKaminskiWork@gmail.com*

PROBING THE MIND – SINGLE-NEURON STUDIES IN HUMANS

Summary

Single-neuron recordings in animals brought the most important discoveries in neuroscience. Despite the methodological and ethical issues, the use of this method in humans is increasing every year. In this article I describe research exploring neuronal mechanisms of human cognition. Firstly, I describe concept cells – neurons which respond only to high level abstract concepts. Next, I write about neurons important for encoding information to long-term memory which respond to stimulus novelty. Lastly, I describe neuronal mechanisms for maintaining information in working memory. The number of research utilizing single-neuron recording in humans is still small, nevertheless because of unique information gained in these experiments they bring important discoveries about neuronal basis of human cognition.

Key words: humans, concept cell, intracranial recordings, long term-memory, single-neuron recordings, working memory