

Analiza funkcji predykcyjnych komórek miejsca w świetle współczesnych badań

Abstrakt

Komórki miejsca w hipokampie odgrywają kluczową rolę w kodowaniu informacji przestrzennej, umożliwiając organizmowi nawigację w otoczeniu. Tradycyjnie przypisywano im funkcję tworzenia i przechowywania map kognitywnych, a także udział w konsolidacji pamięci epizodycznej. W ostatnich latach pojawiły się jednak dowody sugerujące, że ich funkcje są znacznie bogatsze i obejmują przewidywanie przyszłych stanów środowiska oraz planowanie ruchu. W artykule przeanalizowane zostały badania z ostatnich kilkunastu lat dotyczące mechanizmów aktywności SWR (*sharp-wave ripples*) i powtórki hipokampowej, które wskazują, że komórki miejsca nie tylko przechowują informacje o przeszłych trajektoriach, ale również antycypują przyszłe ścieżki ruchu. Zaprezentowano dowody pochodzące z badań nad gryzoniami, które wskazują na występowanie aktywacji sekwencji neuronalnych związanych z przyszłymi eksploracjami jeszcze przed ich realizacją. Badania neurofizjologiczne zostały uzupełnione o wyniki kluczowych badań w zakresie modelowania matematycznego. Wnioski te mają istotne konsekwencje dla rozumienia roli hipokampu w planowaniu, uczeniu się i podejmowaniu decyzji. Stawiana jest sugestia, że przyszłe badania powinny skupić się na modelowaniu pracy hipokampu z użyciem najnowszych teorii z zakresu neurobiologii obliczeniowej.

Słowa kluczowe: komórki miejsca, hipokamp, nawigacja przestrzenna, przewidywanie, planowanie, powtórka hipokampowa, SWR

Abstract

Place cells in the hippocampus play a key role in encoding spatial information, enabling the body to navigate the environment. Traditionally, they have been credited with the function of creating and storing cognitive maps, as well as participating in the consolidation of episodic memory. In recent years, however, evidence has emerged suggesting that their functions are much richer and include predicting future environmental states and planning movement. This paper examines research from the past several years on the mechanisms of SWR (*sharp-wave ripples*) activity and hippocampal replay, which indicate that place cells not only store information about past trajectories, but also anticipate future movement pathways. Evidence from rodent studies was presented that indicate the occurrence of activation of neuronal sequences associated with future explorations even before their execution. Neurophysiological studies have been complemented by the results of key mathematical modeling studies. The findings have important implications for understanding the role of the hippocampus in planning, learning and decision-making. A suggestion is made that future research should focus on modeling the workings of the hippocampus using the latest theories in computational neuroscience.

Keywords: place cells, hippocampus, spatial navigation, prediction, planning, hippocampal replay, SWR

Wstęp

Komórki miejsca odgrywają kluczową rolę w naszym rozumieniu zdolności do nawigacji przestrzennej, lecz ich dokładne funkcje nadal są odkrywane. Główne wnioski sformułowane w pierwszych latach po ich odkryciu, na początku lat 70. XX w. przez Johna O'Keefe'a i innych, do dziś pozostają aktualne – są to neurony piramidalne, obecne najliczniej w obszarach C1 i C3 hipokampu, które wykazują selektywną aktywność, gdy zwierzę (w tym wypadku przeważnie szczur) znajduje się w konkretnym miejscu danego otoczenia, a ich główną funkcją jest konstruowanie tzw. map kognitywnych.¹ W kolejnych dekadach odnajdowano coraz to nowe komórki o komplementarnych funkcjach, takie jak komórki graniczne, komórki orientacji głowy czy komórki czasowe. Odnajdywane były nowe właściwości "map miejsca" (*place maps*, *place fields*) oraz odkrywano, jak zmieniają się one wraz ze zmianą warunków eksperymentalnych, czy też w odpowiedzi na interwencje farmakologiczne i leżje. Funkcje komórek miejsca wiązano z kodowaniem, konsolidacją a następnie z przywoływaniem wspomnień epizodycznych związanych z przemieszczaniem się, co do dziś jest

¹ John O'Keefe, „A Review of the Hippocampal Place Cells”, *Progress in Neurobiology* 13, nr 4 (styczeń 1979): 419–39, [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(79\)90005-4](https://doi.org/10.1016/0301-0082(79)90005-4).

poglądem dominującym.² Nie jest to pogląd fałszywy, ale w świetle pewnych badań wymaga uzupełnienia. W ciągu ostatnich kilkunastu lat ukazały się badania, które sugerują dużo bogatszy zestaw funkcji komórek miejsca, z których za najciekawsze uważam te związane z przewidywaniem i planowaniem. Postaram się wykazać, że przewidywanie przyszłości wyłania się jako jedno z kluczowych zadań realizowanych przez komórki miejsca i naszkicuję, które programy badawcze poświęcone tej tematyce wydają się obecnie – w mojej ocenie – najbardziej obiecujące.

Neuroanatomia hipokampu

Hipokamp jest kluczową strukturą mózgu biorącą udział w przetwarzaniu informacji przestrzennej, zawierającą obszary dedykowane tej funkcji. Jest on bilateralną strukturą obecną w głębi płatów skroniowych kory mózgowej większości kręgowców (w tym człowieka), będącą częścią układu limbicznego. Strukturami sąsiadującymi są m.in. zakręt przyhipokampowy, ząbek zębany, jądro migdałowe oraz – istotna w kontekście przetwarzania informacji przestrzennej – kora śródwęchowa. Sam hipokamp (czasem określany *hipokampem właściwym*, by wyróżnić tę strukturę z szerszej formacji hipokampu) dzieli się na kilka obszarów: CA1, CA2, CA3 i CA4. Za najistotniejsze dla przetwarzania informacji przestrzennej uważa się obecnie CA1, CA3 (zawierające największą liczbę komórek miejsca) oraz fragmenty kory śródwęchowej, gdzie ulokowane są tzw. komórki siatkowe. Połączenia eferentne kory śródwęchowej przebiegają przez zakręt zębany i łączą się z komórkami miejsca w obszarach CA1 i CA3. Połączenia eferentne hipokampu przebiegają przez podkłądkę i łączą się z różnymi obszarami mózgu, zarówno z korą mózgową jak i ze strukturami podkorowymi, takimi jak wzgórze. W badaniach behawioralno-neurologicznych z wykorzystaniem zadań wymagających nawigacji przestrzennej najlepiej zbadany jest hipokamp szczura i na podstawie przykładu szczura wyciąga się większość wniosków na temat jego funkcji w przetwarzaniu informacji przestrzennej.

Ta praca nie jest poświęcona bezpośrednio problematyce komórek siatkowych, ale przy okazji omawiania komórek miejsca błędem byłoby o nich nie wspomnieć. Przypuśćmy, że mamy do czynienia ze szczurem, któremu wszczepiono elektrody zbierające potencjały czynnościowe z pojedynczych komórek w korze śródwęchowej i który ma swobodę poruszania się po kwadratowym wybiegu o wymiarach $1\text{ m} \times 1\text{ m}$. Komórki siatkowe w standardowych warunkach wykazują aktywność, którą po pewnym czasie pomiaru częstotliwości wyzwalania potencjałów czynnościowych ułożyć można w mapę przestrzenną o wymiarach identycznych do wymiarów wybiegu. W rezultacie powstaje mapa gęstości aktywacji, która ma kształt periodycznej sieci trójkątnej, w węzłach której znajdują się obszary o najwyższej częstotliwości aktywacji danej komórki. Takich map jest prawdopodobnie tak wiele, jak wiele jest komórek siatkowych, a każda z nich charakteryzuje się innym odstępem między węzłami. Kształt mapy może ulec korekcie na skutek ruchu albo przeniesienia zwierzęcia na inny wybieg, ale przyjmuje się, że mają one charakter ustalony. Jedynie poprzez plastyczne połączenia z hipokampem mogą one wchodzić w rozmaite kombinacje, pobudzając komórki miejsca w sposób zależny od kontekstu.^{3,4}

² May-Britt Moser, David C. Rowland, i Edvard I. Moser, „Place Cells, Grid Cells, and Memory”, *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, nr 2 (luty 2015): a021808, <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021808>.

³ Marianne Fyhn i in., „Hippocampal Remapping and Grid Realignment in Entorhinal Cortex”, *Nature* 446, nr 7132 (marzec 2007): 190–94, <https://doi.org/10.1038/nature05601>.

⁴ Moser, Rowland, i Moser, „Place Cells, Grid Cells, and Memory”.

Powtórka hipokampowa i aktywność SWR

Przełomowym odkryciem na drodze do pełnego zrozumienia funkcji komórek miejsca była obserwacja zjawiska powtórki hipokampowej (*hippocampal replay*). Na tym etapie już wiadano, że komórki miejsca z obszaru C1 wykazują (w sposób na razie niespecyficzny) większą aktywność podczas snu niż w stanie czuwania, o ile wtedy zwierzę nie znajduje się w odpowiednim polu miejsca (gdzie ta aktywność jest z definicji wysoka). Aktywność podczas snu przypisywano procesowi konsolidacji pamięci. Badaczom natomiast udało się wykazać nie tylko, że aktywność *konkretnych* komórek miejsca podczas snu jest skorelowana z aktywnością tych samych komórek w stanie czuwania, ale że zachowana jest także *kolejność* ich aktywacji⁵.⁶ Można na tej podstawie wysnuć wniosek, że komórki miejsca nie tylko kodują przestrzenne mapy poznawcze, ale także całe sekwencje zdarzeń zarejestrowanych w trakcie doświadczenia.

Warto podkreślić, że proces powtórki hipokampowej faktycznie stanowi podstawę konsolidacji pamięci epizodycznej. Odbywa się on podczas snu wolnofalowego (*slow-wave sleep*, SWS) jak i podczas spokojnego czuwania i towarzyszą mu rejestracje oscylacji ostrych (*sharp-wave ripples*, SWR) w sygnale potencjału lokalnego z formacji hipokampu. Te rodzaje oscylacji trwają zwykle kilkadziesiąt milisekund i charakteryzują się wysoką częstotliwością rzędu 100-250Hz. Oscylacje wzbudzone są z częstotliwością optymalną dla zaistnienia długotrwałego wzmocnienia synaptycznego (*long-term potentiation*, LTP) w sieci samego hipokampu oraz połączeń eferentnych obszaru C1 z innymi obszarami mózgu, w tym kory mózgowej, co skutkuje wytworzeniem długotrwałych wspomnień epizodycznych. Ten ostatni wniosek poparto doświadczeniami, w których poprzez zaburzanie aktywności SWR po okresach uczenia wykazano związek przyczynowy między oscylacjami ostrymi a długotrwałą pamięcią epizodyczną, bowiem zwierzęta, u których aktywność SWR była selektywnie wstrzymana, nie były w stanie formować trwałych wspomnień.⁷

Powyższe oraz inne obserwacje wspierały model funkcji komórek miejsca, według którego ich głównym zadaniem jest konsolidacja wspomnień. W podsumowaniu ma on następującą postać:⁸

1. Podczas aktywności w stanie czuwania następuje krótkoterminowa aktywacja mechanizmów plastyczności neuronalnej w sieci hipokampu, która skutkuje powstaniem w hipokampie śladu pamięciowego, który to może w dalszej kolejności ulec konsolidacji. Okno konsolidacji ma rozpiętość od kilku do kilkunastu godzin.
2. W ramach czasowego okna konsolidacji wspomnienia odtwarzane są poprzez aktywność SWR, co ma miejsce albo podczas snu, albo spokojnego stanu czuwania.
3. Odtworzenia mają charakter reaktywacji sekwencji aktywności komórek miejsca w takiej samej kolejności, w jakiej zostały uprzednio zarejestrowane, ale mogą odbywać się w znacznym przyspieszeniu.⁹ Przypuszcza się, że przyspieszenie ma za zadanie powiązać przyczynowo wcześniejsze czynności z osiągnięciem celu.

⁵ C Pavlides i J Winson, „Influences of Hippocampal Place Cell Firing in the Awake State on the Activity of These Cells During Subsequent Sleep Episodes”, *The Journal of Neuroscience* 9, nr 8 (sierpień 1989): 2907–18, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-08-02907.1989>.

⁶ Zoltán Nádasdy i in., „Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus”, *The Journal of Neuroscience* 19, nr 21 (listopad 1999): 9497–507, <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-21-09497.1999>.

⁷ Moser, Rowland, i Moser, „Place Cells, Grid Cells, and Memory”.

⁸ Brad E. Pfeiffer, „The Content of Hippocampal «Replay»”, *Hippocampus* 30, nr 1 (styczeń 2020): 6–18, <https://doi.org/10.1002/hipo.22824>.

⁹ Nádasdy i in., „Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus”.

4. Konsolidacja wspomnień odbywa się poprzez hebbesowskie wzmocnienie połączeń w ramach sieci samego hipokampu, ale także poprzez przetransferowanie ich do obszarów o niższej plastyczności takich jak kora mózgu, gdzie mogą przybrać trwałą postać.

Hipokamp patrzący w przyszłość

Nacisk na rolę komórek miejsca w konsolidacji słabnie jednak wraz z obserwacjami aktywności SWR, których nie udało się skojarzyć z procesami konsolidacji. Badacze zaczęli uważniej przyglądać się aktywnościom SWR obecnym podczas chwilowo beczynnego czuwania (np. gdy szczur tuż po zjedzeniu nagrody chwilę trwa w bezruchu – jakby się zastanawiał – aby po chwili powrócić do zadania), którym do tej pory przypisywano rolę czysto konsolidacyjną, podobnie jak aktywnościom SWR podczas snu wolnofalowego. Istotnym i trudnym do wyjaśnienia w ramach dotychczasowego modelu zjawiskiem było odtwarzanie sekwencji aktywności komórek miejsca w *odwrotnej kolejności*, niż miało to miejsce podczas wykonywania aktywności.¹⁰ Takie odtwarzanie zachodzi podczas przerw w bieganiu, zwłaszcza po otrzymaniu nagrody i jest jeszcze silniejsze, gdy zwierzę umieszczone zostaje w *nowym środowisku*. Podejrzewa się, że ta aktywność hipokampu ma nie tyle na celu *konsolidację* wspomnienia, ale jego *analizę* pod kątem tego, jakie działania przyczyniły się do sukcesu. W kontekście tych wyników postuluje się, że mechanizm ten rozwiązuje problem obecny np. w uczeniu maszynowym poprzez wzmocnienie (*reinforcement learning*), znany jako *problem czasowego przydzielania punktów* (*temporal credit assignment problem*), pomagając w ewaluacji przeszłych kroków z punktu widzenia obecnej sytuacji.¹¹ Wynika z tego, że hipokamp szczura w pewnym sensie próbuje odpowiedzieć na pytanie: które z moich wyborów zadecydowały o tym, że mi się udało? – co przełożyć można na ogólniejsze pytanie: jakie wybory warto zapamiętać, wiążąc je z osiągnięciem celu, aby można było je wykorzystać w podobnej sytuacji? Można tu zadać pytanie retoryczne – czemu miałoby to służyć, jak nie podejmowaniu lepszych wyborów w przyszłości?

Badania, które zwróciły uwagę na funkcję komórek miejsca w planowaniu zademonstrowały, że komórki te wykazują aktywność specyficzną dla danego działania *przed* jego wykonaniem. W badaniu z 2011 r. myszy, u których zbierano aktywność z kilkunastu komórek obszaru CA1 hipokampu, mogły początkowo poruszać się po liniowym torze, z którym były już dobrze zaznajomione.¹² W drugiej fazie eksperymentu zwierzętom udostępniany był nowy korytarz, który mogły eksplorować. W wyniku statystycznej analizy sekwencji aktywności komórek miejsca rejestrowanych podczas biegania po torze znanym oraz podczas biegania po całym dostępnym torze udało się wykazać, że aktywność rejestrowana podczas drugiej fazy (bieganie po nowym korytarzu) pojawiała się wcześniej, podczas fazy *pierwszej* (bieganie po znanym korytarzu). Oznacza to, że przed eksploracją nowego środowiska komórki miejsca odtwarzają sekwencje aktywności odpowiadające przyszłym doświadczeniom towarzyszącym nawigacji przestrzennej, co autorzy wiążą z predykcyjną funkcją hipokampu w uczeniu się. Nie oznacza to jednak jeszcze, że zaobserwowana aktywność jest *planowaniem*, ponieważ w tym przypadku zwierzę nie stało przed żadnym wyborem ani problemem do rozwiązania.

¹⁰ David J. Foster i Matthew A. Wilson, „Reverse Replay of Behavioural Sequences in Hippocampal Place Cells During the Awake State”, *Nature* 440, nr 7084 (marzec 2006): 680–83, <https://doi.org/10.1038/nature04587>.

¹¹ Pfeiffer, „The Content of Hippocampal «Replay»”.

¹² George Dragoi i Susumu Tonegawa, „Preplay of Future Place Cell Sequences by Hippocampal Cellular Assemblies”, *Nature* 469, nr 7330 (styczeń 2011): 397–401, <https://doi.org/10.1038/nature09633>.

Przesłanek, że aktywność SWR poprzedzająca dalsze poruszanie się ma prawdopodobnie jakąś przyczynową funkcję, a nie jest tylko zjawiskiem towarzyszącym, dostarczają badania nad dokonywaniem wyboru przez szczury. W eksperymencie z 2012 r. badane zwierzęta, aby otrzymać nagrodę, musiały w określony sposób odwiedzać korytarze labiryntu o kształcie litery W.¹³ Sposób odwiedzania korytarzy wymagał zapamiętania, który korytarz szczur wcześniej odwiedził. Zarówno treningowi, jak i wykonywaniu tego zadania towarzyszą aktywności SWR, które rejestrowane są w momentach, gdy zwierzę musi wybrać jeden z korytarzy. Wcześniej dowiedziono, że lezje hipokampu utrudniają wykonanie tego zadania, ale wnioski z takich eksperymentów zwykle są zbyt mało szczegółowe. W omawianym eksperymencie zastosowano aktywny układ wykrywający wystąpienie aktywności SWR, który wyzwalał odpowiednio skalibrowany impuls elektryczny oddziałujący na obszar CA3, co skutkowało przerwaniem oscylacji w obszarze CA1. Zwierzęta poddane supresji aktywności SWR rzadziej dokonywały poprawnych wyborów niż zwierzęta z grupy kontrolnej, natomiast zastosowana interwencja nie miała wpływu na wykształcenie się poprawnych map miejsca. Ta ostatnia obserwacja jest o tyle istotna, że świadczy o tym, iż efekt jest ograniczony do przyczynowego oddziaływania aktywności SWR na dokonywanie wyboru, a nie wynika chociażby z tego, że interwencja w ogóle uniemożliwiła stabilizację map miejsca. Według autorów wynik eksperymentu świadczy o tym, że powtórki hipokampowe w stanie czuwania odgrywają rolę w podejmowaniu decyzji w oparciu o wspomnienia.

Do wykazania, że aktywność hipokampu może świadczyć o procesach planowania, potrzebne jest jednak zademonstrowanie, że zachodzi związek pomiędzy aktywnością hipokampu w momentach poprzedzających podjęcie decyzji z jej *trafnością*. Stosownych dowodów dostarczają badania z 2013 r. W pierwszym omawianym badaniu, przeprowadzonym na myszach, zwierzęta uczyły się wykonywania wspomnianego już zadania w labiryncie o kształcie litery W.¹⁴ Co jeszcze raz warto podkreślić, w zadaniu tym mysz musi zapamiętać, który korytarz odwiedziła wcześniej, żeby dokonać właściwego wyboru następnego korytarza. Badacze analizowali statystyczne zależności pomiędzy aktywacją par komórek podczas aktywności SWR, które występowały, gdy zwierzę znajdowało się w pobliżu nagrody (ale już po jej zjedzeniu) i było względnie nieruchome. Wspólna aktywacja par komórek miejsca zachodziła częściej w wypadku dokonywania poprawnych wyborów we wczesnej fazie uczenia, co świadczy o tym, że większa aktywność komórek miejsca towarzyszyła *lepszemu* decyzjom. Co jednak najbardziej zdumiewające – podczas aktywności SWR zaobserwowano sekwencje aktywacji komórek miejsca odpowiadające nie tylko przeszłym doświadczeniom, ale wielu możliwym ścieżkom *przyszłych kroków*, co świadczy o tym, że hipokamp *symuluje przyszłe trajektorie*, z których później łatwiej wybrać właściwą. W drugim omawianym badaniu szczury uczyły się przeszukiwania otwartego wybiegu w poszukiwaniu losowo umieszczonej nagrody, której położenie zmieniano się z każdą iteracją, a po jej znalezieniu miały udać się do “domu”, którego położenie zmieniano raz dziennie.¹⁵ Zmiany zastosowano w celu wyeliminowania efektu uczenia się stałej lokalizacji celu. Rejestrowano zarówno przestrzenne położenie szczurów, jak i aktywność SWR, a oba

¹³ Shantanu P. Jadhav i in., „Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory”, *Science* 336, nr 6087 (czerwiec 2012): 1454–58, <https://doi.org/10.1126/science.1217230>.

¹⁴ Annabelle C. Singer i in., „Hippocampal SWR Activity Predicts Correct Decisions During the Initial Learning of an Alternation Task”, *Neuron* 77, nr 6 (marzec 2013): 1163–73, <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.027>.

¹⁵ Brad E. Pfeiffer i David J. Foster, „Hippocampal Place-Cell Sequences Depict Future Paths to Remembered Goals”, *Nature* 497, nr 7447 (maj 2013): 74–79, <https://doi.org/10.1038/nature12112>.

zestawy danych poddano analizie statystycznej. Okazało się, że sekwencje aktywności komórek miejsca wykazywały silne korelacje z późniejszymi ścieżkami przemieszczania się szczurów nawet wtedy, gdy zwierzęta miały znaleźć nagrodę w innym miejscu, niż przy poprzedniej próbie. Dostarcza to kolejnego poparcia dla hipotezy, że hipokamp koduje relacje przestrzenne między aktualną lokalizacją a celem (symuluje trajektorie). Innymi słowy, hipokamp odgrywa ważną rolę w planowaniu nawigacji przestrzennej, co znajduje bezpośrednie odzwierciedlenie w aktywności komórek miejsca. Liczba badań eksperymentalnych potwierdzających hipotezę o symulacji trajektorii jest oczywiście większa.¹⁶

Hipokamp jako mapa predykcyjna

Hipoteza o udziale aktywności komórek miejsca w planowaniu działania zanim zostanie ono zrealizowane znajduje także poparcie w ujęciach teoretycznych. W 2017 r. ukazała się praca kwalifikująca przekonanie, że komórki miejsca po prostu reprezentują położenia.¹⁷ Autorzy dodają do tego stwierdzenia hipotezę, że kodują one także *reprezentację przewidywań* co do przyszłych lokalizacji zwierzęcia, uwzględniając aktualne położenie i przyjętą strategię (*policy*), a nie zaledwie samo aktualne położenie. Swoją model matematyczny opierają o przesłanki z teorii uczenia ze wzmocnieniem (*reinforcement learning*) i określają go mianem SR (od *successor representation*) czyli modelu reprezentacji stanów następujących. W ramach tego modelu każdy ruch zwierzęcia jest związany ze zmianą stanu z obecnego na jeden z możliwych stanów następnych, a zmiana ta wiąże się z otrzymaniem pewnej abstrakcyjnej nagrody. Przyjmując aktualną strategię (np. „znajdź jedzenie”), model SR po wykonaniu każdego ruchu dąży do maksymalizacji nagrody abstrakcyjnej, która z każdym ruchem ulega zmianie w odpowiedzi na zmiany w otoczeniu oraz na zmiany w położeniu zwierzęcia. W tym modelu konkretne komórki miejsca kodują oczekiwanie co do lokalizacji w przyszłości, a populacje komórek reprezentują możliwe przejścia pomiędzy stanami zwierzęcia. Sam model jest dość złożony i uwzględnia także inne elementy funkcjonalne, takie jak komórki graniczne i komórki położenia głowy, także nie będę go tutaj omawiał w szczegółach. Dość powiedzieć, że łańcuchy takich przejść pomiędzy stanami w odpowiednich chwilach można wprost powiązać z wspomnianymi wcześniej trajektoriami przestrzenno-czasowymi, które hipokamp miałby wedle hipotezy symulować. Autorzy zdołali za pomocą swojego modelu poprawnie przewidzieć zarówno trajektorie przestrzenno-czasowe, jak i sekwencje aktywacji komórek miejsca w eksperymencie z labiryntem Tolmana, w którym wprowadzano zmiany. Można zatem wywnioskować, że hipoteza o roli hipokampu w konstruowaniu map predykcyjnych (które umożliwiają planowanie dzięki antycypowaniu przyszłości), a przez to także hipoteza o symulowaniu trajektorii, znajduje solidne potwierdzenie eksperymentalne.

Podsumowanie

Odpowiadając na centralne pytanie niniejszej pracy mogę udzielić kwalifikowanej odpowiedzi – badania przeprowadzone w ciągu kilkunastu ostatnich lat bez wątpienia świadczą o tym, że w pewnym sensie komórki miejsca *służą przewidywaniu przyszłości*, ale też nie jest to ich jedyna funkcja. Tak, wiele badań wskazuje na to, że komórki miejsca biorą udział w kodowaniu przyszłych trajektorii przestrzenno-czasowych, a także w wyborze najlepszej drogi do celu, ale są to jedne z wielu zadań,

¹⁶ Pfeiffer, „The Content of Hippocampal «Replay»”.

¹⁷ Kimberly L Stachenfeld, Matthew M Botvinick, i Samuel J Gershman, „The Hippocampus as a Predictive Map”, *Nature Neuroscience* 20, nr 11 (listopad 2017): 1643–53, <https://doi.org/10.1038/nn.4650>.

w których uczestniczą. O wielu wynikach badań nie wspomniałem. Przykładowo w tych samych badaniach, które wskazywały na rolę komórek miejsca w planowaniu w trakcie wykonywania zadania z jasno określonym celem, nie znaleziono szczególnej zależności między aktywnością SWR a zwykłą eksploracją czy zwykłym poszukiwaniem pożywienia. Ponadto obecność korelacji między odtwarzanymi w ramach aktywności SWR sekwencjami a zachowaniem nie oznacza, że aktywność komórek miejsca *determinowała* późniejsze zachowanie.¹⁸ Co więcej – komórki hipokampu zaangażowane są, wedle obecnego stanu wiedzy, w kodowanie *ogólnych sekwencji zdarzeń sensorycznych*, a nie tylko informacji przestrzennych. W skomplikowane zachowanie oparte na celowym, zaplanowanym działaniu zaangażowanych jest z pewnością wiele różnych struktur mózgu, a badanie roli hipokampu w tych procesach jest zaledwie częścią układanki.¹⁹

Na koniec wspomnę o obiecujących programach badawczych, które moim zdaniem powinny poważnie podjąć tematykę modelowania działania hipokampu. Podejście Stachenfeld nie jest jedynym możliwym podejściem do predykcyjnego modelowania aktywności komórek miejsca. Ujmując to ogólniej – uczenie z wzmocnieniem (*reinforcement learning*) nie jest jedynym podejściem do predykcyjnego modelowania aktywności mózgu. Szerszą grupę tych teorii określa się mianem “teorii mózgu predykcyjnego”, a należą do niej m.in. wspomniane już uczenie przez wzmacnianie, hipoteza mózgu bayesowskiego (*Bayesian brain hypothesis*), teoria kodowania predykcyjnego (*predictive coding*) oraz aktywne wnioskowanie (*active inference*). Wszystkie te podejścia można zaliczyć do neurobiologii obliczeniowej, jednak część z nich zazębia się m.in. ze sztuczną inteligencją i robotyką. Wszystkie wychodzą z założenia, że przewidywanie przyszłości jest adaptacyjnie korzystne i że takie właśnie zadanie mózg realizuje. Różnią się one w szczegółowych założeniach i metodach, a za najbardziej ogólną teorię można uznać aktywne wnioskowanie.²⁰ Biorąc za przykład aktywne wnioskowanie, można zauważyć, że teorie te robią obecnie zawrotną karierę, ale – poza pewnymi bardzo elementarnymi paradygmatami eksperymentalnymi z użyciem kultur neuronalnych *in vitro* – brakuje im solidnych danych empirycznych. Do tej pory zastosowanie aktywnego wnioskowania do opisu komórek miejsca ma charakter właściwie tylko obiecującej dyskusji.²¹ A nie powinno tak być! Jest to swego rodzaju paradoks, bo aktywne wnioskowanie opiera się na dość prostych zasadach, które niestety – jak się okazuje – być może bardzo trudno jest zaimplementować w szczegółach. Tym niemniej postęp, jaki poczyniono w zrozumieniu hipokampu, moim zdaniem wskazuje, że jest to wspaniałe pole do przetestowania tej teorii w praktyce.

Literatura

1. Dragoi, George, i Susumu Tonegawa. „Preplay of Future Place Cell Sequences by Hippocampal Cellular Assemblies”. *Nature* 469, nr 7330 (styczeń 2011): 397–401. <https://doi.org/10.1038/nature09633>.
2. Foster, David J., i Matthew A. Wilson. „Reverse Replay of Behavioural Sequences in Hippocampal Place Cells During the Awake State”. *Nature* 440, nr 7084 (marzec 2006): 680–83. <https://doi.org/10.1038/nature04587>.
3. Fyhn, Marianne, Torkel Hafting, Alessandro Treves, May-Britt Moser, i Edvard I. Moser. „Hippocampal Remapping and Grid Realignment in Entorhinal Cortex”. *Nature* 446, nr 7132 (marzec 2007): 190–94. <https://doi.org/10.1038/nature05601>.

¹⁸ Pfeiffer i Foster, „Hippocampal Place-Cell Sequences Depict Future Paths to Remembered Goals”.

¹⁹ Moser, Rowland, i Moser, „Place Cells, Grid Cells, and Memory”.

²⁰ Mark Sprekav i Ryan Smith, „An Introduction to Predictive Processing Models of Perception and Decision-Making”, *Topics in Cognitive Science*, październik 2023, tops.12704, <https://doi.org/10.1111/tops.12704>.

²¹ Raphael Kaplan i Karl J. Friston, „Planning and Navigation as Active Inference”, *Biological Cybernetics* 112, nr 4 (sierpień 2018): 323–43, <https://doi.org/10.1007/s00422-018-0753-2>.

4. Jadhav, Shantanu P., Caleb Kemere, P. Walter German, i Loren M. Frank. „Awake Hippocampal Sharp-Wave Ripples Support Spatial Memory”. *Science* 336, nr 6087 (czerwiec 2012): 1454–58. <https://doi.org/10.1126/science.1217230>.
5. Kaplan, Raphael, i Karl J. Friston. „Planning and Navigation as Active Inference”. *Biological Cybernetics* 112, nr 4 (sierpień 2018): 323–43. <https://doi.org/10.1007/s00422-018-0753-2>.
6. Moser, May-Britt, David C. Rowland, i Edvard I. Moser. „Place Cells, Grid Cells, and Memory”. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology* 7, nr 2 (luty 2015): a021808. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021808>.
7. Nádasdy, Zoltán, Hajime Hirase, András Czurkó, Jozsef Csicsvari, i György Buzsáki. „Replay and Time Compression of Recurring Spike Sequences in the Hippocampus”. *The Journal of Neuroscience* 19, nr 21 (listopad 1999): 9497–507. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.19-21-09497.1999>.
8. O’Keefe, John. „A Review of the Hippocampal Place Cells”. *Progress in Neurobiology* 13, nr 4 (styczeń 1979): 419–39. [https://doi.org/10.1016/0301-0082\(79\)90005-4](https://doi.org/10.1016/0301-0082(79)90005-4).
9. Pavlides, C, i J Winson. „Influences of Hippocampal Place Cell Firing in the Awake State on the Activity of These Cells During Subsequent Sleep Episodes”. *The Journal of Neuroscience* 9, nr 8 (sierpień 1989): 2907–18. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.09-08-02907.1989>.
10. Pfeiffer, Brad E. „The Content of Hippocampal «Replay»”. *Hippocampus* 30, nr 1 (styczeń 2020): 6–18. <https://doi.org/10.1002/hipo.22824>.
11. Pfeiffer, Brad E., i David J. Foster. „Hippocampal Place-Cell Sequences Depict Future Paths to Remembered Goals”. *Nature* 497, nr 7447 (maj 2013): 74–79. <https://doi.org/10.1038/nature12112>.
12. Singer, Annabelle C., Margaret F. Carr, Mattias P. Karlsson, i Loren M. Frank. „Hippocampal SWR Activity Predicts Correct Decisions During the Initial Learning of an Alternation Task”. *Neuron* 77, nr 6 (marzec 2013): 1163–73. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2013.01.027>.
13. Sprevak, Mark, i Ryan Smith. „An Introduction to Predictive Processing Models of Perception and Decision-Making”. *Topics in Cognitive Science*, październik 2023, tops.12704. <https://doi.org/10.1111/tops.12704>.
14. Stachenfeld, Kimberly L., Matthew M Botvinick, i Samuel J Gershman. „The Hippocampus as a Predictive Map”. *Nature Neuroscience* 20, nr 11 (listopad 2017): 1643–53. <https://doi.org/10.1038/nn.4650>.