

Zmiany aktywności komórek nerwowych kory skroniowej wywołane ruchami skokowymi oczu

Stanisław Sobótka¹

Zakład Neuroanatomii i Neurobiologii Uniwersytetu Rochester, NY, USA

SACCADIC EYE MOVEMENTS GENERATE DIFFERENT SHAPES OF SINGLE UNIT RESPONSES IN VENTRAL TEMPORAL CORTEX OF THE MONKEY

Summary. Our studies showed strong saccadic modulation of single unit activity in ventral temporal cortex. Significant responses were found in about 50% of cells. These responses had different shapes (inhibitory, excitatory or with both inhibitory and excitatory periods) and the grand mean calculated from all responding cells was flat. It is concluded that the effects of saccadic modulation could be overlooked when the investigation technique is based on averaging of the brain activity from broad areas.

WSTĘP

Silny związek pomiędzy ruchami skokowymi oczu w ciemności a aktywnością neuronalną w korze skroniowej (formacji hipokampalnej, korze parahipokampalnej i inferotemporalnej) został po raz pierwszy dostrzeżony w naszym laboratorium w Rochester w 1994 r. (Ringo i in. 1994) w trakcie rejestracji czynności pojedynczych neuronów. Związek ten potwierdziły również nasze ostatnie badania, w których elektrodami głębinowymi rejestrowaliśmy lokalne potencjały wywołane (Sobótka, Ringo, 1997; Sobótka, Ringo, praca w przygotowaniu). Zmiany aktywności komórek nerwowych wywołane ruchami skokowymi oczu mogą odgrywać znaczącą rolę w procesach percepcji wzrokowej i pamięci przebiegających w tym właśnie regionie. Analiza obrazów otrzymanych za pomocą techniki funkcjonalnego rezonansu magnetycznego (fMRI) czy emisyjnej tomografii pozytonowej (PET) nie wskazuje jednak na to, aby podczas ruchów skokowych oka istniała szczególnie podwyższona aktywność neuronalna w korze skroniowej.

W przypadku ruchów spontanicznych oczu istnieje bardzo ograniczona możliwość kontrolowania różnych czynników wewnętrznych, które – będąc skorelowane czasowo z ruchem skokowym oka – mogą wpływać na aktywność mózgu. Przykładem może być sytuacja, w której narastające zainteresowanie określonym punktem w przestrzeni powoduje jednocześnie zmianę aktywności komórek neuronalnych i inicjuje ruch skokowy oka. W takiej sytuacji reakcja neuronalna nie byłaby wywołana wyłącznie sakadą, lecz oba zjawiska – ruch skokowy oka i odpowiedź neuronalna – byłyby wynikiem działania innego czynnika, a mianowicie narastającej uwagi. Dlatego też w kolejnym badaniu (Sobótka, Nowicka, Ringo, 1997) analizowaliśmy wpływ ruchów skokowych oka na aktywność neuronalną w przypadku ruchów skokowych oka zafiksowanych na cel, którego położenie było narzucone z zewnątrz. W tym badaniu ruch skokowy oka na cel pojawiał się na krótko na ekranie umieszczonym przed małpą.

Podstawą niniejszego artykułu jest analiza wyników oraz wyjaśnienie rozbieżności pomiędzy naszymi badaniami a analizą obrazów uzyskanych przy użyciu fMRI oraz PET.

METODA

W eksperymentach badano reakcje dwóch młodych, ale już dorosłych małp makaki (*Macaca nemestrina*).

Rejestracje prowadzono w ciemności. Bodźce wzrokowe prezentowano na ekranie monitora komputerowego, umieszczonego w odległości 32 cm od oczu małpy. Każda sesja eksperymentalna składała się z 450 prób. Na początku próby eksponowano mały krzyż (o średnicy 1 stopnia kąтового); pojawiał się na 750 ms., 7,5° na lewo lub na prawo od centrum ekranu (zob. rys. 1).

1 Adres do korespondencji: Department of Neurobiology and Anatomy, Box 603, University of Rochester Medical Center, 601 Elmwood Avenue, Rochester, NY 14534.

Doniesienie z prezentowanych badań zostało przedstawione w formie posteru na 27. Dorocznym Zjeździe Towarzystwa Neurosciences w Nowym Orleanie (październik 1997 r.).

Badania zostały sfinansowane przez National Institute of Neurological Disorders and Stroke.

W tym miejscu pragnę podziękować panu dr. J. L. Ringowi za wartościową dyskusję na temat uzyskanych wyników badań.

STANISŁAW SOBÓTKA

Aby próba była kontynuowana, małpa musiała skierować wzrok na ten krzyż i utrzymać miejsce fiksacji po zniknięciu bodźca (wewnątrz okienka o promieniu $1,5^\circ$). W przeciwnym wypadku próbę powtarzano. Po pseudo-losowo określonym czasie (od 600 do 1000 ms.) kropka (o średnicy $0,5^\circ$) była prezentowana na 200 ms. Środek kropki był w odległości $7,5^\circ$ na lewo, na prawo, powyżej lub poniżej punktu, w którym poprzednio znajdował się środek krzyża. Zadaniem małpy było przeniesienie wzroku, czyli wykonanie sakady na kropkę, i utrzymanie wzroku w tej pozycji w ciągu przynajmniej 500 ms. Prawidłowa reakcja była nagradzana niewielką ilością soku owocowego.

Aby od reakcji na skokowy ruch oka na kropkę odseparować reakcję wzrokową na samą kropkę, wprowadzono w sposób losowy dodatkowe próby kontrolne (33% prób). Małpa miała za zadanie wstrzymać się od wykonania sakady, w sytuacji, gdy w miejsce kropki prezentowano kontrolny wzorec wzrokowy, i utrzymać wzrok w miejscu, w którym poprzednio prezentowany był krzyż. Wzorec ten był tak skonstruowany, aby wywoływać reakcje wzrokowe nie mniejsze niż kropka, na którą małpa miała wykonać sakadę w próbach eksperymentalnych.

Rys. 1. Kolejność zdarzeń i ich rozkład w czasie jednej próby. Próba rozpoczynała się od pojawienia się krzyża po lewej lub po prawej stronie ekranu. Zadaniem małpy było skierowanie wzroku na krzyż i utrzymywanie miejsca fiksacji (w obszarze ograniczonym przez okrąg o środku w centrum krzyża i o promieniu 4°) po zniknięciu bodźca. Następnie na 100 ms. pojawiała się kropka: $7,5^\circ$ na lewo, na prawo, ponad lub poniżej krzyża. Zadaniem małpy było wykonanie ruchu skokowego oka na miejsce, w którym pojawiła się kropka, i utrzymanie tam wzroku. W dodatkowych próbach kontrolnych zamiast jednej kropki pojawiał się zespół 4 kropek. Zadaniem małpy w tych próbach było wstrzymanie się od ruchu oczu i utrzymanie wzroku na miejscu, w którym poprzednio był prezentowany krzyż.

ZMIANY AKTYWNOŚCI KOMÓREK NERWOWYCH KORY SKRONIOWEJ

WYNIKI

Małpy dobrze opanowały zadanie, wykonując szybki skokowy ruch oczu na kropkę w próbach eksperymentalnych, podczas gdy w próbach kontrolnych utrzymywały wzrok nieruchomo. Dla dalszej analizy zostały wyselekcjonowane 134 komórki, które nie wykazywały nawet trendu do reagowania na kropkę w próbach kontrolnych. Celem tej selekcji było wyeliminowanie komórek, które charakteryzowały się reakcją wzrokową na kropkę i u których ta reakcja mogłaby nakładać się na odpowiedź związaną z sakadą na kropkę. W grupie 134 komórek bez odpowiedzi wzrokowej, u 71 (53%) stwierdzono istotną ($p < 0,01$) aktywność związaną z sakadą na cel, którego położenie było narzucone z zewnątrz.

Kilkanaście przykładów komórek przedstawiono na rys. 2. Należy podkreślić tutaj ogromną różnorodność przebiegu tych odpowiedzi. Tuż po ruchu skokowym oka w niektórych komórkach obserwowano wzrost aktywności, u innych obniżenie aktywności, u jeszcze innych zarówno okresy zmniejszenia aktywności, jak i jej podwyższenia. Interesujące jest to, że nie znaleziono statystycznie istotnej korelacji pomiędzy grupą komórek, w których stwierdzano odpowiedź wzrokową na kropkę w próbach kontrolnych, a grupą, w której stwierdzono istotną modulację związaną z ruchem skokowym oka (dokładny Test Fishera $p = 0,28$). Wynik ten jest dodatkowym potwierdzeniem, że efekt modulacji sakadycznej nie jest wynikiem odpowiedzi wzrokowej na kropkę.

Analizowano również, czy odpowiedź komórkowa występująca tuż po sakadzie zależy od miejsca w przestrzeni, z którego małpa rozpoczynała sakadę, lub od kierunku, w którym została ona wykonana. Analizy te przeprowadzono na tych 71 komórkach, w których stwierdzono statystycznie istotną modulację sakadyczną. Wpływ kierunku, w którym małpa wykonała sakadę (w lewo, w prawo, do góry lub do dołu), testowano na danych uśrednionych z obu pozycji startowych sakady (po lewej lub po prawej stronie ekranu). Wpływ kierunku sakady na odpowiedź neuronalną komórki stwierdzono w 12 komórkach (12/71, 17%) na poziomie istotności statystycznej 0,01, a w 31% komórek – na poziomie 0,05. Podobnie testowano, czy modulacja sakadyczna aktywności neuronalnej komórki zależy od pozycji startowej sakady (po lewej bądź po prawej stronie ekranu). Tę analizę przeprowadzono na uśrednionych danych z czterech kierunków. Statystycznie istotny wpływ pozycji startowej sakady na odpowiedź neuronalną komórki stwierdzono w 9 komórkach (9/71, 13%) na poziomie $p < 0,01$. Przy niższym kryterium istotności statystycznej ($p < 0,05$) taki wpływ zaobserwowano w 28% komórek. Następnie wyznaczono średnią aktywność (*grand mean*) wszystkich komórek, które nie odpowiadały na bodziec wzrokowy, a charakteryzowały się statystycznie istotną aktywnością związaną z ruchem skokowym oczu (71 komórek). Wykres przedstawiający średnią aktywność był niemalże płaski (zob. rys. 3). W uśrednionej aktywności praktycznie nie dostrzega się odpowiedzi związanej z ruchem skokowym oka.

Rys. 2. Dwanaście przykładów komórek charakteryzujących się różnorodnością form odpowiedzi na ruch skokowy oczu. Komórki te nie odpowiadały na bodziec wzrokowy. Linia pionowa określa początek sakady.

Rys. 3. Stosunkowo płaska uśredniona odpowiedź (*grand mean*) ze wszystkich 71 komórek, które indywidualnie charakteryzowały się statystycznie istotną ($p < 0,01$) odpowiedzią na ruch skokowy oczu.

DYSKUSJA

Eksperyment wykazał bardzo silny wpływ ruchów skokowych oka na reakcje pojedynczych neuronów w rozległych obszarach kory skroniowej małpy. Około połowa komórek rejestrowana w rejonie hipokampalnym, korze parahipokampalnej i inferotemporalnej wykazywała istotną modulację aktywności, związaną z ruchami skokowymi oka na cel określony zewnętrznie. Ta modulacja często zależała od usytuowania ruchu skokowego oka w przestrzeni.

Natomiast odpowiedzi na ruch skokowy oka nie dostrzegliśmy w przebiegu funkcji opisującej uśrednioną aktywność (*grand mean*) tych wszystkich komórek, które pojedynczo silnie reagowały na ruch skokowy oka. Wynik ten świadczy o tym, że modulacja aktywności neuronalnej w korze skroniowej może być nie dostrzeżona, jeżeli jest badana przy użyciu technik, które opierają się na pomiarze uśrednionej aktywności neuronalnej z rozległych obszarów korowych takich, jak funkcjonalny rezonans magnetyczny, emisyjna tomografia

pozytronowa, magnetoencefalografia czy też elektroencefalografia.

Okresy fiksacji oczu przedzielone ruchami skokowymi są naturalnym sposobem, w jaki mózg zbiera informacje o bodźcach wzrokowych w celu ich zapamiętywania. Niestety, w wielu dotychczasowych badaniach pamięci stosuje się tradycyjny sposób prezentacji bodźców: bodźce, które mają być zapamiętywane pojawiają się nagle na ekranie, podczas gdy osoba badana stara się utrzymywać wzrok nieruchomo na punkcie fiksacji. Przy tym sposobie ekspozycji wnioski o działaniu układu wzrokowego w naturalnych warunkach byłyby prawidłowe jedynie przy założeniu, że rola ruchu skokowego ogranicza się tylko do przemieszczania obrazu wzrokowego na siatkówce oka.

Modulacja skokowa, obserwowana w naszych badaniach nawet w ciemności, występująca synchronicznie w znacznej części neuronów w korze skroniowej (a więc tej części mózgu, która – jak sądzi się – jest szczególnie zaangażowana w przetwarzanie informacji pamięciowej), odgrywa znaczącą rolę w procesach pamięciowych. Ta zsynchronizowana aktywność wielu neuronów jest szczególnie interesująca w świetle wyników badań nad wpływem jednoczesnego wyładowywania się komórek neuronalnych (i następującej później depolaryzacji) na tworzenie się długotrwałego wzmocnienia (*long term potentiation*) (Larson, Wong, Lynch, 1986). Jak dotąd, jest to najlepsza propozycja modelu wyjaśniania mechanizmu fizjologicznego leżącego u podłoża pamięci.

Wyniki przedstawione w niniejszym artykule, jak również wstępne wyniki innych naszych badań (Nowicka, Ringo, O'Neill, 1996) prowadzonych na pojedynczych neuronach w korze dolnoskroniowej (nad tzw. *stimulus specific adaptation* – efektem pamięciowym, polegającym na zredukowaniu siły reakcji neuronów na uprzednio prezentowane bodźce wzrokowe – zob. Brown 1966; Sobótka, Ringo 1993; 1994; 1996), sugerują, że aktywne zbieranie informacji poprzez ruchy skokowe oczu może ułatwiać procesy zapamiętywania obrazów wzrokowych.

BIBLIOGRAFIA

- Brown, M. W. (1966). Neuronal responses and recognition memory. *Seminars in Neuroscience*, 8, 23-32.
- Larson, J., Wong, D., Lynch, G. (1986). Patterned stimulation at the theta frequency is optimal for the induction of hippocampal long-term potentiation. *Brain Research*, 386, 347-350.
- Nowicka, A., Ringo, J. L., O'Neill, S. (1995). Saccadic eye movements (SEMs) enhance stimulus specific adaptation in inferotemporal (IT) units of macaque. *Society for Neuroscience Abstracts*, 21, 661.
- Ringo, J. L., Sobótka, S., Diltz, M. D., Bunce, C. M. (1994). Eye movements modulate activity in hippocampal, parahippocampal and inferotemporal neurons. *Journal of Neurophysiology*, 71, 1285-1288.
- Sobótka, S., Nowicka, A., Ringo, J. L. (1997). Activity linked to externally cued saccades in single units recorded from hippocampal, parahippocampal and inferotemporal areas of Macaques. *Journal of Neurophysiology*, 78, 2156-2163.
- Sobótka, S., Ringo, J. L. (1993). Investigation of long term recognition and association memory in unit responses from inferotemporal cortex. *Experimental Brain Research*, 26, 28-38.
- Sobótka, S., Ringo, J. L. (1994). Stimulus specific adaptation in excited but not in inhibited cells in inferotemporal cortex of macaque. *Brain Research*, 646, 95-99.
- Sobótka, S., Ringo, J. L. (1996). Mnemonic responses of single units recorded from monkey inferotemporal cortex, and accessed via transcommissural versus direct pathways: A dissociation between unit activity and behavior. *Journal of Neuroscience*, 16, 4222-4230.
- Sobótka, S., Ringo, J. L. (1997). Saccadic eye movements, even in darkness, generate event related potentials in medial septum and medial temporal cortex. *Brain Research*, 756, 168-173.
- Sobótka, S., Ringo, J. L. (1998). Saccadic eye movements influence connectivity within temporal lobe (w druku).