Plastyczność walencji engramu i pozytywne wspomnienia jako zasób terapeutyczny w świetle badań Steve'a Ramireza

AUTOR

Fundacja Dobre Państwo

STRESZCZENIE / ABSTRACT

Artykuł analizuje neurobiologiczne mechanizmy rozdzielności treści wspomnienia od jego ładunku emocjonalnego (walencji). Opierając się na badaniach zespołu Tonegawa Lab i Steve'a Ramireza, tekst wyjaśnia, że reprezentacje kontekstowe w zakręcie zębatym hipokampa wykazują większą plastyczność niż stabilne zapisy afektywne w ciele migdałowatym (BLA). Dzięki optogenetycznej reaktywacji engramów wykazano, że możliwe jest ponowne powiązanie konkretnego zdarzenia z przeciwną wartością emocjonalną. Odkrycie to ma kluczowe znaczenie dla zrozumienia procesów wygaszania lęku oraz potencjalnych metod terapeutycznych w leczeniu PTSD, sugerując, że zmiana emocjonalnego sensu przeszłości jest biologicznie możliwa poprzez reorganizację funkcjonalnej łączności neuronalnej.

The article analyzes the neurobiological mechanisms of the separability of memory content from its emotional charge (valence). Based on research by the Tonegawa Lab team and Steve Ramirez, the text explains that contextual representations in the dentate gyrus of the hippocampus exhibit greater plasticity than stable affective records in the basolateral amygdala (BLA). Through optogenetic reactivation of engrams, it was shown that it is possible to re-link a specific event with an opposite emotional value. This discovery is crucial for understanding fear extinction processes and potential therapeutic methods in treating PTSD, suggesting that changing the emotional meaning of the past is biologically possible through the reorganization of functional neural connectivity.

Czy emocjonalny ładunek naszych wspomnień jest nierozerwalnie związany z ich treścią, czy może być od niego oddzielony i zmodyfikowany? Niniejszy artykuł analizuje przełomowe badania nad engramami, w tym prace Steve'a Ramireza i zespołu Susumu Tonegawy, które dowodzą, że pamięć nie jest monolitem, lecz plastyczną siecią relacji. Kluczową tezą tekstu jest stwierdzenie, że reprezentacja zdarzenia (komponent „co i gdzie") może zostać funkcjonalnie rozdzielona od jego walencji emocjonalnej (wartości dodatniej lub ujemnej). Dzięki temu możliwe jest nie tylko przeformułowanie znaczenia traumatycznych doświadczeń, ale także wykorzystanie pozytywnych śladów neuronalnych jako biologicznego zasobu – swoistego „wewnętrznego antidotum" – przeciwdziałającego skutkom przewlekłego stresu i anhedonii. Autor podkreśla jednak, że ta neurobiologiczna plastyczność nie jest prostym narzędziem do „wymazywania bólu", lecz mechanizmem adaptacyjnym, który pozwala organizmowi aktualizować ocenę świata bez utraty ciągłości autobiograficznej, co otwiera fundamentalne pytania o etykę ingerencji w ludzką tożsamość i autonomię.

SŁOWA KLUCZOWE

plastyczność walencji engramu | reprezentacja kontekstowa hipokampalna | ciało migdałowate BLA | zakręt zębaty DG | optogenetyczna reaktywacja | walencja afektywna wspomnienia | rozdzielność treści od afektu | mechanizmy wygaszania lęku | neurobiologia traumy i PTSD | storage failure vs retrieval failure | funkcjonalna łączność neuronalna | adaptacja biologiczna pamięci | integralność psychiczna | zasób terapeutyczny wspomnień

Rozdzielność treści wspomnienia od jego walencji emocjonalnej

Czy można zmienić emocjonalny sens przeszłości? Walencja engramu między hipokampem, ciałem migdałowatym a rekonstrukcją doświadczenia

Po wykazaniu, że neuronalną reprezentację doświadczenia można sztucznie reaktywować i włączyć ją do nowego procesu uczenia – prowadząc do fałszywego skojarzenia – badania nad engramami dotarły do jeszcze bardziej złożonego problemu. Pytanie brzmi: czy pamięć konkretnego zdarzenia i

jego wartość emocjonalna stanowią nierozerwalną całość, czy są raczej odrębnymi komponentami, które układ nerwowy łączy w toku uczenia? Problem ten ma znaczenie znacznie szersze niż techniczna analiza obwodów mózgowych. W życiu człowieka wspomnienie niemal nigdy nie jest bowiem neutralnym katalogiem faktów. Zdarzenia pamiętamy jako przyjemne albo bolesne, bezpieczne albo zagrażające, pożądane albo odpychające; mogą być zawstydzające, nostalgiczne, krzywdzące, wzniosłe czy ambiwalentne. Treść autobiograficzna zostaje powiązana z wartością, która później wpływa na nasze decyzje, preferencje, unikanie, stosunek do innych ludzi oraz sposób interpretowania samego siebie. Jeśli zatem neurobiologia potrafi rozdzielić choć częściowo reprezentację zdarzenia od jego walencji, wkracza na teren, który dotyczy nie tylko pamiętania przeszłości, lecz jej znaczenia dla przyszłego działania.

Termin „walencja" należy przy tym stosować precyzyjnie. W naukach o afekcie oznacza on najogólniej dodatnią lub ujemną wartość przypisywaną bodźcowi, doświadczeniu bądź reprezentacji: coś może przyciągać i wiązać się z nagrodą, a przeciwnie – sygnalizować zagrożenie i uruchamiać unikanie. Nie wyczerpuje to oczywiście bogactwa ludzkich emocji; smutek różni się od lęku, wstyd od wstrętu, nostalgia od przyjemności, a gniew od prostego unikania. W eksperymentalnych badaniach na gryzoniach walencję operacjonalizuje się jednak przede wszystkim przez zachowania apetytywne i awersyjne, co pozwala na kontrolowane badanie neuronalnych mechanizmów przypisywania wartości doświadczeniom. Tak rozumiana walencja jest więc abstrakcyjnym wymiarem organizującym reakcje, a nie pełnym odpowiednikiem ludzkiego przeżycia emocjonalnego.

Kluczowym etapem programu Tonegawa Lab były badania Rogera Redondo i jego współpracowników (m.in. Joshuy Kima, Autumn Arons, Steve'a Ramireza, Xu Liu i Susumu Tonegawy), w których podjęto próbę dwukierunkowej zmiany walencji pamięci. Autor książki wskazuje na zasadniczy wynik tych prac: kontekstowa reprezentacja hipokampalna może zostać ponownie skojarzona z bodźcem o przeciwnej wartości, a zmiana zachowania wiąże się z reorganizacją relacji między engramem zakrętu zębatego i reprezentacjami w kompleksie podstawno-bocznym ciała migdałowatego. Weryfikacja publikacji źródłowej wymaga jednak pewnego doprecyzowania.

Badanie opublikowane w „Nature" w 2014 roku wykazało, że po ponownym warunkowaniu o przeciwnej walencji można było odwrócić reakcję związaną z optogenetyczną reaktywacją engramu w zakręcie zębatym. Analogicznej plastyczności nie uzyskano natomiast dla bezpośrednio znakowanych engramów w BLA. Autorzy interpretowali to jako dowód na większą elastyczność reprezentacji kontekstowej w DG przy bardziej stabilnym związku zespołów BLA z walencją. W uproszczonym języku można powiedzieć, że hipokamp pomaga reprezentować „co i gdzie się

wydarzyło”, podczas gdy ciało migdałowate uczestniczy w kodowaniu afektywnej wartości doświadczenia. Taki podział nie powinien być jednak traktowany jako ścisła modularność.

Zarówno hipokamp, jak i ciało migdałowate pozostają strukturami heterogenicznymi, składającymi się z wielu populacji neuronalnych i funkcjonującymi w rozległych sieciach obejmujących korę przedczołową, jądro półleżące, podwzgórze, struktury śródmózgowia oraz inne regiony. Niemniej eksperyment Redondo i współpracowników ujawnił interesującą organizację funkcjonalną: kontekstowy komponent wspomnienia utrwalony w zakręcie zębatym może być ponownie powiązany z przeciwną wartością, podczas gdy reprezentacje w BLA wykazują większą stabilność pod względem afektywnym. Logika tego eksperymentu stanowiła rozwinięcie wcześniejszych metod znakowania engramów.

Rozdzielność reprezentacji kontekstu od wartości afektywnej wspomnienia

Neurony aktywowane podczas doświadczenia awersyjnego lub nagradzającego oznaczono za pomocą ChR2 w zakręcie zębatym bądź w BLA. Następnie sprawdzano, czy ich optogenetyczna reaktywacja wystarczy do wywołania odpowiednio unikania lub preferencji. Myszy, których engram wiązał się z doświadczeniem awersyjnym, reagowały na światło zachowaniem odpowiadającym negatywnej wartości; zwierzęta z engramem wytworzonym podczas doświadczenia nagradzającego wykazywały reakcje apetytywne. W drugim etapie pierwotny engram reaktywowano podczas nowego warunkowania o przeciwnej walencji: ślad awersyjny aktywowano w sytuacji nagradzającej, a pozytywny – w warunkach awersyjnych. Późniejsze testy pozwoliły sprawdzić, czy znaczenie behawioralne ponownie aktywowanego zespołu uległo odwróceniu. W przypadku neuronów DG rezultat wskazywał na rzeczywistą zmianę związku między kontekstową reprezentacją a walencją. Zespół komórek, którego reaktywacja wcześniej wywoływała zachowanie awersyjne, po odpowiedniej procedurze mógł zacząć wywoływać reakcję apetytywną i odwrotnie.

Nie oznaczało to zniszczenia pierwotnego engramu ani powstania całkowicie nowej reprezentacji kontekstu. Autor książki wskazuje raczej na zmianę afektywnego znaczenia przypisanego do tej reprezentacji. Na poziomie obwodów zmiana ta korelowała z przekształceniem funkcjonalnej łączności między komórkami engramowymi w DG a populacjami BLA uczestniczącymi w reprezentowaniu przeciwnej walencji. Innymi słowy, względnie zachowany składnik "gdzie/co" mógł zostać ponownie związany z odmiennym komponentem określającym wartość zdarzenia dla organizmu. Jeszcze ciekawszy był fakt, czego nie udało się dokonać: kiedy bezpośrednio oznaczano

engram w BLA, próba przełączenia jego walencji za pomocą analogicznej procedury nie przyniosła takiego samego rezultatu.

Rozbieżność ta sugeruje funkcjonalną asymetrię pomiędzy hipokampalnym kodowaniem kontekstu a strukturami ciała migdałowatego związanymi z wartością afektywną. Nie jest zatem poprawne proste stwierdzenie, że każdy engram można dowolnie przestawić z negatywnego na pozytywny. Bardziej adekwatna jest teza, że określone komponenty pamięci znajdują się na różnych poziomach plastyczności, a zmiana walencji zachodzi poprzez rekonfigurację relacji między reprezentacją kontekstową a obwodami wartościującymi.

Eksperyment odsłania architekturę związku, a nie istnienie jednego centralnego regulatora emocjonalnego znaczenia. Z punktu widzenia teorii pamięci wynik ten wspiera odejście od traktowania wspomnienia jako monolitycznej jednostki. Epizod można analizować jako konstelację komponentów: reprezentacji kontekstu, przedmiotów, ludzi, sekwencji czasowej, działań, doznań interoceptywnych oraz wartości afektywnej. W naturalnym doświadczeniu elementy te wydają się psychologicznie zespolone, ponieważ zazwyczaj przywołujemy je razem. Jednak możliwość eksperymentalnego zmienienia jednego wymiaru przy względnym zachowaniu innego ujawnia, że spójność wspomnienia jest wynikiem organizacji systemu, a nie koniecznie własnością nierozdzielnej neuronalnej "bryły". Przypomina to obserwowane w innych obszarach neuronauki rozróżnienie między reprezentacją bodźca a jego aktualną wartością – ta ostatnia może zmieniać się wraz z doświadczeniem, stanem fizjologicznym i kontekstem, podczas gdy rozpoznawalność samego bodźca pozostaje zachowana. Taki model dobrze odpowiada podstawowej funkcji adaptacyjnej pamięci.

Plastyczność walencji jako warunek biologicznej adaptacji

Gdyby raz przypisana walencja była niezmienna, organizm mógłby stać się więźniem pierwszego doświadczenia. Miejsce, w którym kiedyś wystąpiło niebezpieczeństwo, na zawsze pozostałoby źródłem tej samej reakcji, nawet jeśli środowisko uległoby zmianie. Pokarm niegdyś korzystny pozostawałby pożądany bez względu na nowe konsekwencje, a osoba raz uznana za bezpieczną nie mogłaby zostać ponownie oceniona w świetle późniejszego zachowania.

Plastyczność znaczenia afektywnego nie jest więc jedynie podatnością na manipulację, lecz warunkiem racjonalnej adaptacji biologicznej. Organizm musi potrafić nie tylko zapamiętywać, ale i aktualizować ocenę tego, co pamięta. Właściwość tę można opisać jako kompromis między

trwałością identyfikacji a elastycznością wartościowania. Gdyby reprezentacja obiektu lub kontekstu zmieniała się całkowicie przy każdej zmianie wartości, system nie rozpoznałby, że wciąż ma do czynienia z tym samym elementem świata. Z drugiej strony, gdyby wartość pozostawała niezmienna mimo nowych informacji, zachowanie nie dostosowywałoby się do aktualnych warunków. Biologicznie korzystne jest zatem zachowanie względnej ciągłości reprezentacji przy jednoczesnej możliwości aktualizowania jej relacji z nagrodą lub zagrożeniem.

Badania nad przełączaniem walencji engramu dostarczają komórkowego przykładu tej ogólnej zasady. Należy jednak odróżnić zmianę walencji od wygaszania lęku. W klasycznym warunkowaniu wygaszanie następuje wtedy, gdy bodziec wcześniej zapowiadający zagrożenie jest wielokrotnie prezentowany bez wystąpienia bodźca awersyjnego. Współczesne modele uczenia zazwyczaj nie traktują wygaszania jako prostego wymazania wcześniejszej pamięci; powstaje raczej nowe uczenie konkurujące z pierwotnym skojarzeniem. Kontekst może nabrać znaczenia „teraz bezpieczny", mimo że ślad wcześniejszego zagrożenia nadal pozostaje w systemie, co potwierdzają zjawiska takie jak spontaniczny powrót reakcji po czasie, odnowienie lęku w innym kontekście czy reinstatement po ponownym doświadczeniu bodźca awersyjnego. Badanie Redondo i współpracowników było istotne właśnie dlatego, że próbowało wyjść poza klasyczną ekspozycję bez zagrożenia, aktywnie wiążąc istniejący engram z doświadczeniem o przeciwnej wartości. Rozróżnienie to ma ogromne znaczenie kliniczne.

Terapia zaburzeń lękowych i PTSD nie może być opisana jako proste „kasowanie strachu". W wielu skutecznych interwencjach pacjent uczy się nowych relacji: wspomnienie zachowuje treść faktograficzną, ale teraźniejszy kontekst, kontrola poznawcza, nowe doświadczenia bezpieczeństwa i reinterpretacja znaczenia ograniczają zdolność do automatycznego organizowania reakcji. Oznacza to, że terapia może działać poprzez tworzenie nowych modeli regulujących ekspresję starego śladu, a niekoniecznie przez unicestwienie samego engramu. Neurobiologiczny język „zmiany walencji" jest w tym kontekście inspirujący, jednak nie należy automatycznie utożsamiać mysiego eksperymentu z mechanizmem ludzkiej psychoterapii. Ludzka trauma jest bowiem znacznie bogatsza semantycznie niż laboratoryjne warunkowanie strachu. Wypadek, napaść, doświadczenie wojenne, strata dziecka czy zdrada obejmują pamięć percepcyjną i reakcje autonomiczne, ale także przekonania o własnej odpowiedzialności, interpretację intencji innych, poczucie zagrożenia, wstydu, winy i niesprawiedliwości oraz późniejsze społeczne znaczenie wydarzenia. Nawet jeśli niektóre elementarne mechanizmy awersyjnego uczenia są ewolucyjnie konserwowane, zmiana ludzkiego stosunku do traumy obejmuje procesy zachodzące od synapsy aż po narrację biograficzną. Translacja z engramu myszy do psychoterapii wymaga więc zachowania różnicy poziomów analizy, choć to właśnie ta różnica czyni eksperyment wartościowym konceptualnie.

Rozdzielenie treści wspomnienia od jego ładunku emocjonalnego

Autor pokazuje bowiem, że zachowanie pamięci o zdarzeniu nie musi oznaczać utrzymania niezmienionej reakcji emocjonalnej. Człowiek może pamiętać stratę i po latach reagować na nią inaczej niż w pierwszych dniach żałoby; może zachować wiedzę o wypadku, nie przeżywając przy każdej podróży paraliżującego lęku, lub pamiętać doznaną krzywdę, jednocześnie zmieniając jej miejsce w strukturze własnego życia. Na poziomie psychologicznym zjawisko to jest powszechne; neurobiologia engramów dostarcza natomiast modelu pozwalającego pytać, jakie zmiany obwodowe mogą odpowiadać podobnej elastyczności. Nie należy jednak przedstawiać zmiany emocjonalnego znaczenia jako procesu prowadzącego wprost od „złego wspomnienia" do „dobrego". Takie binarne przeciwstawienie byłoby zbyt ubogie. W życiu człowieka adaptacyjna zmiana często polega raczej na zmniejszeniu dominacji określonego afektu, zwiększeniu złożoności interpretacji lub włączeniu doświadczenia do szerszej narracji. Wspomnienie osoby zmarłej może pozostać bolesne i jednocześnie zacząć generować wdzięczność. Wydarzenie traumatyczne może nadal budzić smutek, lecz przestać być źródłem przekonania o permanentnym zagrożeniu. Dawna porażka nie musi stać się przyjemnością, ale może zyskać sens doświadczenia, które ukierunkowało późniejsze decyzje.

Ludzka walencja autobiograficzna jest często mieszana, wielowymiarowa i historycznie zmienna. Właśnie tutaj biografia Ramireza nabiera funkcji naukowej, o ile nie traktujemy jej jako dowodu neurobiologicznego. Jego opowieść o żałobie po Xu Liu pokazuje na poziomie fenomenologicznym to, co eksperymenty na engramach ujawniają w zupełnie innej skali: znaczenie wspomnienia może ewoluować przy zachowaniu jego rozpoznawalnego rdzenia. Powrót Ramireza do miejsc i bodźców związanych z Liu – muzyki, przestrzeni Bostonu czy wspólnych rytuałów – zostaje przedstawiony jako proces ponownego spotkania ze wspomnieniem, w którym paraliżujący żal stopniowo integruje się z poczuciem kontynuacji relacji i misji badawczej. Nie można na tej podstawie wnioskować o konkretnym przełączaniu walencji jego engramów w sensie eksperymentu Redondo, lecz można dostrzec analogię funkcjonalną: pamięć pozostaje, podczas gdy jej miejsce w strukturze emocjonalnej człowieka ulega przekształceniu.

Rozdzielenie treści od afektu nie oznacza wymazywania bólu

Z perspektywy psychologii żałoby jest to istotna korekta dawnego przekonania, jakoby zdrowienie wymagało „zerwania więzi" ze zmarłym. Współczesne koncepcje continuing bonds wskazują, że adaptacyjne przeżywanie straty może polegać na utrzymywaniu wewnętrznej relacji z osobą zmarłą przy jednoczesnym dostosowaniu modelu świata do jej fizycznej nieobecności. Pamięć nie musi zatem zostać usunięta ani emocjonalnie zobojętniona; powinna raczej zostać wpisana w nową konfigurację znaczeń, która umożliwi dalsze funkcjonowanie. To właśnie odróżnia biologiczną plastyczność od potocznego ideału „wymazania bólu". Podobne rozróżnienie powinno obowiązywać w analizie PTSD. Cel terapeutyczny nie polega zazwyczaj na zapomnieniu traumatycznego zdarzenia, co byłoby problematyczne zarówno z punktu widzenia praktycznego, jak i aksjologicznego.

Chodzi raczej o ograniczenie nieadekwatnej dominacji śladu traumatycznego nad teraźniejszością: zmniejszenie intruzji, nadmiernego pobudzenia, generalizacji zagrożenia, unikania oraz negatywnych przekonań utrwalonych wokół zdarzenia. Człowiek może nadal wiedzieć, co mu się przydarzyło, ale nie musi reagować tak, jakby to zdarzenie wciąż trwało.

Możliwość rozdzielenia reprezentacji od walencji stanowi jeden z najbardziej obiecujących konceptualnie rezultatów badań engramowych. Nie oznacza to jednak, że negatywna walencja jest zawsze patologią. Ewolucyjna funkcja pamięci awersyjnej polega właśnie na tym, aby istotne zagrożenia pozostawiały trwałe ślady. Organizm, który po bolesnym doświadczeniu natychmiast traciłby awersję, powtarzałby zachowania zwiększające ryzyko śmierci. Problem pojawia się wtedy, gdy reakcja przestaje być proporcjonalna do aktualnego zagrożenia, nadmiernie się generalizuje lub utrzymuje mimo zasadniczej zmiany środowiska. Patologia nie jest więc synonimem silnego wspomnienia, lecz zaburzeniem regulacji jego wpływu na działanie.

Taka perspektywa pozwala uniknąć technologicznego paternalizmu. Gdyby rozwój neurotechnologii pozwolił kiedyś skuteczniej ingerować w afektywny komponent ludzkich wspomnień, nie wystarczyłoby zapytać, czy można zmniejszyć cierpienie. Trzeba byłoby również ustalić, kiedy cierpienie jest dysfunkcją, a kiedy adekwatną reakcją na wartość wydarzenia. Człowiek może chcieć pamiętać własną winę właśnie dlatego, że nie chce obojętnieć wobec skrzywdzonej osoby. Ofiara przemocy może uważać gniew za element moralnego rozpoznania krzywdy, nawet jeżeli pragnie uwolnić się od paraliżującego lęku. Ocena interwencji nie może więc opierać się wyłącznie na prostym rachunku redukcji negatywnego afektu.

Tutaj neurobiologia bezpośrednio spotyka aksjologię. Dane empiryczne mogą wykazać, że określone połączenia między zespołami neuronalnymi są plastyczne, lecz nie odpowiadają na pytanie, którą zmianę powinniśmy uznać za pożądaną. Nauka może badać mechanizm wygaszania lęku, zmiany walencji czy osłabiania reaktywności engramu, ale nie wyprowadza z tego automatycznie normy, że każde negatywne wspomnienie powinno być złagodzone. Przejście od możliwości biologicznej do wskazania terapeutycznego wymaga dodatkowych kryteriów: stopnia cierpienia, funkcjonalnego upośledzenia, autonomii pacjenta, proporcjonalności interwencji, ryzyka skutków ubocznych oraz znaczenia wspomnienia dla integralności osoby.

Pojęcie integralności psychicznej staje się w tym kontekście szczególnie ważne. Tradycyjne medyczne rozumienie integralności koncentrowało się głównie na ciele, lecz rozwój neurotechnologii wyraźniej przesuwa uwagę na integralność procesów mentalnych. Jeżeli pamięć współtworzy tożsamość, preferencje, relacje i zdolność podejmowania decyzji, ingerencja w jej emocjonalną wartość może być czymś więcej niż leczeniem pojedynczego objawu – może potencjalnie zmieniać podstawy, na których jednostka ocenia osoby i sytuacje. Dlatego zgoda na przyszłe neurointerwencje w pamięć musiałaby obejmować nie tylko ryzyko biologiczne, ale także ryzyko zmiany sposobu wartościowania własnej historii. Problem ten można zilustrować prostym przykładem moralnym.

Rozdzielność treści i walencji jako fundament etycznej terapii pamięci

Załóżmy, że człowiek wyrządził komuś poważną krzywdę, a wspomnienie tego czynu wywołuje silne poczucie winy. Gdyby technologia pozwalała znacząco osłabić negatywną walencję takiego wspomnienia bez zmiany wiedzy o samym wydarzeniu, czy mielibyśmy do czynienia z terapią cierpienia, czy raczej z ingerencją w mechanizm moralnej odpowiedzialności? Odpowiedź nie jest oczywista.

Patologiczne poczucie winy może wymagać leczenia, lecz wina adekwatna często motywuje do naprawienia szkody, przeprosin i zmiany zachowania. Ten sam mechanizm neuronalny uczestniczy więc zarówno w cierpieniu wymagającym pomocy, jak i w emocji o kluczowej funkcji moralnej. Analogicznie można zapytać o pamięć ofiary. Jeżeli negatywna walencja wspomnienia przemocy zostałaby radykalnie osłabiona, czy oznaczałoby to odzyskanie autonomii, czy częściowe odcięcie faktu od jego moralnego znaczenia? Odpowiedź prawdopodobnie zależy od rodzaju interwencji i woli danej osoby. Redukcja fizjologicznego terroru podczas przywołania wspomnienia nie jest tym samym, co wyeliminowanie przekonania, że czyn był zły i należy się przeciw niemu sprzeciwiać.

Właśnie dlatego przyszłe technologie ingerowania w pamięć wymagałyby precyzji znacznie większej niż ogólna kategoria „zmiany emocji”. W ludzkim umyśle emocja, wartość, przekonanie i odpowiedzialność są ze sobą powiązane, choć nie są tożsame.

Badania Redondo i współpracowników dostarczają w tym kontekście nie tyle gotowego rozwiązania technologicznego, co modelu rozdzielności. Pokazują one, że neuronalna reprezentacja kontekstu oraz jej aktualny związek z walencją mogą – przynajmniej w określonym systemie eksperymentalnym – podlegać różnym regułom plastyczności. Jest to wynik znacznie subtelniejszy i intelektualnie bardziej płodny niż hasło o „zamienianiu złych wspomnień w dobre”, co sprawia, że publikacja ta pozostaje ważnym punktem odniesienia we współczesnych przeglądach badań engramowych. Nowsza literatura podkreśla z kolei, że engramy zachowują tożsamość określonych wspomnień mimo dynamicznych procesów ich łączenia, reaktywacji i reorganizacji. Potwierdza to potrzebę myślenia o pamięci w kategoriach plastycznej sieci relacji, a nie izolowanych zapisów. Pojęcie tożsamości engramu wymaga przy tym odróżnienia od tożsamości osoby. W neuronauce pytamy, co sprawia, że określona reprezentacja może nadal odnosić się do tego samego doświadczenia mimo zmian aktywności, połączeń i walencji. W filozofii osoby pytamy natomiast, co sprawia, że człowiek pozostaje sobą mimo przekształceń wspomnień, emocji, przekonań i materii biologicznej.

Podobieństwo tych problemów jest inspirujące, choć poziomy analizy nie są identyczne. Stabilność funkcjonalnego wzorca neuronalnego może uczestniczyć w ciągłości autobiograficznej, lecz nie wyczerpuje normatywnego i społecznego znaczenia osobowej tożsamości. Wyniki dotyczące walencji jeszcze mocniej podważają prosty model wspomnienia jako niezmiennego obiektu. Gdyby treść i wartość były nierozerwalnie zapisane w jednym zespole neuronalnym, ponowne powiązanie kontekstu z przeciwną wartością wymagałoby zniszczenia pierwotnej reprezentacji i utworzenia nowej. Tymczasem dane sugerują możliwość reorganizacji relacji między komponentami. Przeszłość biologiczna nie znika, ale jej funkcjonalne konsekwencje mogą zostać zmienione. Pamięć nie jest więc tylko śladem tego, co się wydarzyło, lecz układem relacji określających, co to wydarzenie oznacza dla organizmu teraz. Otwiera to pole do interpretacji: znaczenie emocjonalne wspomnienia zależy od teraźniejszości. Zdarzenie sprzed dwudziestu lat może być faktograficznie niezmienne, lecz nie posiadać dla czterdziestoletniego człowieka tej samej funkcji, jaką miało w wieku dwudziestu lat. Nowe doświadczenia, relacje, wiedza i zmiana pozycji społecznej wpływają na sposób integrowania przeszłości. Proces ten nie wymaga świadomego fałszowania historii; jest konsekwencją tego, że osoba nie jest nieruchomym obserwatorem własnych wspomnień. Zmienia się wraz z czasem, a zatem przekształca się również jej relacja do historii.

To właśnie dlatego dojrzała koncepcja terapii pamięci nie powinna obiecywać „pozbywania się złych wspomnień”. Trafniejsze jest pojęcie zmiany sposobu, w jaki wspomnienie organizuje teraźniejszość. Zdarzenie może pozostać składnikiem autobiografii, ale utracić zdolność automatycznego wywoływania nieproporcjonalnego lęku. Może zachować wagę moralną bez ciągłego generowania destrukcyjnego wstydu; może nadal budzić smutek, ale przestać uniemożliwiać tworzenie nowych więzi. Taka zmiana jest bliższa biologicznej logice aktualizacji niż fantazji o wymazywaniu historii. Eksperyment z odwracaniem walencji prowadzi zatem ku jednej z najważniejszych tez całej rozprawy: **to, że pamięć jest fizyczna, nie czyni jej niezmienną, a to, że jest zmienna, nie czyni jej nierzeczywistą**. Engram jest materialnym skutkiem doświadczenia, lecz jego funkcjonalne znaczenie zależy od relacji z innymi zespołami, stanem organizmu i późniejszym uczeniem.

Materializm nie musi więc oznaczać determinizmu, podobnie jak plastyczność nie musi oznaczać dowolności. Mózg zachowuje historię poprzez struktury wystarczająco stabilne, aby utrzymać informację, i wystarczająco plastyczne, aby informacja ta nie straciła adaptacyjnego sensu w świecie podlegającym zmianie.

To rozpoznanie pozwala inaczej spojrzeć również na wolność człowieka. Nie ma podstaw, by z neuroplastyczności wyprowadzać romantyczną tezę, że człowiek może dowolnie „przeprogramować własny mózg”. Ograniczenia biologiczne, wcześniejsze uczenie, środowisko społeczne, genetyka, temperament i historia rozwoju realnie kształtują zakres zmian. Jednocześnie równie niewłaściwa byłaby wizja człowieka całkowicie uwięzionego w raz utrwalonych śladach. Neurobiologia ukazuje raczej system zdolny do aktualizacji pod wpływem nowych doświadczeń. Wolność w takim obrazie nie oznacza niezależności od biologii, lecz możliwość działania organizmu, którego biologia sama zawiera mechanizmy uczenia się i reorganizacji.

Pozytywne engramy jako biologiczny zasób przeciwdziałający stresowi

Na tym tle szczególnego znaczenia nabiera późniejszy program badawczy Ramireza, skupiony na aktywacji pozytywnych wspomnień w modelach przewlekłego stresu. Autor opisuje eksperymenty, w których reaktywacja pozytywnie walentnych engramów była badana jako potencjalny sposób wpływania na zachowania anhedoniczne i reakcje stresowe. Jest to logiczne rozwinięcie pytania o walencję: skoro wartość wspomnienia może być modulowana, należy zapytać, czy istniejące pozytywne doświadczenie może stać się biologicznym zasobem przeciwdziałającym aktualnemu stanowi patologicznemu. Właśnie w tym punkcie idea pamięci jako "wewnętrznego antidotum"

zaczyna nabierać empirycznego kształtu, choć wymaga ona jeszcze większej ostrożności niż dotychczasowe analizy. Aktywowanie pozytywnego engramu u myszy poddanej procedurze przewlekłego stresu nie jest bowiem równoważne leczeniu ludzkiej depresji za pomocą wspomnień szczęśliwych chwil. Depresja kliniczna to zespół heterogeniczny, obejmujący procesy afektywne, poznawcze, motywacyjne, społeczne i biologiczne, których nie da się sprowadzić do deficytu jednego rodzaju reprezentacji. Badania na zwierzętach pozwalają jednak przeanalizować jeden kluczowy mechanizm: czy reaktywacja neuronalnego śladu pozytywnego doświadczenia jest w stanie zmienić aktualny stan układów motywacyjnych i stresowych.

Historia programu badawczego zatacza zatem konsekwentny łuk. Początkowo pytano, czy engram można odnaleźć. Następnie – czy można go sztucznie uruchomić. Później – czy można połączyć go z wydarzeniem, którego nie zawierała rzeczywista historia, tworząc fałszywe skojarzenie. Kolejny etap wykazał, że reprezentacja kontekstowa może zmienić związaną z nią walencję. Pytanie brzmi więc już nie tylko o to, czy można zmieniać pamięć, ale czy można wykorzystać ją jako aktywne narzędzie do zmiany aktualnego stanu mózgu.

Granica między poznaniem a terapią zaczyna się w tym miejscu zacierać. To, co pierwotnie służyło badaniu natury engramu, staje się eksperymentalnym modelem modulowania cierpienia. Zarazem im bliżej kliniki dochodzi neuronauka, tym mniej wystarcza sama skuteczność interwencji. Należy pytać, co dokładnie zostaje zmienione, na jak długo i kosztem jakich funkcji; jak dalece efekt z modelu zwierzęcego jest przeniesiony na człowieka oraz czy modyfikacja emocjonalnego znaczenia doświadczenia zachowuje komponenty pamięci niezbędne dla uczenia się, odpowiedzialności i ciągłości autobiograficznej. W ten sposób badania nad walencją prowadzą ku paradoksowi terapeutycznej ingerencji w pamięć. Najbardziej obiecującym celem nie jest bowiem stworzenie człowieka, który nie pamięta cierpienia, lecz takiego, którego pamięć o cierpieniu nie niszczy zdolności do życia w teraźniejszości. Różnica ta wydaje się subtelna, ale jest zasadnicza.

Pierwszy projekt zmierzałby ku amputacji fragmentów biografii. Drugi – ku odzyskaniu zdolności do umieszczania ich w nowym kontekście. Neurobiologia engramu sugeruje, że przeszłość może zachować faktograficzną tożsamość, a jednocześnie zmienić funkcjonalne miejsce, jakie zajmuje w systemie wartościującym organizmu.

Pozytywne engramy jako biologiczny zasób przeciwstojący stresowi

Właśnie dlatego możliwość zmiany walencji jest być może jednym z bardziej humanistycznych rezultatów badań prowadzonych za pomocą narzędzi, które na pierwszy rzut oka wydają się niemal bezwzględnie techniczne. Genetyczne znakowanie komórek, światłowód i foton nie mówią niczego o przebaczeniu, żałobie, odpowiedzialności czy odzyskiwaniu sensu. Pokazują jednak na elementarnym poziomie biologicznym, że doświadczenie i jego wartość nie muszą pozostawać związane raz na zawsze w tej samej konfiguracji. Dla organizmu zdolnego do uczenia się przeszłość posiada trwałość, ale nie absolutną władzę. To odkrycie nie daje człowiekowi prawa do dowolnego przepisywania historii. Przeciwnie, zwiększa ciężar odpowiedzialności.

Jeżeli emocjonalny sens pamięci jest podatny na modyfikację, trzeba rozstrzygać, które zmiany przywracają autonomię, które deformują znaczenie zdarzenia, a które mogą stać się narzędziem wpływu na cudze preferencje i zachowanie. Technologia, która pozwalałaby uwolnić ofiarę od paraliżującego lęku, w innym kontekście mogłaby posłużyć do osłabienia awersji, którą jednostka racjonalnie i moralnie chce zachować. Neurobiologia ponownie doprowadza zatem do miejsca, w którym odpowiedź na pytanie "co jest możliwe?" przestaje wystarczać. Kolejny etap programu eksperymentalnego jeszcze mocniej odsłoni tę ambiwalencję.

Jeśli negatywny i pozytywny sens wspomnienia mogą być modulowane, można zapytać, czy reaktywacja istniejących pozytywnych engramów potrafi przeciwdziałać zachowaniom związanym z przewlekłym stresem, anhedonią i lękiem. Wówczas pamięć przestaje być wyłącznie obiektem manipulacji. Staje się potencjalnym zasobem terapeutycznym - swoistym magazynem biologicznie utrwalonych stanów, do których mózg może ponownie uzyskać dostęp. To właśnie ten kierunek otwiera następny rozdział: problem pozytywnego engramu, stresu przewlekłego, anhedonii i granicy między eksperymentalnym "wewnętrznym antidotum" a rzeczywistą psychiatrią translacyjną. Pozytywny engram jako "wewnętrzne antidotum"?

Przejście od eksperymentalnej zmiany walencji wspomnienia do badań nad wykorzystywaniem pozytywnych engramów w stanach wywołanych przewlekłym stresem stanowiło logiczny, ale zarazem metodologicznie ryzykowny etap programu badawczego. Jeżeli bowiem doświadczenie o dodatniej wartości pozostawia identyfikowalny ślad neuronalny, a jego sztuczna reaktywacja może wpływać na aktualne zachowanie, pojawia się możliwość potraktowania pamięci nie tylko jako przedmiotu modyfikacji, lecz jako zasobu, za pomocą którego mózg może zostać wprowadzony w odmienny stan funkcjonalny. Materiał źródłowy ujmuje tę intuicję za pomocą sugestywnej metafory endogennego "antidotum": pozytywne doświadczenie miałoby pozostawiać w układzie

nerwowym ślad, który po późniejszym wzbudzeniu może przeciwstawiać się pewnym następstwom przewlekłego stresu. Metafora jest poznawczo cenna, ale należy zachować wobec niej dyscyplinę terminologiczną.

Engram nie jest lekiem produkowanym przez mózg, a jego optogenetyczna aktywacja nie stanowi odpowiednika gotowej terapii przeciwdepresyjnej. Badania wykazały coś bardziej precyzyjnego i przez to naukowo ciekawszego: sztuczne reaktywowanie komórek zakrętu zębatego aktywnych wcześniej podczas pozytywnego doświadczenia mogło czasowo, a przy wielokrotnej stymulacji także dłużej, odwracać niektóre behawioralne następstwa przewlekłego stresu u myszy. Kluczowa praca Steve'a Ramireza, Xu Liu, Christophera MacDonalda, Anthony'ego Moffy, Joanne Zhou, Rogera Redondo i Susumu Tonegawy została opublikowana w "Nature" w 2015 roku.

Badacze wychodzili od stosunkowo ostrożnego problemu: chroniczny stres u zwierząt może prowadzić do mierzalnych zmian zachowania obejmujących spadek motywacji, ograniczenie zainteresowania nagrodą i zmiany sposobu reagowania na wyzwania, natomiast nie było jasne, czy reaktywacja ściśle określonej populacji komórek związanej z wcześniejszym pozytywnym doświadczeniem wystarczy do zmodyfikowania tego stanu. Autorzy nie twierdzili, że stworzyli pełny model ludzkiej depresji ani że zlokalizowali jeden neuronalny "ośrodek szczęścia". Badali ograniczony zestaw zachowań indukowanych przez chronic immobilization stress, czyli dziesięciodniową procedurę przewlekłego unieruchamiania..

W języku popularnym zwierzęta poddane takim procedurom bywają określane jako "depresyjne", lecz naukowo trafniej mówić o zachowaniach depresjopodobnych, zmianach anhedonicznych lub zaburzeniach aktywnego i pasywnego radzenia sobie. Depresja człowieka jest zespołem klinicznym diagnozowanym na podstawie konstelacji objawów obejmujących nastrój, anhedonię, funkcjonowanie poznawcze, sen, apetyt, napęd, poczucie wartości, myślenie o przyszłości, a niekiedy również ideację samobójczą. Mysz nie może przekazać raportu o poczuciu bezsensu, winy czy utracie narracyjnej ciągłości życia. Model zwierzęcy nie reprezentuje więc całej choroby; pozwala badać wybrane mechanizmy zachowań i obwodów, które mogą mieć znaczenie dla części jej objawów. Sami autorzy pracy z 2015 roku posługiwali się pojęciami **depression-related behaviours** i podkreślali heterogeniczność klinicznej depresji.

Pozytywne engramy selektywnie redukują anhedonię

W badaniu pozytywne doświadczenie wywoływano u samców myszy poprzez kontakt z samicą w zmodyfikowanym środowisku klatki domowej. W trakcie tego procesu, w okresie otwartego okna znakowania, komórki zakrętu zębatego hipokampa aktywowane przez sytuację nagradzającą

uzyskiwały ekspresję światłoczułego białka. Dla porównania stworzono grupy kontrolne, w których znakowano populacje aktywne podczas doświadczeń neutralnych lub negatywnych. Badacze wykazali, że różne rodzaje przeżyć angażowały porównywalny odsetek komórek DG; miało to kluczowe znaczenie kontrolne, gdyż późniejsze różnice behawioralne nie mogły być wyjaśnione samą liczbą komórek podlegających optogenetycznej aktywacji.

Następnie część zwierząt poddano przewlekłemu stresowi unieruchomienia, co wywołało zmiany widoczne w kilku standardowych testach behawioralnych. W teście preferencji sacharozy, będącym wskaźnikiem anhedonii, zestresowane myszy rzadziej wybierały słodki roztwór. W teście zawieszenia za ogon odnotowano zmianę proporcji między aktywnym a pasywnym reagowaniem na sytuację bez wyjścia, natomiast w teście nowością hamowanego pobierania pokarmu stres wydłużył czas rozpoczęcia jedzenia w nowym otoczeniu. Jednocześnie procedura wpłynęła na wskaźniki lękopodobne w innych testach. Konstrukcja doświadczenia pozwoliła zatem sprawdzić, czy reaktywacja pozytywnej pamięci niweluje wszystkie konsekwencje stresu, czy jedynie ich określony podzbiór. Wynik okazał się znacznie bardziej selektywny, niż sugerowałoby ogólne określenie „działanie przeciwdepresyjne”.

Optogenetyczne pobudzenie komórek DG oznaczonych podczas pozytywnego doświadczenia zwiększyło u zestresowanych zwierząt preferencję sacharozy i aktywność w teście zawieszenia za ogon, a także skróciło czas rozpoczęcia jedzenia w teście nowością hamowanego pobierania pokarmu. Nie zaobserwowano jednak analogicznej poprawy w miarach lęku uzyskiwanych w teście otwartego pola oraz elevated plus maze. Sam ruch zwierząt również nie uległ zmianie, co wykluczało sprowadzenie efektu do ogólnego pobudzenia motorycznego. Innymi słowy, reaktywacja pozytywnego engramu nie działała jak uniwersalny przełącznik z "negatywnego" na "pozytywny" stan. Modyfikowała ona konkretne komponenty behawioralne stresu, pozostawiając inne względnie niezmienione.

Taka selektywność ma istotne znaczenie teoretyczne. W psychiatrii często poszukuje się jednego mechanizmu zdolnego wyjaśnić szeroką kategorię diagnostyczną, podczas gdy zarówno klinika, jak i neurobiologia wskazują na heterogeniczność objawów. Anhedonia, lęk oraz deficyty poznawcze i motywacyjne mogą mieć odmienne podstawy sieciowe i neurochemiczne.

Badanie Ramireza i współpracowników dostarcza dowodu właśnie na taką rozdzielność. Manipulacja wystarczająca do zmiany zachowań związanych z nagrodą i aktywnym reagowaniem nie wystarczyła do normalizacji wszystkich miar lęku. Autorzy publikacji rozważali w tym kontekście różnice funkcjonalne w osi grzbietowo-brzusznej hipokampa oraz możliwość silniejszego udziału innych układów – w tym relacji między ciałem migdałowatym a brzusznym hipokampem – w regulacji zachowań lękowych.

Pozytywne engramy aktywują sieci motywacyjno-behawioralne, a nie sam nastrój

Wynik ten chroni przed zbyt łatwym utożsamieniem "pozytywnego wspomnienia" z globalnym dobrym nastrojem. Engram powstały podczas doświadczenia nagradzającego uczestniczy w sieci, która po sztucznej reaktywacji może wpływać na konkretne komponenty aktualnego stanu behawioralnego. Nie oznacza to jednak, że neuronalne ślady pozytywnych doświadczeń zawierają w sobie skondensowane "szczęście", które można uwolnić światłem. Takie określenie ignorowałoby zarówno wielowymiarowość afektu, jak i strukturę obwodów.

Pozytywna pamięć jest reprezentacją doświadczenia osadzonego w systemach hipokampalnych, afektywnych, motywacyjnych i nagradzających; jej reaktywacja oddziałuje na te układy poprzez określone drogi funkcjonalne. Właśnie dlatego kluczową częścią eksperymentu była próba ustalenia, jak sygnał rozpoczynający się od reaktywowanego engramu DG propaguje się przez mózg. Analiza ekspresji **c-Fos** wskazała na zwiększoną aktywność między innymi w jądrze półleżącym oraz strukturach ciała migdałowatego po stymulacji pozytywnego engramu. Następnie, za pomocą manipulacji farmakologicznych i projekcyjnie specyficznej optogenetyki, sprawdzono funkcjonalne znaczenie tych połączeń. Wyniki wykazały, że glutaminergiczna aktywność na szlaku obejmującym hipokamp, ciało migdałowate i jądro półleżące uczestniczyła w ostrym efekcie behawioralnym.

Jądro półleżące zajmuje w tym mechanizmie pozycję szczególnie interesującą, gdyż stanowi jedno z kluczowych miejsc integracji informacji o nagrodzie, motywacji i działaniu. Jego funkcji nie należy sprowadzać do popularnego określenia "centrum przyjemności". System ten uczestniczy raczej w nadawaniu bodźcom wartości motywacyjnej, integrowaniu sygnałów o aktualnym stanie i kierowaniu zachowaniem ku określonym celom. Dzięki takim strukturom informacja płynąca z układów pamięciowych i afektywnych może zostać przełożona na zmianę prawdopodobieństwa konkretnego zachowania. Reaktywacja pozytywnego engramu nie kończy się zatem na wewnętrznym "odtworzeniu" wcześniejszego doświadczenia; uruchamia sieć zdolną zmienić sposób, w jaki zwierzę zachowuje się w aktualnej sytuacji.

Rola ciała migdałowatego jest równie istotna, ponieważ struktury te łączą reprezentacje bodźców z ich znaczeniem emocjonalnym i motywacyjnym. W omawianym badaniu zahamowanie projekcji z BLA do jądra półleżącego osłabiało behawioralne efekty aktywacji pozytywnego engramu. Nie obserwowano analogicznej konieczności w przypadku badanej projekcji z przyśrodkowej kory przedczołowej. Wynik ten nie oznacza, że kora przedczołowa nie odgrywa roli w depresji czy

regulacji emocji; wskazuje jedynie, że w tym konkretnym modelu i ostrym efekcie funkcjonalny przepływ informacji przez drogę BLA-NAcc był kluczowy.

Dodatkowym elementem układu była sygnalizacja dopaminergiczna w jądrze półleżącym. Antagoniści receptorów dopaminowych blokowali efekt wywoływany przez optogenetyczne wzbudzenie pozytywnej pamięci. Jest to zgodne z wiedzą o roli dopaminy nie jako prostego chemicznego odpowiednika przyjemności, lecz neuroprzekaźnika uczestniczącego w uczeniu wartości, motywacji i organizowaniu działania. Pozytywny engram wpływa więc na aktualne zachowanie nie dlatego, że hipokamp sam "produkuje nastrój", ale dlatego, że jego reaktywacja angażuje układy afektywno-motywacyjne.

Wielokrotna aktywacja engramu indukuje trwałą plastyczność

Powstaje w ten sposób bardziej precyzyjna wersja metafory "wewnętrznego antidotum". Pozytywna pamięć może być rozumiana jako biologicznie zachowany wzorzec, który po odpowiednim dostępie jest zdolny rekrutować systemy wartościowania i motywacji przeciwko zmianom wywołanym stresem. Nie jest to jednak zamknięta dawka dobrego afektu przechowywana w hipokampie, lecz dostęp do konkretnej konfiguracji sieciowej oddziałującej na inne układy. Terapia, gdyby kiedyś miała wykorzystywać podobną zasadę u człowieka, musiałaby zatem nie tyle "włączać szczęśliwe wspomnienie", co skutecznie i selektywnie modyfikować dynamikę szerszej sieci. Kluczowe okazało się tutaj rozróżnienie między efektem ostrym a długotrwałym.

Jednorazowa optogenetyczna reaktywacja pozytywnego engramu zmieniała zachowanie podczas stymulacji, lecz efekt ten znikał w testach wykonywanych następnego dnia bez aktywacji optycznej. Badacze wykazali zatem, że pojedyncza interwencja była całkowicie zależna od bieżącej aktywności obwodu i nie stanowiła trwałego "wyleczenia" stanu wywołanego stresem. Dopiero wielokrotna stymulacja przyniosła inny rezultat. Zwierzęta, u których pozytywny engram reaktywowano dwukrotnie dziennie przez pięć dni, wykazywały zmiany w zachowaniu również poza okresem bezpośredniej aktywacji optogenetycznej. W porównaniu z grupami kontrolnymi obserwowano u nich zwiększoną preferencję sacharozy oraz zmianę aktywnego reagowania w teście zawieszenia.

Efekt ten nie występował po jednodniowej stymulacji ani po wielokrotnym reaktywowaniu neutralnego engramu. Eksperyment przeszedł więc od analizy chwilowego uruchamiania sieci do pytania, czy powtarzalne aktywowanie pozytywnej reprezentacji może wywołać trwałe procesy plastyczne. W tym miejscu pojawia się kwestia neurogenezy dorosłych w zakręcie zębatym. Po

pięciodniowej stymulacji pozytywnego engramu badacze zaobserwowali większą liczbę komórek wykazujących markery powstawania i dojrzewania nowych neuronów, takie jak doublecortin oraz PSA-NCAM. Wynik ten odpowiada głównemu wątkowi książki, która łączy powtarzalną aktywację pozytywnych engramów ze zwiększeniem markerów neurogenezy w strefie podziarnistej zakrętu zębatego.

Potwierdzenie tych danych w oryginalnej pracy wymaga jednak istotnego ograniczenia interpretacyjnego: wzrost markerów neurogenezy współwystępował z poprawą zachowania, lecz badanie nie dowiodło, że to właśnie neurogeneza była przyczyną tego efektu. Autorzy wprost wskazywali, że ustalenie związku przyczynowego wymaga dalszych eksperymentów. Jest to istotne rozróżnienie – jednoczesne wystąpienie dwóch zmian nie oznacza, że jedna z nich wytworzyła drugą.

Wielokrotna stymulacja może poprzez wspólne mechanizmy hormonalne, neuromodulacyjne, transkrypcyjne lub sieciowe oddziaływać równolegle zarówno na zachowanie, jak i na neurogenezę. Możliwe jest również, że neurogeneza stanowi część mechanizmu pośredniczącego, jednak sama korelacja tego nie rozstrzyga. Autorzy wymieniali między innymi hipotetyczne mechanizmy związane z CREB, BDNF, aktywnością układu dopaminergicznego czy odwracaniem stresowo indukowanych zmian strukturalnych, traktując je jednak jako kierunki przyszłych badań, a nie ustalony łańcuch przyczynowy. Warto zatrzymać się przy samym pojęciu neurogenezy dorosłych. Zakręt zębaty pozostaje jednym z obszarów najczęściej analizowanych pod tym względem w modelach gryzoni, a stres realnie wpływa na proliferację i dojrzewanie nowych komórek. W badaniu z 2015 roku większa liczba komórek wykazujących markery neurogenezy współwystępowała z pozytywną zmianą preferencji sacharozy u poszczególnych zwierząt. Nie daje to jednak podstaw do twierdzenia, że pięciodniowa stymulacja "odbudowała hipokamp" lub że leczenie depresji powinno sprowadzać się do maksymalizacji neurogenezy. Zjawisko to jest elementem znacznie szerszej ekologii plastyczności neuronalnej, obejmującej synapsy, dendryty, neuromodulatory, ekspresję genów i zmiany aktywności całych sieci.

Bezpośredni dostęp do engramu jako sposób na anhedonię

Jeszcze ciekawszy okazał się wynik dotyczący naturalnego pozytywnego doświadczenia. W eksperymencie wielokrotne zapewnienie zestresowanym zwierzętom nagrody społecznej nie odtwarzało w pełni trwałego efektu, jaki uzyskiwano poprzez bezpośrednią optogenetyczną reaktywację wcześniej utworzonego pozytywnego engramu. Autorzy traktowali ten rezultat jako

argument za hipotezą, że inwazyjne pobudzenie komórek DG pozwala skuteczniej uzyskać dostęp do wewnętrznej reprezentacji pozytywnego doświadczenia i związanych z nią struktur niż zewnętrzna prezentacja bodźca nagradzającego u organizmu w stanie przewlekłego stresu. Wynik ten jest szczególnie istotny w kontekście anhedonii. Jedną z cech stanów depresyjnych jest właśnie osłabiona zdolność reagowania na bodźce, które wcześniej miały wartość nagradzającą. Jeśli organizm znajduje się w takim stanie, samo przedstawienie pozytywnego bodźca z zewnątrz może nie uruchomić układów motywacyjnych z należytą siłą. Bezpośrednie wzbudzenie neuronalnego komponentu wcześniejszego doświadczenia pozwala natomiast ominąć część tego zaburzonego procesu dostępu.

Jest to jednak wciąż hipoteza mechanistyczna wywiedziona z modelu zwierzęcego, a nie dowód na to, że analogiczna zasada wyjaśnia ludzką anhedonię w całej jej różnorodności. Niemniej na poziomie psychologii człowieka taka analogia jest poznawczo inspirująca. Osoba w ciężkim epizodzie depresyjnym może intelektualnie wiedzieć, że posiadała wcześniej przyjemne doświadczenia i że istnieją ludzie lub działania, które dawniej miały dla niej znaczenie, a jednocześnie pozostawać niezdolna do afektywnego dostępu do tej wartości. Fakt autobiograficzny i jego aktualna moc motywacyjna mogą zostać rozdzielone. Nie musi to oznaczać utraty samego wspomnienia; problem może dotyczyć sposobu, w jaki reprezentacja zostaje włączona do bieżącego systemu wartościowania. Badania nad pozytywnym engramem u myszy nie rozstrzygają mechanizmu ludzkiego zjawiska, ale dostarczają modelu pokazującego, że neuronalna reprezentacja pozytywnego doświadczenia może przetrwać stan, w którym organizm zachowuje się tak, jakby aktualny dostęp do nagrody był ograniczony. Rozróżnienie między przechowywaniem a dostępem prowadzi tutaj do znacznie szerszego problemu psychiatrii: objaw psychiczny nie zawsze musi wynikać z braku odpowiedniej reprezentacji. Może wiązać się z jej niedostępnością, niewłaściwym kontekstem wydobycia, zaburzeniem relacji z układami wartościowania albo dominacją konkurencyjnych wzorców.

Badania nad engramami przesuwają zatem uwagę z pytania „czy dana informacja istnieje w mózgu?” ku pytaniu „czy system potrafi ją prawidłowo wykorzystać?”. Jest to przejście od ontologii zapisu do funkcjonalnej dynamiki dostępu.

Taka perspektywa okaże się później szczególnie ważna w analizie amnezji i choroby Alzheimera. W niektórych modelach eksperymentalnych brak naturalnego przypominania nie musi oznaczać całkowitej destrukcji wszystkich składników śladu pamięciowego; bezpośrednia reaktywacja zespołów neuronalnych może w pewnych sytuacjach ujawnić informacje niewydobywane poprzez normalne wskazówki. Już badania pozytywnych engramów wskazują na analogiczny schemat: doświadczenie o dodatniej wartości pozostawiło ślad, lecz aktualny stan zestresowanego organizmu

nie przekładał go automatycznie na właściwe zachowanie – eksperymentalny dostęp do engramu zmieniał tę relację. Jednocześnie termin „pozytywne wspomnienie" wymaga naukowej czujności. W eksperymencie pozytywność operacjonalizowano na podstawie doświadczenia nagradzającego i późniejszego zachowania zwierzęcia, co nie oznacza istnienia jednej neuronalnej kategorii obejmującej wszystkie pozytywne wspomnienia. Kontakt społeczny, pokarm, sukces, bezpieczeństwo, więź rodzicielska czy osiągnięcie celu angażują odmienne reprezentacje i systemy. Nawet u człowieka jedno wspomnienie może posiadać jednocześnie walencję dodatnią i ujemną: nostalgia zawiera przyjemność splecioną ze stratą, wspomnienie trudnego sukcesu może łączyć dumę z cierpieniem, a pamięć o zmarłej osobie budzić miłość oraz ból.

Użyteczność kategorii dodatniej walencji nie powinna więc przesłonić heterogeniczności doświadczeń. Z podobnego powodu nie można łatwo wyprowadzać z omawianego eksperymentu programu psychologicznego w rodzaju „myśl pozytywnie, a mózg sam się uleczy". Byłoby to nie tylko metodologicznie nieuzasadnione, lecz potencjalnie krzywdzące wobec osób cierpiących na zaburzenia psychiczne. W badaniu efekt uzyskiwano bowiem przez genetycznie uwarunkowaną, bezpośrednią optogenetyczną aktywację określonej populacji neuronów.

Engramy jako biologiczny fundament rezyliencji i predykcji

Świadome przywołanie pozytywnego wspomnienia przez człowieka jest procesem nieporównywalnie bardziej złożonym; obejmuje ono kontrolę poznawczą, reprezentację semantyczną, sieci autobiograficzne oraz aktualny stan afektywny. Fakt, że oba procesy można na ogólnym poziomie określić mianem „reaktywacji pozytywnej pamięci", nie czyni ich neurobiologicznie równoważnymi. Jednocześnie w psychoterapii stosuje się strategie wykorzystujące pamięć autobiograficzną, pozytywne doświadczenia, wzmacnianie dostępu do nagrody, trening konkretności wspomnień czy rekonstrukcję znaczenia zdarzeń.

Badania engramowe mogą dostarczać dla takich metod dodatkowych pytań mechanistycznych, ale nie powinny służyć do ich pozornego "udowadniania" przez prostą analogię z optogenetyką. Związek między poziomem komórkowym a psychologicznym wymaga bowiem pośrednich etapów wyjaśnienia. Interdyscyplinarność naukowa nie polega na tym, że ten sam termin – pamięć – pozwala automatycznie utożsamić proces zachodzący w kulturze, psychoterapii i zakręcie zębatym.

Omawiane wyniki stawiają również interesujące pytanie o odporność psychiczną. Rezyliencja bywa nieprecyzyjnie traktowana jako stabilna cecha osoby, podczas gdy współczesne podejścia coraz

częściej ujmują ją jako dynamiczny proces zależny od biologii organizmu, historii doświadczeń, środowiska społecznego i dostępnych zasobów regulacyjnych. Z perspektywy engramów można zapytać, czy jednym z takich zasobów jest zdolność do skutecznego reaktywowania reprezentacji wcześniejszych doświadczeń bezpieczeństwa, skuteczności lub nagrody w warunkach późniejszego stresu. Nie oznacza to, że rezyliencja „znajduje się" w pozytywnych engramach, lecz wskazuje na możliwy biologiczny poziom mechanizmu, poprzez który korzystne przeszłe doświadczenie wpływa na aktualną adaptację.

Jeżeli dostęp do pozytywnych engramów może modulować zachowanie po stresie, to analogicznie nadmierna reaktywacja negatywnych śladów może zwiększać podatność na stany nieadaptacyjne. Późniejsze badania na modelach chronic social defeat wskazywały, że hipokampalne engramy związane z negatywnym doświadczeniem mogą wpływać na podatność na zachowania typowe dla przewlekłego stresu społecznego; aktywowanie lub hamowanie takich populacji zmieniało poziom unikania społecznego. Sugeruje to, że znaczenie pamięci dla psychopatologii może nie polegać na prostym bilansie „dobrych" i „złych" wspomnień, lecz na dynamicznej dostępności konkurencyjnych reprezentacji oraz ich zdolności do rekrutowania określonych obwodów.

Taki model współgra z koncepcją mózgu jako systemu predykcyjnego rozwiniętą wcześniej w artykule. Organizm interpretuje teraźniejszość na podstawie rozkładu prawdopodobieństw ukształtowanego przez przeszłość. Jeśli doświadczenia zagrożenia są szczególnie dostępne, mogą zwiększać oczekiwanie zagrożenia; jeśli aktualizacja systemu została zaburzona, bezpieczne sygnały mogą nie wystarczyć do korekty modelu. Pozytywne engramy można wówczas traktować jako reprezentacje zawierające alternatywne informacje o świecie – świadectwo tego, że istnieją sytuacje nagradzające, relacje bezpieczne i działania prowadzące do korzystnego rezultatu. Ich skuteczna reaktywacja może przesuwać aktualną dynamikę systemu nie dlatego, że neguje negatywne doświadczenie, lecz dlatego, że zmienia zbiór reprezentacji aktywnie wpływających na decyzję.

Pamięć autobiograficzna jako dynamiczny zasób regulacyjny

W kontekście ludzkiej autobiografii problem staje się jeszcze bardziej złożony. Osoba w stanie depresyjnym może interpretować własną historię, selekcjonując informacje zgodne z aktualnym, negatywnym obrazem siebie. Wspomnienia sukcesów, bliskich więzi czy przyjemności nie muszą znikać całkowicie; mogą stać się jednak mniej dostępne lub wykazywać mniejszą afektywną żywość. Zjawiska takie jak tendencyjność pamięci zgodna z nastrojem, nadmierna ogólność wspomnień autobiograficznych czy trudności w kreowaniu pozytywnej wizji przyszłości dowodzą, że między

aktualnym stanem afektywnym a reprezentacją autobiograficzną istnieje sprzężenie zwrotne. Nie należy redukować tych procesów wyłącznie do mechanizmów znanych z mysiego DG, jednak eksperymenty Ramireza otwierają drogę do badania tego, jak sztuczne przesuwanie dostępności konkretnych śladów pamięciowych wpływa na ogólny stan organizmu. Pojawia się tu jednak pytanie o kierunek przyczynowości.

Czy to negatywny stan ogranicza dostęp do pozytywnych doświadczeń, czy może ograniczona aktywacja pozytywnych reprezentacji podtrzymuje ten stan? W przypadku złożonych zaburzeń najbardziej prawdopodobna odpowiedź brzmi: zależności te są wzajemne. Procesy poznawcze, motywacyjne, neuroendokrynne i społeczne tworzą pętle sprzężeń zwrotnych. Człowiek, który nie oczekuje nagrody, rzadziej podejmuje działania mogące ją przynieść; mniejsza liczba pozytywnych doświadczeń utwierdza go w przekonaniu o braku nagród; wycofanie społeczne odcina od wsparcia, a brak tego wsparcia pogłębia poczucie izolacji. Neurobiologia pamięci dodaje do tej pętli poziom dostępności i reaktywacji reprezentacji wcześniejszych doświadczeń. Z tego względu kuszące pojęcie "wewnętrznego antidotum" należy rozumieć raczej jako metaforę zasobu niż substancji leczniczej.

Mózg przechowuje ślady doświadczeń, które w odpowiednich warunkach mogą uruchamiać inne stany sieciowe. Część z tych śladów może przeciwdziałać aktualnej dominacji systemów związanych ze stresem i brakiem nagrody. Jest to koncepcja silniejsza naukowo niż twierdzenie, że każde szczęśliwe wspomnienie samo w sobie jest lekarstwem; wskazuje bowiem na mechanizm konkurencji, regulacji i dostępu między reprezentacjami. Wymiar translacyjny wymaga jednak rygorystycznego ograniczenia oczekiwań. Optogenetyka zastosowana w omawianych badaniach opierała się na wprowadzeniu do komórek białek światłoczułych oraz implantacji światłowodów, co obecnie nie stanowi realistycznej metody selektywnego przywoływania autobiograficznych engramów u ludzi. Co więcej, ludzka pamięć pozytywnego doświadczenia jest rozproszona w wielu strukturach, zawiera komponenty semantyczne i narracyjne i nie daje się utożsamić z niewielką populacją neuronów DG.

Autor książki trafnie dostrzega translacyjny potencjał tych badań, jednak jego sugestie dotyczące DBS, neurofeedbacku czy stymulacji neurogenezy należy traktować jako kierunki hipotetyczne, a nie potwierdzoną kontynuację programu optogenetycznego. Najcenniejsza translacja nie musi zresztą polegać na bezpośrednim kopiowaniu technologii. Znacznie bardziej realistyczne jest wykorzystanie badań engramowych do identyfikacji zasad organizacji obwodów i potencjalnych punktów interwencji. Jeśli wiadomo, że określony stan pamięciowy oddziałuje poprzez konkretne połączenia na układy motywacyjne, można poszukiwać farmakologicznych, neuromodulacyjnych,

behawioralnych lub nieinwazyjnych sposobów wpływania na analogiczne sieci, bez konieczności wszczepiania światłowodów i genetycznego znakowania pojedynczych engramów.

Neuroplastyczność a etyka modyfikacji preferencji

Właśnie tak podstawowe badania na zwierzętach mogą mieć znaczenie translacyjne: nie jako gotowa recepta, lecz jako mapa możliwych mechanizmów. Tutaj ponownie ujawnia się różnica między terapią objawową a terapią modyfikującą sam mechanizm. Jednorazowa aktywacja pozytywnego engramu zmieniała zachowanie jedynie w czasie działania bodźca optycznego, co przypominało raczej przejściową modulację stanu. Wielokrotna stymulacja wiązała się natomiast z efektami trwającymi poza samą interwencją oraz zmianami markerów plastyczności. Sugeruje to, że powtarzalna kontrola stanu sieci może stopniowo zmieniać jej dynamikę. Jest to ogólna zasada istotna nie tylko dla optogenetyki, lecz także dla psychoterapii, rehabilitacji i uczenia: jednorazowa aktywacja określonego wzorca bywa chwilowa, podczas gdy powtarzalne doświadczenie może prowadzić do trwałej reorganizacji.

Nie powinno się jednak mechanicznie utożsamiać tych procesów. Psychoterapia nie jest "naturalną optogenetyką", a rozmowa terapeutyczna nie pobudza selektywnie oznaczonych komórek engramowych w sposób odpowiadający światłu ChR2. Można natomiast postawić rozsądniejszą hipotezę na wyższym poziomie organizacji: powtarzalne doświadczenia poznawcze i emocjonalne mogą zmieniać dostępność reprezentacji, sposób ich wartościowania oraz sieci regulujące zachowanie. Neuroplastyczność stanowi konieczne biologiczne podłoże takich zmian, choć dokładny mechanizm jest znacznie bogatszy niż pojedynczy eksperymentalny paradygmat. Na tym tle pojawia się ważne zagadnienie etyczne.

Jeśli możliwe byłoby kiedyś selektywne zwiększanie dostępności pozytywnych wspomnień, granica między terapią a ulepszaniem mogłaby stać się nieostra. Inaczej oceniamy interwencję przywracającą zdolność odczuwania nagrody osobie z ciężką anhedonią, a inaczej technologię wzmacniającą pozytywne wartościowanie u zdrowej osoby w celu zwiększenia jej produktywności, motywacji czy zgodności z oczekiwaniami otoczenia. To samo narzędzie neuronalne mogłoby służyć zatem przywracaniu funkcji albo projektowaniu pożądanego stanu afektywnego. Problem pogłębia się, gdy pamięć wpływa na preferencje. Zmieniając dostępność określonych pozytywnych engramów, można teoretycznie oddziaływać nie tylko na nastrój, ale i na to, jakie działania oraz relacje wydają się atrakcyjne. Wówczas pojawia się pytanie o autentyczność decyzji. Jeśli człowiek po interwencji częściej wybiera określoną możliwość dlatego, że technologia wzmocniła neuronalną reprezentację związanej z nią nagrody, czy wybór pozostaje w pełni jego? Pytanie to nie ma

prostego rozwiązania, ponieważ naturalne wychowanie, reklama, doświadczenia społeczne i procesy uczenia nieustannie modyfikują nasze preferencje. Neurotechnologia różni się jednak potencjalną precyzją oraz możliwością obejścia części normalnych kanałów perswazji i refleksji. Badania nad pozytywnymi engramami są więc istotne nie tylko dla neuropsychiatrii, lecz dla filozofii autonomii.

Tradycyjnie autonomia kojarzona jest z wolnością działania zgodnie z własnymi preferencjami. Neurotechnologia zmusza do zadania wcześniejszego pytania: skąd pochodzą same preferencje i w jakich warunkach ich modyfikacja pozostaje zgodna z autonomią podmiotu. Terapia zaakceptowana świadomie przez pacjenta w celu odzyskania utraconej zdolności odczuwania nagrody może wzmacniać jego autonomię. Manipulacja analogicznym mechanizmem bez jego świadomej zgody mogłaby ją natomiast ograniczać.

Pozytywne engramy jako biologiczny zasób adaptacyjny

Eksperyment Ramireza i współpracowników można odczytać na kilku poziomach jednocześnie. Na poziomie komórkowym wykazał on, że zespół DG oznaczony podczas pozytywnego doświadczenia zachowuje funkcjonalne znaczenie po późniejszej reaktywacji. W skali obwodowej wskazał rolę sieci obejmującej ciało migdałowate i jądro półleżące, natomiast w wymiarze behawioralnym pokazał możliwość odwrócenia wybranych skutków przewlekłego stresu. Analiza plastyczności ujawniła różnicę między efektami jednorazowej a wielokrotnej stymulacji oraz współwystępowanie zmian markerów neurogenezy, a poziom translacyjny wskazał potencjalne punkty interwencji. Żaden z tych aspektów nie powinien jednak być bezpośrednio utożsamiany z gotową metodą leczenia ludzkiej depresji. Najciekawszy rezultat ma prawdopodobnie charakter bardziej ogólny.

Pamięć nie jest wyłącznie mechanizmem, przez który wcześniejsze cierpienie oddziałuje na teraźniejszość. Zachowuje ona również ślady korzystnych doświadczeń, które mogą stanowić przeciwwagę dla stanów wywołanych późniejszym stresem. Biologiczna historia organizmu nie składa się jedynie z ran. Zawiera także reprezentacje bezpieczeństwa, nagrody, więzi i skutecznego działania. To, czy zostaną one wykorzystane w bieżącej regulacji, zależy od zdolności systemu do ich reaktywacji i włączenia w aktualną dynamikę sieci. W tym ujęciu pojęcie "wewnętrznego antidotum" może zostać zachowane, o ile pozbawi się je medycznego literalizmu. Nie oznacza ono lekarstwa ukrytego w hipokampie.

Oznacza raczej, że wcześniejsze pozytywne doświadczenie pozostawia biologiczny zasób, który pod pewnymi warunkami wpływa na późniejsze zachowanie organizmu. Neurobiologia engramu ujawnia więc symetrię o istotnym znaczeniu antropologicznym: skoro przeszłość może nas ranić poprzez utrwalone reprezentacje zagrożenia, może również dostarczać materiału dla przyszłej adaptacji. Jednak w chwili, gdy pamięć zaczyna jawić się jako potencjalny zasób terapeutyczny, pojawia się kluczowy problem. Jeżeli organizm zachowuje engram, lecz traci do niego naturalny dostęp, czy możemy twierdzić, że pamięć została utracona? Czy amnezja zawsze oznacza zniszczenie informacji, czy jedynie niemożność jej wydobycia? Pytanie to prowadzi program Tonegawa Lab do radykalnego rozróżnienia między **storage failure** a **retrieval failure**. Wówczas engram przestaje być interesujący tylko dlatego, że można go zmieniać; staje się narzędziem pozwalającym badać, czy to, czego organizm nie potrafi sobie przypomnieć, może w pewnym sensie nadal istnieć w jego mózgu.

> W ostatecznym rozrachunku neurobiologia engramów uczy nas, że choć przeszłość jest fizycznie zapisana w strukturach mózgu, nie musi ona stanowić dla nas deterministycznego wyroku. Prawdziwa wolność nie polega na możliwości całkowitego przeprogramowania własnej historii, lecz na zdolności systemu do reorganizacji relacji z tym, co przeżyte. Pozostaje jednak pytanie: gdzie kończy się terapeutyczne przywracanie autonomii, a zaczyna technologiczna amputacja fragmentów biografii, które – choć bolesne – definiują naszą moralną integralność?

Inspiracje

[1] 

"How to Change a Memory" Steve Ramirez

Princeton University Press | ISBN: 9780691266688

Steve Ramirez (ur. 1988) jest amerykańskim neurobiologiem i profesorem nadzwyczajnym psychologii i nauk o mózgu na Uniwersytecie Bostońskim. Jest powszechnie uznawany za przełomową pracę nad engramami pamięci i manipulacją pamięcią z wykorzystaniem optogenetyki. Jako doktorant w Massachusetts Institute of Technology, w laboratorium Susumu Tonegawy, Ramirez i jego zmarły współpracownik Xu Liu przeprowadzili przełomowe badania, które wykazały, że specyficzne wspomnienia u myszy można sztucznie reaktywować, a fałszywe wspomnienia można skutecznie wszczepiać do komórek engramów hipokampa. Po odbyciu stażu na Uniwersytecie Harvarda, Ramirez założył swoje laboratorium badawcze na Uniwersytecie Bostońskim. Jego trwające badania koncentrują się na mechanizmach obwodów neuronalnych rządzących przechowywaniem, odzyskiwaniem i aktualizacją pamięci, dążąc do modulacji śladów pamięciowych w celu leczenia zaburzeń psychicznych, takich jak zespół stresu pourazowego, lęk i depresja. Otrzymał nagrodę NIH Director's Early Independence Award oraz nagrodę PECASE.

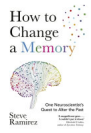
Steve Ramirez *(born 1988) is an American neuroscientist and Associate Professor of Psychological and Brain Sciences at Boston University. He is widely recognized for his groundbreaking work on memory engrams and memory manipulation using optogenetics. As a doctoral student at the Massachusetts Institute of Technology in Susumu Tonegawa's laboratory, Ramirez and his late collaborator Xu Liu conducted landmark research demonstrating that specific memories in mice could be artificially reactivated and that false memories could be successfully implanted into hippocampal engram cells. Following a junior fellowship at Harvard University, Ramirez established his research laboratory at Boston University. His ongoing research investigates the neural circuit mechanisms governing memory storage, retrieval, and updating, aiming to modulate memory traces to address psychiatric conditions such as post-traumatic stress disorder, anxiety, and depression. He has received the NIH Director's Early Independence Award and the PECASE award.*

Boston University

Literatura uzupełniająca

Książki

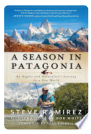
Książki autora i dzieła przywołane w tekście:



[1] "Project Total Recall"

Steve Ramirez

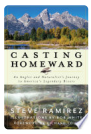
2025 | Robinson Press | ISBN: 9781472141743



[2] "A Season in Patagonia"

Steve Ramirez

2026 | Simon and Schuster | ISBN: 9781493091010



[3] "Casting Homeward"

Steve Ramirez

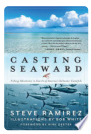
2024 | Simon and Schuster | ISBN: 9781493077700



[4] "Casting Forward"

Steve Ramirez

2020 | Simon and Schuster | ISBN: 9781493051465

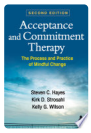


[5] "Casting Seaward"

Steve Ramirez

2023 | Simon and Schuster | ISBN: 9781493070992

Książki autorów przywoływanych i literatura pokrewna:



[6] "Acceptance and Commitment Therapy, Second Edition"

Steven C. Hayes, Kirk D. Strosahl, Kelly G. Wilson

2016 | Guilford Publications | ISBN: 9781462528943

Artykuły naukowe

Prace autorów przywoływanych w tekście:

[1] "Engrams and circuits crucial for systems consolidation of a memory"

貴司 北村, Sachie K. Ogawa, Dheeraj S. Roy, Teruhiro Okuyama, Mark D. Morrissey, Roger L. Redondo

2017 | Science | DOI: 10.1126/science.aam6808

Źródło

[2] "Engram cells retain memory under retrograde amnesia"

Tomás J. Ryan, Dheeraj S. Roy, Michele Pignatelli, Autumn L. Arons, Susumu Tonegawa

2015 | Science | DOI: 10.1126/science.aaa5542

Źródło

[3] "Memory retrieval by activating engram cells in mouse models of early Alzheimer's disease"

Dheeraj S. Roy, Autumn L. Arons, Teryn I. Mitchell, Michele Pignatelli, Tomás J. Ryan

2016 | Nature | DOI: 10.1038/nature17172

Źródło

[4] "The Essential Role of Hippocampal CA1 NMDA Receptor–Dependent Synaptic Plasticity in Spatial Memory"

Joe Z. Tsien, Patricio T. Huerta, Susumu Tonegawa

1996 | Cell | DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81827-9

Źródło

[5] "Reduced stress defense in heme oxygenase 1-deficient cells"

Kenneth D. Poss, Susumu Tonegawa

1997 | Proceedings of the National Academy of Sciences | DOI: 10.1073/pnas.94.20.10925

Źródło

[6] "BDNF Regulates the Maturation of Inhibition and the Critical Period of Plasticity in Mouse Visual Cortex"

Z. Josh Huang, Alfredo Kirkwood, Tommaso Pizzorusso, Vittorio Porciatti, Bernardo Morales, Susumu Tonegawa

1999 | Cell | DOI: 10.1016/s0092-8674(00)81509-3

Źródło

[7] "Hippocampal "Time Cells" Bridge the Gap in Memory for Discontiguous Events"

Christopher J. MacDonald, Kyle Q. Lepage, Uri T. Eden, Howard Eichenbaum

2011 | Neuron | DOI: 10.1016/j.neuron.2011.07.012

Źródło

[8] "Prenatal choline supplementation alters the timing, emotion, and memory performance (TEMP) of adult male and female rats as indexed by differential reinforcement of low-rate schedule behavior"

Ruey-Kuang Cheng, Christopher J. MacDonald, Christina L. Williams, Warren H. Meck

2008 | Learning & Memory | DOI: 10.1101/lm.729408

Źródło

[9] "Changes in Cell Free DNA Concentrations during the Course of a Collegiate Soccer Season"

J. Gentles, W. Hornsby, H. S. Gray, C. Macdonald, Jane A. Miller

2014

Źródło

[10] "Insulin Binding to Monocytes in Obese Patients Treated with Carbohydrate Restriction and Changes in Physical Activity*"

Robert I. Misbin, Anthony Moffa, Michael S. Kappy

1983 | The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism | DOI: 10.1210/jcem-56-2-273

Źródło

[11] "Predator odor-evoked BOLD activation in the awake rat: Modulation by oxytocin and V1a vasopressin receptor antagonists"

Michael D. Reed, Katherine E. Price, Jonathan Archbold, Anthony Moffa, Marcelo Febo

2012 | Brain Research | DOI: 10.1016/j.brainres.2012.11.045

Źródło

[12] "Psychotic Relapse Prediction in Schizophrenia Patients Using A Personalized Mobile Sensing-Based Supervised Deep Learning Model"

Bishal Lamichhane, Joanne Zhou, Akane Sano

2023 | IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics | DOI: 10.1109/jbhi.2023.3265684

Źródło

[13] "Psychotic Relapse Prediction in Schizophrenia Patients using A Mobile Sensing-based Supervised Deep Learning Model"

Bishal Lamichhane, Joanne Zhou, Akane Sano

2022 | arXiv (Cornell University) | DOI: 10.48550/arxiv.2205.12225

Źródło

Artykuły naukowe autora:

[14] "Optogenetic stimulation of a hippocampal engram activates fear memory recall"

Xu Liu, Steve Ramirez, Petti T. Pang, Corey B. Puryear, Arvind Govindarajan

2012 | Nature | DOI: 10.1038/nature11028

Źródło

[15] "Creating a False Memory in the Hippocampus"

Steve Ramirez, Xu Liu, Pei-Ann Lin, Junghyup Suh, Michele Pignatelli

2013 | Science | DOI: 10.1126/science.1239073

Źródło

[16] "Memory Engram Cells Have Come of Age"

Susumu Tonegawa, Xu Liu, Steve Ramirez, Roger L. Redondo

2015 | Neuron | DOI: 10.1016/j.neuron.2015.08.002

Źródło

[17] "Bidirectional switch of the valence associated with a hippocampal contextual memory engram"

Roger L. Redondo, Joshua Kim, Autumn L. Arons, Steve Ramirez, Xu Liu

2014 | Nature | DOI: 10.1038/nature13725

Źródło

[18] "Activating positive memory engrams suppresses depression-like behaviour"

Steve Ramirez, Xu Liu, Christopher J. MacDonald, Anthony Moffa, Joanne Y. Zhou

2015 | Nature | DOI: 10.1038/nature14514

Źródło

[19] "Assessments of dentate gyrus function: discoveries and debates"

Mia Borzello, Steve Ramirez, Alessandro Treves, Inah Lee, Helen E. Scharfman

2023 | Nature reviews. Neuroscience | DOI: 10.1038/s41583-023-00710-z

Źródło

[20] "Inception of a false memory by optogenetic manipulation of a hippocampal memory engram"

Xu Liu, Steve Ramirez, Susumu Tonegawa

2013 | Philosophical Transactions of the Royal Society B Biological Sciences | DOI: 10.1098/rstb.2013.0142

Źródło

[21] "Artificially Enhancing and Suppressing Hippocampus-Mediated Memories"

Briana K. Chen, Nathen J. Murawski, Christine Cincotta, Olivia P. McKissick, Abby Basya Finkelstein, Steve Ramirez

2019 | Current Biology | DOI: 10.1016/j.cub.2019.04.065

Źródło

[22] "Identification and optogenetic manipulation of memory engrams in the hippocampus"

Steve Ramirez, Susumu Tonegawa, Xu Liu

2014 | Frontiers in Behavioral Neuroscience | DOI: 10.3389/fnbeh.2013.00226

Źródło

[23] "An implantable piezoelectric ultrasound stimulator (ImPULS) for deep brain activation"

Jason F. Hou, Md Osman Goni Nayeem, Kian A. Caplan, Evan A. Ruesch, Albit J. Caban, Steve Ramirez

2024 | Nature Communications | DOI: 10.1038/s41467-024-48748-6

Źródło

Treść tworzy Fundacja Dobre Państwo.
Redaguje i publikuje APA ONE, autorski system redakcyjny Fundacji oparty na AI.
APA ONE Publishing System
Fundacja Dobre Państwo © 2026
Article ID: 3c57be42-5cd3-4a41-b919-9c649dc47139