

記憶的 0 與 1

研究人員正逐漸了解腦中記憶的貯存規則。記憶編碼的發現，將有助於設計更聰明的電腦與機器人，甚至找出探究人類心智的新方法。

撰文／錢卓 (Joe Z. Tsien)

翻譯／黃榮棋

重點提要

- 大腦依賴大量神經元的合作，來表現並形成個體經驗的記憶。
- 在小鼠的海馬（形成記憶的關鍵腦區），發現到這些神經細胞群的子群（簡稱為神經元簇）會對某事件的不同面向產生反應。有些反應代表的是某個狀況的抽象普遍訊息，其他的代表比較專一的面向。
- 用來形成記憶的結構體系，同樣也可以用來將腦的電脈衝集合，轉換成知覺、知識與行為。若真如此，記憶的研究讓研究人員更容易找出共通的神經密碼：腦用以找出並了解個體經驗的規則。
- 作者與同事將神經子群的活性轉換成二位元碼。這種腦訊號的數位化可以做為基礎，將思想與經驗分門別類編寫成心智密碼工具書，用來比較人與人之間，甚至是物種間的差異。

經歷過地震的人對地震都記憶鮮明：地面搖晃、震動、變形、隆起，四處傳來轟隆聲、破裂聲與玻璃震碎的聲音，櫥櫃門扉大開，架上的書本、碗盤與擺飾掉落一地。我們會記得地震當時發生的事情，多年後依舊歷歷在目，是因為人腦就是為此而演化出來的：從重要事件中萃取出訊息，做為日後類似狀況發生時的行為指導方針。從經驗中學習的能力，讓所有動物都能適應複雜與持續變動的環境。

數十年來，神經科學家試圖了解腦如何產生記憶。我與同事利用有效的數學來分析整組新的實驗，佐以可同時記錄清醒小鼠200個神經元活性的能力，發現了一種基本機制，讓腦藉此從經驗中汲取重要訊息並將之轉換成記憶。我們的實驗結果加上越來越多的研究證據都指出，一個神經元到另一個神經元的線性訊號傳遞，並不足以解釋腦如何表現知覺與記憶（請見2007年1月號〈找尋神經編碼〉），而需要許多神經元的活動與協調。

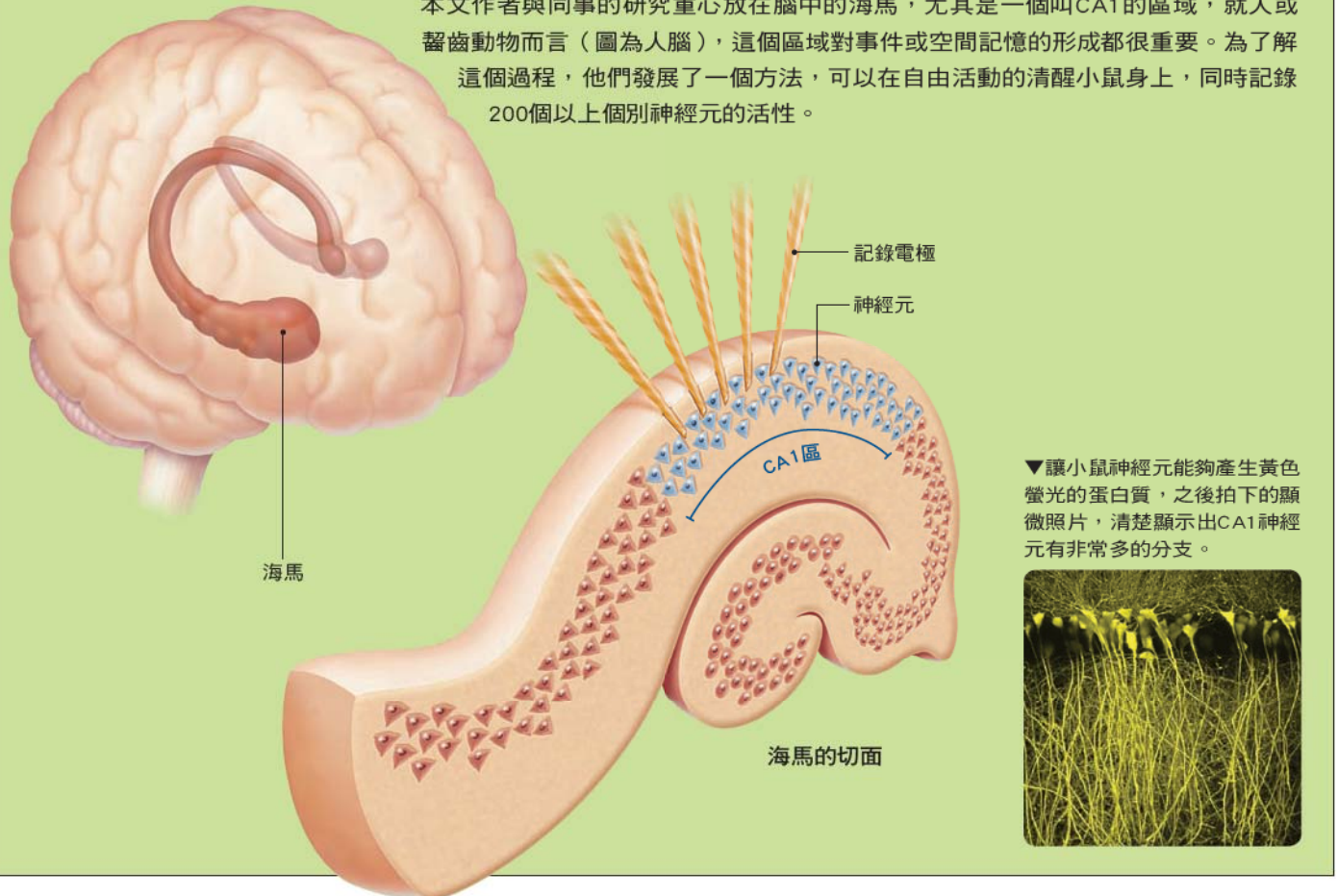
我們的研究還指出，參與形成記憶的神經細胞群，也可以萃取出普遍化概念，讓我們能夠將日常經驗轉換成知識與想法。我們的發現讓生物學家更接近破解共通的神經密碼，腦運用這種規則，將各群電衝動轉換成知覺、記憶、知識以及最後的行為。這樣的規則可以讓研究人員發展出更順暢的人腦-機器界面、設計出新世代的聰明電腦與機





記憶所在之處

本文作者與同事的研究重心放在腦中的海馬，尤其是一個叫CA1的區域，就人或齧齒動物而言（圖為人腦），這個區域對事件或空間記憶的形成都很重要。為了解這個過程，他們發展了一個方法，可以在自由活動的清醒小鼠身上，同時記錄200個以上個別神經元的活性。



器人，甚至藉由監測神經活性編寫心智密碼簿，而能解讀他人的記憶與想法。

「聰明鼠」引發的問題

我的團隊會去探討大腦編碼的方式，源自我們對學習與記憶的分子機制研究。1999年秋天，我們以遺傳工程的方法，創造了一種記憶力較好的小鼠品系。這種「聰明的」小鼠比正常小鼠學得快、記得久，我們稱牠為杜奇（Doogie），名字來自於1990年代初期美國電視劇中的天才小醫生Doogie Howser。這項研究引發了極大的興趣與爭議，甚至還上了美國《時代》雜誌的封面。但這項發現不禁讓我問：記憶究竟是什麼？

科學家知道，將知覺經驗轉換成長期記憶，需要一個稱為海馬的腦區；我們甚至知道這個過程需要哪些關鍵分子，像是我們就改變了小鼠的NMDA受體而創造出聰明鼠。但沒有人知道，腦神經細胞的活動究竟如何表現出記憶。幾年前我開始思考，我們是否能夠找到數學或生理的方法來描述記憶？是否能夠發現相關的神經網絡動力學，並在記憶形成之時「看到」其活動樣式？是否能夠在神經細胞群萃取並記錄經驗最生動細節時，找出所使用到的組織原則？

為了了解與記憶有關的神經編碼，我們首先必須設計更精密的神經監測儀器。我們想繼續用小鼠來研究，原因之一是我們

「聰明鼠」引發了許多興趣與爭議，也讓我們想問：記憶究竟是什麼？

最後可以用學習與記憶能力經過改造的小鼠來進行實驗，像是「聰明鼠」與記憶變差的突變鼠。研究人員曾經在清醒的猴子身上監測了幾百個神經元的活動，但研究小鼠的人一次只能記錄頂多20~30個細胞，主要是因為小鼠的腦只比一粒花生米大一點點。因此我與當時的博士後研究員林龍年（Longnian Lin）發展出了一種新的記錄方法，讓我們可以在清醒且自由活動的小鼠身上，監測更大量的個別神經元的活動。

我們設計實驗，來研究腦子最擅長的事情：記住對生命有深刻意義的事件。目睹911恐怖攻擊、地震的劫後餘生，或甚至是從迪士尼樂園13層樓高的「恐怖塔」墜下等，都是難以抹滅的記憶。因此我們發展出實驗方法，來模擬這類驚心動魄的事件。這些經驗應該會產生持久而深刻的記憶。我們推測，可能海馬中會有許多神經細胞為這些深刻的記憶編碼，因此更有可能找到能由這個經驗所活化的細胞，並收集足夠數據來釐清參與記憶過程的樣式與組織原則。

我們選擇的事件包括實驗室版本的地震（搖晃裝著小鼠的籠子）、模擬從天而降的貓頭鷹（突然對著小鼠背部噴氣），以及小型「電梯」的短暫自由落體（剛開始我們是用實驗室裡的餅乾罐當成升降梯來做實驗）。每隻小鼠會經歷每個事件七次，每次有幾小時的間隔。在事件過程中（連同休息時間）我們記錄海馬CA1區多達260個細胞的活動，這個腦區是動物與人記憶形成的關鍵所在（見40頁〈揭露記憶編碼的開端〉）。

驚嚇的活性樣式

在收集了資料之後，我們首先試著找出任何可能代表這些驚嚇事件的活性樣式。我與另一位博士後研究員歐珊（Remus Osan），利用高效率的樣式辨識方法來分析這些數據，尤其是多元判別分析法

（MDA）。這種數學方法將原本有著非常多維度的問題（舉例來說，這260個細胞在事件前後的活動就有520個維度），縮減成三維空間的圖樣。遺憾的是，對傳統生物學者而言，這三個座標軸不再代表任何實質的神經活性，不過它的確繪出了一個低維度的數學空間，能藉以區辨不同事件所產生的不同樣式。

當我們把從個別記錄到的所有神經元反應，投射到這個三維空間時，出現了四個不同的網絡活性「泡泡」，其中一個表示大腦處於休息狀態、一個與地震有關、一個與噴氣有關，而另一個與墜落有關。因此，每一種驚嚇事件都會造成不同的CA1神經網絡活動樣式。我們相信，這些樣式代表這些事件中有關知覺、情緒與事實面整合後的訊息。

為了解動物在經歷各種事件時，這些樣式是如何動態演變的，我們應用了「滑動窗口」的方式，針對每隻小鼠，每隔半秒鐘一個一個窗口往下看，進行幾小時長的記錄，並且重複對每一個半秒鐘的窗口進行MDA分析。從結果可以看出小鼠腦中在記憶每個事件的反應樣式變化。舉例來說，在經歷地震的小鼠腦中，我們可以看到整體活動從休息泡泡很快移動到地震泡泡，然後再回到休息狀態，形成特定的三角形軌跡。

這種時序分析還顯示出更有趣的事情：與這些驚嚇經驗有關的活動樣式，會在事件之後每隔數秒到數分鐘內自動產生。這些「重播」有著類似的軌跡，包括特定的幾何形狀，不過強度要比原始反應來得小。這些重現的活動樣式，證明經過海馬系統的訊息烙印在腦的記憶迴路，而且我們可以想像重播等於是事後的經驗回顧。能夠定性與定量測量記憶編碼樣式的再次活動，等於開啟了一扇門，讓我們可以監視新記憶痕跡如何穩固成為長期記憶，並在聰明鼠與學習障礙的小鼠身上，檢視這些過程受到了什麼影響。

我們利用強烈的事件刺激記憶產生，然後記錄神經細胞的活動樣式。

關於作者



錢卓是美國波士頓大學的藥理系與生醫工程系的教授，也是系統神經生物學中心的主任。錢卓在學習與記憶方面的研究有卓越的貢獻，也是最先發展出在特定組織與特定時間將基因或蛋白剔除的人。1999年他在普林斯頓大學創造了稱為「聰明鼠」的聰明小鼠品系，要比一般實驗室小鼠學得快也記得久，因此上了頭條新聞。錢卓在2004年轉到波士頓大學，最近在他的母校華東師範大學，成立了上海腦功能基因組研究中心。

重要發現

揭露記憶編碼的開端

為了解腦用來承載記憶的編碼方式，作者與同事以一連串創新方法來分析大腦的訊號。

① 記錄經驗

研究團隊讓小鼠經歷三種驚嚇經驗：背部噴氣、鼠籠內墜落（「電梯」墜落）以及在鼠籠內的受到搖晃（「地震」），同時以記錄器繪出來自CA1一大群神經元的活動。下圖中的每一列（取自地震事件）代表單一的細胞隨時間而變的活動變化。

事件

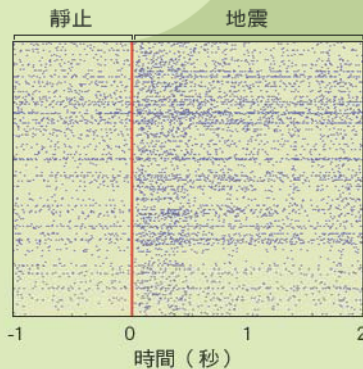


噴氣

電梯墜落

地震

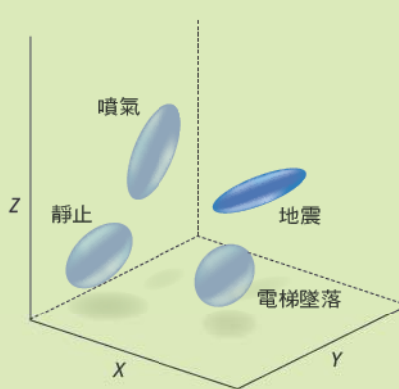
260個細胞的反應



② 應用模式辨識演算法則

利用電腦軟體將來自個別小鼠的數據轉換成立體圖，代表著動物在休息狀態及經歷驚嚇事件時，所有記錄到的神經元整體活性。這些圖讓研究人員可以從觀察記錄訊號在立體空間中變動的情形，來「讀取」動物身上發生的事。

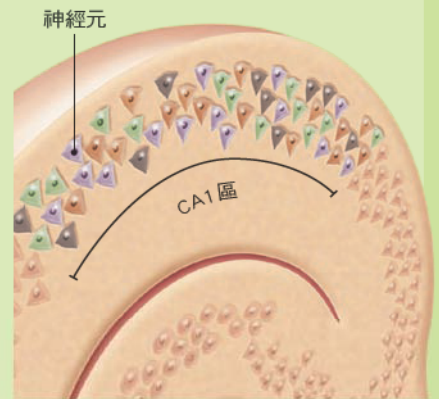
CA1整體反應圖



③ 找出編碼單元

進一步分析指出，事件發生的過程中活化了神經元網絡中神經元的子集合（神經元簇）。神經元簇裡的所有細胞，都表現出非常類似的活動樣式，而且不屬於其他的神經元簇。

編寫地震經驗代碼的神經元簇
(每種顏色代表一種單元)



每個特定事件由某一組神經元簇所表現，並且編寫出不同特性的代碼。

神經元簇的威力

有了可以代表特定記憶的活動樣式，我們就想了解那些我們所「監聽」的神經元是如何合作為不同事件編碼。歐珊與我使用了循序MDA方法，再加上聚類分析（hierarchical clustering）的數學方法後發現，整體而言，這些網絡層級的樣式，是由不同神經細胞群的子集所製造出來的，我們稱這些子集為「神經元簇」（neural clique）。神經元簇是一群神經元，會對某特定事件產生類似反應，因此成為穩定的編碼單元。

我們還發現，每個特定事件總是由一組神經元簇所表現，這些神經元簇編寫該事件不同性質的代碼，從一般性質到特殊性質都有。值得注意的是，地震事件會活化「廣普驚嚇神經元簇」（這個神經元簇會

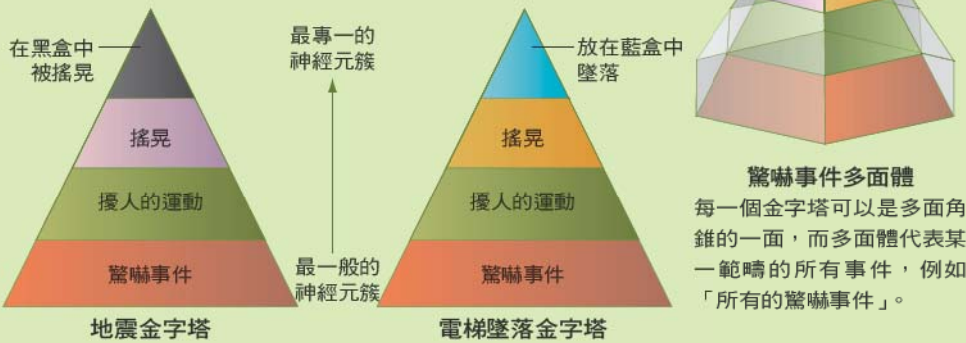
對三種驚嚇的刺激產生反應）、只對運動擾亂相關事件（地震與電梯墜落）產生反應的第二個神經元簇、只對搖晃產生反應的第三個神經元簇，以及代表事件發生的地點（每次震動前我們會將小鼠放在兩個容器中的一個）的第四個神經元簇。因此，這些事件的相關訊息，是由階層結構不變（從普遍到特殊）的神經元簇集合來代表。我們將這種階層安排視為特徵編碼的金字塔，金字塔底部編寫的是普遍特徵的代碼（像是「驚嚇」事件），而金字塔頂端編寫的是比較特殊訊息的代碼（像是「搖晃」或「在黑盒子裡搖晃」，請見上方〈揭露記憶編碼的開端〉）。

海馬CA1區接收來自許多腦區與感覺系統的訊息，這個特性最有可能會影響神經元簇所編寫的訊息代碼種類。舉例來說，



4 發現記憶的結構

其他分析指出，每一個神經元簇代表經驗裡從普遍性到特殊性的不同面向。作者將這種階層想像成金字塔，底層是最普遍的神經元簇，如下所示的兩個事件。（金字塔「層」的大小並不代表神經元簇中神經元數目。）



5 將腦活性翻譯成二位元編碼

研究人員再將單元活性變成二位元字串，顯示動物經驗到的事件細節。圖示的片段字串，1代表某特定單元的活化，而0代表沒有活化。神經活性的二位元編碼，可能有多方面的用途，像是協助研究人員檢視無法言語之人的心智，或是促進靠思想來控制機器人的研究。

神經元簇	一般的驚嚇	運動	噴氣	墜落	搖晃
地震 二位元編碼	1	1	0	0	1
電梯墜落 二位元編碼	1	1	0	1	0

對所有三種驚嚇事件都有反應的神經元簇，可能整合了來自杏仁體的訊息（這個腦區處理恐懼或新奇等情緒），因此編寫的是「這些事件恐怖又嚇人」的代碼；而同時會被地震與電梯墜落所活化的神經元簇，則可能處理來自前庭系統的輸入（這個系統提供有關運動擾亂的訊息），因此編寫的是「這些事件讓我失去平衡」的代碼。同樣地，只對發生於某特定地點的特定事件有反應的神經元簇，可能還整合了來自位置細胞的訊息（這些神經元會在個體經過熟悉的特別地點時活躍），因此編碼是「地震發生在黑盒子裡」。

建築記憶的金字塔

我們的發現顯示出幾個有關記憶密碼的基本編寫原則。首先，我們認為，神經元

簇是形成記憶的功能性編碼單元，而且它們非常穩定，縱使簇內某些個別神經元活性多少會有差異，照樣足以代表訊息。雖然「記憶與知覺是由神經元群來代表」不是個新觀念，但我們認為，我們是最先取得實驗數據，指出這些訊息是如何由神經元群建構而成。靠著編寫記憶代碼的神經元簇，腦從同一事件萃取出不同特性並加以記錄，原則是將某特定事件相關的訊息，從最普遍、抽象的特性到最特殊的面向，排成階層分明的金字塔。我們認為，每個金字塔都可以看成是多面角錐的一面，這個多面體代表屬於某一共同範疇的所有事件，像是「所有的驚嚇事件」。

利用這種組合與分層的方式來形成記憶，腦就可以產生幾乎無限量的獨特網絡階層樣式，來代表個體一生中可能碰到的

下一步呢？

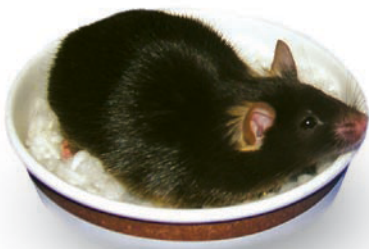
作者希望未來還可以在小鼠身上探討其他問題，其中一部份研究如下：

- 特定神經元簇裡的神經元子群，是否可為同一事件的不同面向編碼？例如，編寫恐懼記憶密碼的神經元簇，是否包含對恐懼強度產生反應的子集？而其他的子集則只會注意到事件中令人恐懼的性質？
- 事件發生不久與許久之後的記憶痕跡（重現記憶初形成時的活動樣式）有何不同？假記憶又如何與何時產生？
- 從大腦電脈衝萃取出來的二位元編碼，如何應用於將記憶與思想直接下載給電腦，並用來控制機器、或協助即時監測學習過程？

你的碟子、我的窩

最近發表的研究支持海馬裡某些神經元簇的確代表抽象的觀念。結果發現，小鼠有某些神經細胞，在小鼠面對的物件有著進得去的凹陷可以當做窩時，不管其形狀或材質為何，都會產生反應。蓋住凹陷的地方，這些細胞就不再產生反應。

▼小鼠舒適地窩在牠視為窩的碟子裡。



無限多經驗，就像組成DNA分子的四種核苷酸「字母」，基本上可以無限多的樣式組合起來，造就出地球上幾近無限多樣的生命。而且由於記憶密碼是根據範疇與階層來編寫的，單純置換掉記憶金字塔頂端的特定單元，可能就代表新經驗的產生，其結果就像是在說：這次在籬笆後面叫的狗是貴賓狗而不是德國牧羊犬，或地震是發生在美國加州而不是印尼。

每個記憶編碼金字塔一定都含有處理較為抽象訊息的神經元簇，這個事實再次說明腦不單只是用來記錄特定事件中所有細節的工具而已。記憶系統的神經元簇，讓腦在為特定事件的主要特性編寫代碼時，同時可以從這些經驗萃取出普遍訊息，以便應用在未來出現某些本質相近但在細節上有若干差異的事件上。從日常事件產生抽象觀念與知識的能力，是人類智慧所不可或缺，讓我們能在這個持續變動的世界解決新的問題。

就以「床」這個觀念來舉例。當我們走進世界上任一個旅館的房間，可以立即知道哪個是床，即便這張床以前未曾見過。正是記憶編碼組合的構造，讓我們不僅保有某張特定的床的形象，還能夠產生

「床是什麼」的普遍知識。的確，我與同事已經在小鼠身上找到這個證據。我們在做實驗的過程中無意間發現，有一小群海馬神經元似乎只會對「窩」的抽象觀念產生反應。這些細胞對所有不同類型的窩產生非常強烈的反應，不管是圓形、方形的或是三角形的；也不管是棉花、塑膠還是木頭的。在窩上面放上一塊玻璃，小鼠看得見窩卻爬不進去，窩細胞就不再反應。我們下了一個結論：這些細胞反應出的不是窩的物理面向（像是外觀、形狀或材質），而是窩的功能特性「可以蜷曲入眠之所」。

神經元簇的範疇與階層式結構，最有可能代表一種普遍機制，不僅用來編寫記憶密碼，也用來處理與表現海馬以外腦區的其他種類訊息，從感覺性知覺到意識思考都有。有證據指出這個假設是正確的：就以視覺系統為例，研究人員已經發現會對「臉孔」產生反應的神經元，這包括人的臉、猴子的臉，或甚至是臉孔形狀的葉子。還有一些研究人員發現了只對某些臉孔產生反應的細胞。再回到海馬，研究癲癇患者的人發現，海馬中有一群細胞在看到名人時會增加活動頻率。美國加州大學洛杉磯分校的佛里德（Itzhak Fried）進一步觀察到一個有意思的現象，某位患者海馬的某個細胞似乎只對好萊塢女演員荷莉貝瑞（Halle Berry）有反應（也許這顆細胞屬於荷莉貝瑞神經元簇的一員！）。綜合來看，這些觀察支持一個說法：訊息處理單元這種從普遍到特殊的階層結構，代表整個訊息編碼的大腦普遍原則。

還記得11001嗎？

小鼠研究還讓我們找到一個方法，可以用來比較不同大腦的樣式，甚至是將大腦訊息傳給電腦。利用一種叫矩陣求逆（matrix inversion）的數學運算方法，我們可以將神經元簇集合的活性轉換成二位元字串，字串裡的1代表檢視過的特定神

讀取心靈的低語

我們讀取小鼠心智的能力越來越強，這就引發了一個有趣的問題：如果能夠同時讀取夠多人腦的神經元，這樣的記錄也許也可以顯示人的思考。

當然實際操作的技術必須是非侵入性的。現有的工具，像是腦電圖的監控以及功能性磁共振造影儀器，雖都是非侵入性的，卻不夠敏銳。這些儀器記錄的是平均訊號或是幾百萬個神經元的耗氧量。用這些儀器，就像是你在擁擠的美式足球場外，即使注意聆聽，雜訊仍將蓋過任何一個人的對話。

如果可以有的敏銳的方法，就可能可以用來確定像是處於植物人狀態的人是否可以思考，或者罹患阿茲海默症而無法言語的人是否能夠了解對話。這類「解讀心靈」也許也可以協助診斷心智障礙，或是評估某些藥物是否有幫助，更好的測謊器也可能就會問世。

雖有這些利益，卻也必須面對因而出現的道德、哲學與社會學上的重大問題。我們每個人或許會想解讀別人的「心靈」，但我們又有誰會願意讓自己的「心靈」別被人解讀呢？

記憶分子

加拿大心理學家赫柏 (Donald O. Hebb) 在1949年提出記憶的假說，認為兩個神經細胞的互動，使得以後經過這兩個細胞之間的突觸的訊號增強。但一直要到1980年代，科學家才在腦切片上看到赫柏法則的實際運作。瑞典約特堡大學的維格斯聰 (Holger Wigstrom) 及同事，利用電極刺激海馬裡成對的神經元，發現同時活化突觸前神經元 (產生訊號的細胞) 與突觸後神經元 (接收訊號的細胞)，會增強突觸效率；突觸後神經元對來自突觸前神經元輸出的同量訊號，反應會變得更強。這些研究人員認為NMDA受體 (突觸後神經元細胞膜上的蛋白質) 是個協同偵測器，造成突觸的反應增強。

為檢驗這個假說，我的實驗室決定利用遺傳工程改造數種NMDA受體中的一種。我們證實，海馬中缺乏NMDA受體的成年小鼠有嚴重的記憶缺失，也發現反之亦然：當我們增加了海馬與大腦皮質某些特定NMDA受體的次單元 (稱為NR2B) 時，這種小鼠品系 (我們稱之為「聰明鼠」) 變得比正常小鼠要學得快、也記得比較久。

我們相信，NMDA受體的活化 (與再活化)，可能用來刻下記憶編碼神經元簇的集合活動樣式，進而讓記憶痕跡從分子層次連結到網絡層次。

神經元簇中每一個編碼單元 (神經元簇) 的活化狀態，而0代表不活化狀態。舉例來說，地震記憶也許寫成「11001」，第一個1代表普遍驚嚇單元的活化，第二個1代表運動擾亂，第一個0代表噴氣神經元簇沒有活性，第二個0代表升降梯墜落神經元簇沒有活性，而最後一個1表示地震神經元簇的活化。將類似的二位元編碼應用到四隻不同小鼠的神經元簇活性，我們可以高達99%的精確度預測出小鼠經驗到哪些事件以及事件發生所在。換言之，透過二位元編碼，我們可以用數學的形式，讀取並比較小鼠的心智活動。

腦的這種二位元編碼，也可能提供了研究認知的統一架構，甚至可比較不同物種的認知，而且還可能大力促進更流暢、快速的人腦 - 電腦通訊方式的設計。舉例來說，我們已經設計了一套系統，將經歷過地震的小鼠的神經活性轉換成二位元碼，用來控制逃生門的開關，讓小鼠可以逃離搖晃的籠子。我們認為，這個方法提供了另一個更直覺的解碼方法，可以用來控制現存的裝置，像是讓有著神經植入體的患者可以控制電腦螢幕上的游標，或記錄猴子運動皮質的訊號來移動機器手臂。更進

一步，大腦記憶編碼的即時處理，有朝一日或許就可以直接將記憶下載到電腦，以數位方式永久貯存下來 (見2007年4月號〈我的數位記憶〉)。

此外，我們與其他電腦工程師正開始應用大腦記憶系統結構的知識，設計出全新世代的聰明電腦，與以網路為核心的系統，因為在面對人類很容易就做到的認知決策時 (像是認出現在已經長了鬍子的20年前高中同學)，現在機器的能力真是奇差無比。也許有一天，聰明電腦與機器將裝上精密感應器與類似海馬記憶編碼單元的範疇與階層式邏輯構造，能做到的不只是模仿而已，甚至還能在處理複雜認知任務方面超越人類。

對我而言，我們的發現也引發了許多有趣卻又令人不安的哲學問題。如果我們所有的記憶、情緒、知識與想像都可以轉換成1與0，天曉得這對「人是什麼」以及「人未來如何運作」等問題會帶來什麼樣的衝擊。有可能在5000年後，我們可以將心智下載到電腦、傳送到遙遠國度、不朽於網路世界嗎？

SA

黃榮棋 長庚大學醫學系生理暨藥理學科副教授，主要研究哺乳動物生物時鐘與離子通道表現。



杜奇

延伸閱讀

The Oxford Handbook of Memory. E. Tulving and F.I.M. Craik. Oxford University Press, 2000.

Identification of Network-Level Coding Units for Real-Time Representation of Episodic Experiences in the Hippocampus. L. Lin, R. Osan, S. Shoham, W. Jin, W. Zuo and J. Z. Tsien in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 102, No. 17, pages 6125–6130; April 26, 2005.

Organizing Principles of Real-Time Memory Encoding: Neural Clique Assemblies and Universal Neural Codes. L. Lin, R. Osan and J. Z. Tsien in *Trends in Neurosciences*, Vol. 29, No. 1, pages 48–57; January 2006.

Neural Encoding of the Concept of Nest in the Mouse Brain. L. Lin, G. Chen, H. Kuang, D. Wang and J. Z. Tsien in *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*, Vol. 104, No. 14, pages 6066–6071; April 3, 2007.