

TARTU ÜLIKOOL
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND
MOLEKULAAR- JA RAKUBIOLOOGIA INSTITUUT
ARVUTITEADUSE INSTITUUT
ANDMETEADUSE ÕPPETOOL
TEHISLIKU JA LOOMULIKU MÕISTUSE UURIMISGRUPP

Väikesed hallid ajurakud: äkkaipamise neuraalsed korrelaadid

Bakalaureusetöö
12 EAP

Juhan Pikamäe

Juhendaja kaasprofessor Jaan Aru, PhD

TARTU 2023

INFOLEHT

Väikesed hallid ajurakud: äkktaipamise neuraalsed korrelaadid

Millised protsessid leiavad ajus aset, kui inimene jõuab järsult ja endalegi ootamatult mingile uuele arusaamale või teda vaevanud probleemi lahendusele? Psühholoogia-alases kirjanduses nimetatakse sellist ootamatut ning sageli ahhaa-efekti saatel saabuvat uut teadmist või arusaama äkktaipamiseks. Äkktaipamisel on mitmeid huvitavaid omadusi, mis eristavad seda aeganõudvast ja meetoodilisest analüütilisest õppimisest - ebatavaline äkilisus, väga efektiivne ja põhjalik mäluasuvõime, afektiivne ahhaa-komponent ning veendumus, et äsjaomandatud uus arusaam on õige. Äkktaipamise bioloogilise korrelaadi uurimine ajurakkude ja -võrgustike tasandil võib pakkuda uusi teadmisi info integreerimise, õppimise, loovuse ja mälu konsolideerumise kohta, mistõttu võib äkktaipamine pakkuda eeliseid loetletud nähtuse üldiste seaduspärasuste uurimiseks. Käesolevas töös pakutakse välja esimene äkktaipamise neuraalsete korrelaatide teooria ajurakkude tasandil, postuleerides, et äkktaipamine on hippokampuse CA1 regiooni püramidaalneuroni *de novo* koharakuline aktiivsus mentaalse navigatsiooni ajal, mida toetavad eripärased sünaptilise plastilisuse mehhanismid ning teravlined CA1 regioonis.

Märksõnad: äkktaipamine, ruumiline navigatsioon, mentaalne navigatsioon, BTSP, teravlined

CERCS kood: B640 Neuroloogia, neuropsühholoogia, neurofüsioloogia

The little gray cells: neural correlates of insight

What occurs in the brain when a person arrives at a sudden and novel understanding of a concept or a solution to the problem at hand? Such an emergence of a solution is known as an insight. Insight has many fascinating characteristics that differ it from time-consuming and methodological analytical learning, such as its abruptness, subjective surprising component that corresponds to the famous eureka-moment, and its proven memory advantage. Studying the neural correlates of insight may provide advantages to studying the general biological and physiological principles of learning, memory consolidation, creativity and the integration of different information streams in the brain. The first cellular theory of the neural correlates of insight presented in this thesis postulates that on the neural level insight corresponds to *de novo* place cell formation in the hippocampal CA1 area during mental navigation via

mechanisms of rapid synaptic plasticity and that the emergence of insight is supported by the sharp-wave ripples of the hippocampus.

Keywords: insight, spatial navigation, mental navigation, BTSP, sharp wave-ripples

CERCS code: B640 Neurology, neuropsychology, neurophysiology

SISUKORD

INFOLEHT	1
SISUKORD	3
KASUTATUD LÜHENDID	4
SISSEJUHATUS	5
1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE	6
1.1. Äkktapamise psühholoogia ja fenomenoloogia.....	6
1.1.1. Definitsioon. Staadiumid ja eripärad.....	6
1.2. Äkktapamise kui protsessi lokalisatsioon ja mehhanism ajus. Eessõna.....	13
1.3. Neokorteksi anatoomilised piirangud äkktapamise võimalikkusele.....	13
1.4. Hippokampus kui äkktapamiste asupaik.....	15
1.5. Hippokampuse anatoomia ja ühenduvus. Trisünaptiline silmus.....	16
1.6. Ruumilise navigatsiooni eest vastutavad rakud ajus. Sünaptilise plastilisuse mehhanismid.....	17
1.7. Mentaalne navigatsioon. Kõrgetasemeliste nähtuste rakulised representatsioonid hippokampaalses-entorinaalses süsteemis.....	21
2. UURIMUS	26
2.1. Töö eesmärgid.....	26
2.2. Materjal ja meetodika.....	27
2.2.1. (Funktsionaalne) magnetresonantstomograafia.....	27
2.2.2. Elektrofüsioloogia.....	28
2.3. Tulemused ja arutelu.....	30
2.3.1. Äkktapamise neuraalsed korrelaadid.....	30
2.3.2. Äkktapamine ja spontaansed hippokampaalsed rütmid.....	32
2.3.3. Kriitika ja piirangud.....	34
2.3.4. Edasised uurimissuunad ja -küsimused.....	37
KOKKUVÕTE	39
SUMMARY	40
KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU	42
LIHTLITSENTS	55
LISA 1. Ajakirjas Trends in Neurosciences käesoleva bakalaureusetööga samal teemal avaldatud artikkel	56

KASUTATUD LÜHENDID

BTSP - ingl *behavioral time scale synaptic plasticity*, sünaptilise plastilisuse erivorm

CA1, CA2, CA3, CA4 - ld *cornu ammonis*, hippokampuse struktuuri - Ammoni sarve - subregioonid

EC - ingl *entorhinal cortex*, entorinaalne korteks

L5 - ingl *layer five*, neokorteksi viies rakukiht

LEC - ingl *lateral entorhinal cortex*, lateraalne entorinaalne korteks

MEC - ingl *medial entorhinal cortex*, mediaalne entorinaalne korteks

MTL - ingl *medial temporal lobe*, mediaalne temporaalsagar

SWR - ingl *sharp wave-ripples*, teravlained

SISSEJUHATUS

Äkktaipamiseks (ingl *insight*) nimetatakse nähtust, mille vältel tabab inimest äkitselt ja ootamatult mingi uus arusaam, teadmine või lahendus mõnele probleemile. Äkktaipamisele viidatakse (populaar)teaduslikus kirjanduses sageli ka kui ahhaa- või heureka-hetkele, sest tihti peale mõjub äkktaipamisel “asjade uues valguses nägemine” inimesele väga üllatavalt. Lisaks sellele, et äkktaipamisel on kognitiivsel tasandil mitmeid põnevaid omadusi mis eristavad seda metodoloogilisest ja aeganõudvast analüütilisest õppimisest, nagu näiteks äkilisus ja ootamatus, afektiivne ahhaa-hetk ning haruldaselt efektiivne mällusööbivus, leidub kirjanduses ka rohkesti isiklike kirjeldusi teadusajaloo suurkujudelt, kes kirjeldavad äkktaipamist kui viimast tõuget, mis viis neid oma sageli suurima avastuse lävele. Nende faktide baasil võib väita, et äkktaipamise bioloogilise korrelaadi uurimine on nii inimlikult üldhuvitav kui ka võimalus selgitada välja loovuse, õppimise ja mälu konsolideerimise eripärased neurobioloogilised mehhanismid.

Allpool näidatakse, et äkktaipamise neurobioloogia eksperimentaalne uurimine on seni olnud tagasihoidlik, piirdudes vaid üksikute neurokuvamistöödega. Seevastu on viimastel aastakümnetel kuhjunud rohkelt teadmisi erinevate ajus aset leidvate protsesside kohta, millel on potentsiaalne osalus äkktaipamise tekkel - eeskätt tutvustatakse käesolevas töös ruumilist navigatsiooni reguleerivaid rakke ajus ja nende osalust mentaalsel navigatsioonil, ideerakke, ülikiireid sünaptilise plastilisuse mehhanisme ning teravlaineid ja hippokampaalset taasesitust. Mainitud protsessidel on äkktaipamise kognitiivse tasandi selgitamiseks mitmeid ahvatlevaid omadusi, mida rohkete asjakohaste eksperimentaalsete andmetega kombineerides on äkktaipamine oma eripäradega bioloogiliselt veenvalt seletatav.

Käesoleva töö keskne eesmärk on pakkuda välja esimene äkktaipamise neurobioloogiline mehhanism konkreetsete ajurakkude ja -võrgustike tasandil. Selles töös eesti keeles esitatakse hüpotees on sündinud eeskätt TÜ kaasprofessor Jaan Aru ja Berliini Humboldti ülikooli professor Matthew Larkumi pikaajalisest koostööst, mille tulemused avaldati 2023. aastal ajakirjas *Trends in Neurosciences* ilmunud artiklis, mille kaasautoriteks olid MSc Moritz Drüke Berliini Humboldti ülikoolist ning siinkirjutaja.

Bakalaureusetöö koostati TÜ arvutiteaduse instituudi andmeteaduse õppetooli tehisliku ja loomuliku mõistuse uurimisgrupis.

1. KIRJANDUSE ÜLEVAADE

1.1. Äkktaipamise psühholoogia ja fenomenoloogia

Äkktaipamine (ingl *insight*) on fenomen, mida kirjeldatakse erinevates psühholoogiateaduse artiklites, õpikutes ja muudes kirjutistes väga erinevalt - seda muidugi juhul, kui äkktaipamist eraldiseisva protsessina kognitiivse psühholoogia õpikute eeskätt loovuse ja probleemide lahendamise (ingl *problem-solving*) mehhanisme puudutavates peatükkides üldse mainitaksegi. Mõned autorid on isegi väitnud, et äkktaipamine on niivõrd veider ja harvaesinev epifenomen, mille uurimine ei paku loovuse ja õppimise psühholoogiliste ning neurobioloogiliste mehhanismide väljaselgitamisele mitte midagi (Weisberg, 2006; Anderson, 2015). Seevastu leidub koolkondi, kes peavad äkktaipamist inimese kognitsiooni keskseks protsessiks (Tulver et al., 2023). Käesolevas töös joondutakse just viimase teesi järgi - äkktaipamise kognitiivsel tasandil on mitmeid huvipakkuvaid omadusi, mille bioloogilise korrelaadi väljaselgitamine edendaks oluliselt tänaseid teadmisi õppimise, loovuse, probleemide lahendamise ja mälu konsolideerimise bioloogilistest mehhanismidest.

1.1.1. Definiitsioon. Staadiumid ja eripärad

Äkktaipamiseks nimetatakse nähtust, mille käigus kerkib mingisugust probleemi lahendada üritanud inimesele asjakohane lahendus spontaanselt, ootamatult ja järsult teadvusesse. Subjektiivsel tasandil on äkktaipamine inimesele endale sageli üllatav, millega on seotud ka äkktaipamistele kui "ahhaa-" või "heureka-hetkedele" viitamine (Danek et al., 2013; Danek ja Wiley, 2017; Aru, 2022). Selline üllatus on seotud äkktaipamiste psühholoogia ja fenomenoloogia keske omadusega - varasemate teadmiste või probleemi enda nägemist justkui uues valguses või uue nurga alt, mille puhul lahendus inimest vaevanud probleemile on ilmne. Kirjanduses on sellisele fenomenile viidatud kui probleemi restruktureerimisele (Wertheimer, 1959; Ohlsson 1984; 1992).

Äkktaipamist on sageli vastandatud analüütilisele õppimisele, mille puhul liigutakse lahenduse poole kindlalt struktureeritud eelteadmiste, metodoloogilise, korrapärase ja sageli repetatiivse lähenemise abil (Weisberg, 2006; Kounios ja Beeman, 2015). Analüütilise õppimise ilmekaks näiteks võib pidada viiulimängu, sest keerulist mootorset tehnikat nõudva pilli mängu omandamiseks ei ole muid variante kui pidev ennastkordav harjutuste jada. Ei ole mõeldav, et peale lühiajalist harjutamist teeb inimene viiulimängus niivõrd järsu

arenguhüppe, et ta ilma igasuguste vaheetappideta valdaks vajalikku tehnikat täiuseni - rääkimata oma uute oskuste üllatavusest muusikule endale. Lisaks sellele on näidatud, et äkhtaipamise teel saabuvad lahendused pakuvad inimesele vahetuid ja tugevaid premeerivaid ja kergendustundega seotud emotsioone, mida analüütilise õppimise teel saadud lahendused niivõrd akuutselt ei paku. Niisamuti kaasneb äkhtaipamisega kindlustunne oma lahenduse korrektsuses ja vettpidavuses (Danek et al., 2014; Kounios ja Beeman, 2015).

*

Äkhtaipamine paistab teadvusesse kerkivat ootamatult ning selleni jõudmine on sõltuvalt parasjagu aktuaalsest probleemist suuresti individuaalne, ent leidub ka universaalseid omadusi, mis on enamikule äkhtaipamistest sarnased. Esiteks, kõik algab probleemiga tutvumisest. Kuigi sõna “probleem” tähendus on küllaltki intuiitivne, on seda siiski selguse huvides kognitiivteaduses defineeritud kui olukorda, kus inimesel on mingisugune eesmärk, aga ta ei tea, kuidas selle eesmärgini jõuda (Duncker, 1945). Sellist olukorda illustreerib hästi kogu krimikirjanduse tuummõte - tabada olemasolevate vihjete abil kurjategija. Reaalsest elust on tuttavaks näiteks kindlasti olukord, kus reisil olev inimene üritab viimasel päeval oma reisi algusega võrreldes oluliselt täienenud pagasit kotti ära mahutada. Kõikvõimalike probleemide spekter on väga lai, ning kirjandus on täis näiteid ka probleemidest kõikvõimalikelt elualadelt, mis on saanud murtud äkhtaipamisega (Kounios ja Beeman, 2015; Aru, 2022).

Seevastu teaduses tuleb sageli ette olukordi, kus probleem seisneb selles, et lõppeesmärk ise - näiteks mõne bioloogilise nähtuse mehhanismide selgitamine - on teadmata ehk inimene ei tea, kuhu ta peaks või isegi saaks lahenduse otsinguil välja jõudma. Charles Darwin on oma autobiograafias kirjeldanud, kuidas ta peale aastatepikkuseid otsinguid lõpuks leidis Malthust lugedes selgitava mehhanismi keskkonna ja liigitekke seostest:

“In October 1838, that is, fifteen months after I had begun my systematic enquiry, I happened to read for amusement Malthus on Population, and /.../ it at once struck me that under these circumstances favourable variations would tend to be preserved, and unfavourable ones to be destroyed. The result of this would be the formation of new species. Here, then, I had at last got a theory by which to work...” (Darwin, 1958)

Teiseks, peale probleemiga tutvumist järgneb faas, mil inimene üritab seda aktiivselt lahendada. Kui see peale mingit ammendavat arvu katseid ei õnnestu, saabub staadium, mida nimetatakse psühholoogiaalases kirjanduses ummikuks (ingl *impasse*) (Kaplan ja Simon,

1990; Ohlsson, 2011). Et ummikseisust üle saada, on vaja muutust probleemi struktuuris, s.t peab aset leidma probleemi ümberstruktureerimine, mis võimaldabki subjektiivsel tasandil näha asju “uues valguses”. Seevastu on näidatud, et ummikseis kui eraldiseisev probleemi lahendamise faas ei ole äkktaipamise tekke tarvilik eeldus (Fleck ja Weisberg, 2013; Stuyck et al., 2021). Kolmandana kirjeldavad mõned äkktaipamise teooriad eraldiseisva staadiumina ka inkubatsioonifaasi (Gilhooly, 2019; Helie ja Sun, 2010). Inkubatsioonifaasile on iseloomulik inimese teadlik loobumine probleemiga aktiivselt tegelemisest. “Teadlikkus” (ingl *conscious*) on siinkohal võtmesõnaks, sest mitmed teooriad on välja pakkunud, et isegi teadlikult lahendamiskatsetest loobudes jätkub siiski teadvuseväline (ingl *unconscious*) töö probleemi kallal (Poincare, 1913; Gilhooly, 2019; Salvi et al., 2020). Selliseid teooriad toetavad katsed, mis demonstreerisid inimeste võimetust äkktaipamist indutseerida üritavaid ülesandeid lahendades kirjeldada protsesse, mis neid lahenduseni viisid (Sternberg ja Davidson, 1995; Smith, 1995) ning võimetust hinnata, kui lähedal nad lahendusele on (Metcalf, 1986; Kounios ja Beeman, 2014). Taoliseid omapärasid ei ole täheldatud analüütilist lahendamist nõudvate probleemülesannete puhul.

Inkubatsioonifaasi universaalset esinemist iga äkktaipamisega päädiva probleemi lahendamise jooksul ei ole näidatud. Seevastu on näidatud, et probleemist puhkamine suurendab probleemi õigesti lahendamise tõenäosust (Smith ja Blankenship, 1989; Segal, 2004; Gilhooly, 2019). Niisamuti on näidatud, et mõtterännakud (ingl *mind-wandering*) - seisundid, mille käigus inimene mõtleb rahulikus olekus ajaliselts kompresseritult suurele hulgale ja sageli omavahel mitteseotud asjadele - suurendavad äkktaipamise abil lahenduse leidmist (Zedelius ja Schooler, 2015; Gable et al., 2019). Olulist rolli mängib ka uni, seda just probleemi (teadvusevälise) restruktureerimise mõttes - kognitiivses mõttes on une vältel võimalik unustada lahenduse leidmisega mitteseotud segav informatsioon, mille kinnistumine võib inimest järjepidevalt korrektsest lahendusest eemale juhtida (Smith ja Blankenship, 1989; Tononi ja Cirelli, 2014). Neurofüsioloogilises mõttes on aju une vältel erilises sünaptilise plastilisuse seisundis, mis võimaldab sünaptilistes kontaktides paiknevate mälestuste ja mälusisude ümberkonfigureerimist, seostades niiviisi omavahel erinevaid teadmisi ja infokilde, mis võivad õiges konformatsioonis viia äkktaipamiseni ja korrektse lahenduseni (Tononi ja Cirelli, 2014). Une ajal aset leidvate neurobioloogiliste fenomenide osatähtsust äkktaipamises selgitatakse pikemalt tulemuste ja arutelu sektsioonis 2.3.

Ka teaduslugu tunneb juhtumit, mille käigus unes saabunud äkktaipamine edendas oluliselt teadmisi neurofüsioloogiast. Nobeli preemia laureaat Otto Loewi on kirjeldanud, kuidas talle tuli idee katseparadigmast, mille abil ta tõestas keemilise närviülekanne:

“Lihavõttelaupäeva ööl 1921 [kui olin näinud unes laborit ning ennast konnadega katseid tegemas, oma hüpoteesi tõestamas] ärkasin ma üles, panin tule põlema ja kritseldasin väikesele paberitükile mõned märksõnad. Siis jäin uuesti magama. Hommikul kell kuus jõudis mulle kohale, et olin öösel kirja pannud midagi väga tähtsat, kuid ma polnud võimeline oma kritseldust dešifreerima. Too pühapäev oli kogu mu teadlaseelu kõige kurvem päev. Järgmisel ööl kell kolm ärkasin aga uuesti ja mulle meenus, millega oli tegu. Seekord ma enam ei riskinud; tõusin kohe üles, läksin laboratooriumisse, tegin konna südamega eespool kirjeldatud katse ja kella viieks oli närviimpulsi keemiline ülekanne oma tõestuse leidnud.”

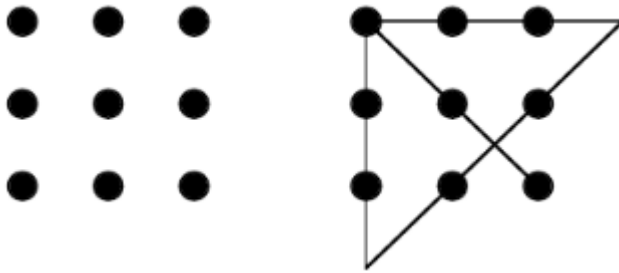
(Loewi, 1953; tõlge Vahisalu, 2019)

*

Äkktaipamise üks kõige olulisemaid omadusi on asjaolu, et probleemi lahenduse teeb võimalikuks seniste teadmiste ja asjakohase info restruktureerimine. See tähendab seda, et senised probleemi lahendamiseks kasutatud komponendid (näiteks mingid spetsiifilised eelteadmised või esemed) omandavad inimese jaoks uue konteksti või funktsiooni, mille tagajärjel hakkabki inimene kogu probleemi “uues valguses” nägema. Seda mõnevõrra krüptilist selgitust illustreerib hästi geštaltpsühholoog Karl Dunckeri järgi nime saanud küünlaprobleem. Katsealusele antakse küünal, tikke täis tikutoos ja pappkarbike, mis on täis knopkasid. Katsealuse ees on korgist või muust pehmest materjalist vertikaalne sein. Ülesanne seisneb selles, et inimene peab kinnitama küünla seinale ja selle süütama, aga seejuures ei tohi küünlavaha tilkuda lauale, mille taga katsealune töötab (Duncker, 1945). Lahendus on petlikult lihtne - tuleb knopkasid täis karp tühjaks kallata, tilgutada selle põhja veidi küünlavaha, küünal ise vaha sisse kinnitada ning seejärel konstruktsioon (pappkarp ühes küünlaga) korgist seina külge kinnitada. Enamik katsealuseid aga üritab küünalt knopkadega eri nurkade all seinale kinnitada, aga need katsed ei kannu vilja. Selleks, et tulla korrektse lahenduse peale, tuleb knopkade karpi näha kui ülesande lahendamiseks etteantud tööriista, mitte kui lihtsat mahutit.

Probleemi reorganiseerumine võib spontaanselt toimuda ilma uute teadmiste lisandumiseta olemasolevatesse võrgustikesse (ingl *fact-free learning*; Friston et al., 2017). Lisateadmisteta reorganiseerumist võivad katalüüsida tähelepanu fookuse muutus ühelt probleemi elemendilt teisele (Knoblich et al., 1999; Kounios et al., 2006) või olemasolevate teadmiste vahel uute seoste leidmine (Jung-Beeman et al., 2004). Oluline on ka niinimetatud probleemi piirangutest (ingl *constraints*) üle saamine. Sellised piirangud on sõltuvalt probleemist väga

erinevad ning tulenevad suuresti inimpsühholoogia omapäradest, mistõttu on neid ka raske märgata ja neist veel raskem üle saada. Kuulsaim sõna otseses mõttes “kastist välja” mõtlemise probleemülesanne, mida on kasutatud ka äkkaipamiste uurimiseks, on üheksa punkti probleem (ingl *nine dot problem*).



Joonis 1. Üheksa punkti probleem koos lahendusega (võetud Kershaw ja Ohlsson, 2001).

Ülesanne on lihtne - tõmmata pliatsit paberilt tõstmata nelja tõmbega sirgjooned läbi kõigi üheksa punkti. Enamik inimesi aga põrub, sest eeldavad, et nad ei tohi joont punktide moodustunud ruudust väljapoole tõmmata. Selline mõtteline piirang antud juhul välistabki korrektse lahenduse leidmise. Kui aga inimene suudab sellest eelarvamuslikust piirangust üle saada, on lahendus kiire tulema. Loomingulise töö mõttes on probleemi piirangute heaks näiteks kirjutamistõrge (ingl *writer's block*), seda nii ilukirjanduses kui ka muusikas (vt Aru, 2022).

Lisaks eelmainitud mehhanismidele võib probleemi reorganiseerumise ja äkkaipamise esile kutsuda ka uue informatsiooni lisandumine olemasolevatesse võrgustikesse. Oportunistliku assimilatsiooni teooriaks nimetatakse vaadet, mille kohaselt probleemile lahenduse leidmine sõltub keskkonnast saabuvast uudest informatsioonist, vihjest või sisendist, mis assimileerub varasemate mälestuste ja teadmistega (Seifert et al., 1995). Psühholoogia-alases teaduslikus kirjanduses ei leidu eriti informatsiooni, mis seda vaadet eksperimentidega toestaks, sest oportunistlikke vihjeid sisaldava katseparadigma väljatöötamine kui ka läbiviimine laboratoorses tingimustes on erakordselt keeruline. Küll aga on nii intuiitselt kui ka subjektiivsete kirjelduste baasilt usutatav, et selline mehhanism on võimeline katalüüsima võimsaid ja suurte tulemitega äkkaipamisi. Probleemi ei saa lahendada, kui pole piisavalt asjakohast informatsiooni või ideid - taas on heaks näiteks ülaltoodud tsitaat Darwini autobiograafiast, kelle suure probleemi lahendas uus ja viimane vajalik ideekild Malthuselt.

Äkkaipamiste puhul on äärmiselt huvitav ka asjaolu, et sellel teel omandatud uued teadmised või lahendused probleemidele jäävad väga hästi meelde. Täpsemini öeldes, mitmed

eksperimentaalsed tööd on näidanud, et lahendused, milleni jõutakse afektiivse “ahhaa-hetke” saatel, jäävad paremini meelde kui need, milleni jõudmine ei kätke endas sedasama afektiivset-subjektiivset komponenti (Danek et al., 2013; Kizilirmak, 2016; Danek ja Wiley, 2020). Võib ka väita, et äkkaipamine on omapärane ülikiire õppimise vorm (ingl *one-shot learning*), mille käigus omandatu jääb püsima inimese pikaajalisse mällu pärast ühtainust või väga väikest arvu katseid (Ludmer et al., 2011). Seda ilmestavad hästi katsed, mille käigus katsealustele näidati ambivalentseid või peitepilte, kust inimene pidi leidma mingi konkreetse kujutise kas spontaanselt või peale teatavat arvu vihjeid - ning peale lahendamist oli vastus pilti vaadates niivõrd ilmne, et katsealustel oli võimatu seda enam mitte näha (Kizilirmak et al., 2016; Rubin et al., 2002; Mooney, 1957; Ludmer et al., 2011). Sarnaseid peite- või konstrellatsioonpilte on koostatud ka masinnägemise uurimiseks, aga neid saaks edukalt kasutada ka äkkaipamiste uurimiseks just ülalkirjeldatud paradigmade järgi (Khajuria et al., 2022).



Joonis 2. Peitepildid erinevate objektidega
(võetud Khajuria et al., 2022)

Ahhaa-efekti ei seostata ainult uue teadmise parema mällusöövivusega. On näidatud, et peale äkkaipamist on inimesed oma lahenduse suhtes enesekindlad ning on tõrksad alternatiivseid variante või lahendusi kaaluma (Danek et al., 2014; Hedne et al., 2016; Salvi et al., 2016).

Niisamuti demonstreeritud, et katsealustes ahhaa-efekti indutseerimine võib neis tekitada etteantud vihjete alusel ebaõigeid ja -täpseid mälestusi, sest ahhaa-efektist tulenev enesekindlus oma lahenduse või mälestuse suhtes varjutab valesid või fabritseeritud teadmisi ja mälestusi (Dougal ja Schooler, 2007).

*

Nagu ülalpool mainitud, leidub autoreid, kelle arvates pole äkktaipamist mõtet uurida. Mõned on aga läinud veelgi kaugemale ning väitnud, et äkktaipamist kui eraldiseisvat protsessi pole üldse olemaski (nt Anderson, 2015). Seevastu leidub autoreid, kes kirjeldavad äkktaipamise tähtsust interdistsiplinaarselt ja üle kitsa probleemide lahendamise psühholoogia piiride. Tulver ja kolleegid väidavad, et äkktaipamine on tsentraalse tähtsusega psühhoteraapias, meditatiivsetes praktikates, niisamuti kirjeldatakse äkktaipamise võimalikku rolli skisofreenilistes luuludes ning psühheedelikumidest põhjustatud kognitiivsetes fenomenides (Tulver et al., 2023). Lähtudes sellisest vaatest, omandab äkktaipamine kui protsess hoopis teistsuguse tähtsuse, mis võib potentsiaalselt aidata seletada lisaks loovusele ja õppimisele paljusid teisi nähtuseid, näiteks vaimuhaiguste all kannatavate inimeste mõttemustrite omapärasid või psühheedelikumide mõju all inimestele saabunud elumuutvate ilmutuste tagamaid. Äkktaipamise esinemise spekter on oluliselt laiem kui esmapilgul paistab, mistõttu on selle bioloogilise korrelaadi uurimine igati põhjendatud, sest võib pakkuda vastuseid inimõistuse toimimise kohta erinevatel tasanditel.

1.2. Äkktaipamise kui protsessi lokaliseerimine ja mehhanismid. Eessõna

Mõeldes äkktaipamise psühholoogia ja fenomenoloogia eeltoodud omapäradele, nagu näiteks uute arusaamade omandamise kiirus ja nende ebatavaliselt tõhus mäluõõbivus ning enesekindlus lahenduse korrektsuses, tekivad mitmed küsimused nende eripärade bioloogilistest tagamaadest. Äkktaipamise bioloogilise korrelaadi uurimine närvirakkude ja -võrgustike tasandil võib viia aju sünaptilistes kontaktides paikneva varasemalt omandatud informatsiooni ja uude, somotoorse informatsiooni integreerimise ning mälu konsolideerimise üldiste seaduspärasuste väljaselgitamiseni.

1.3. Neokorteksi anatoomilised piirangud äkktaipamise võimalikkusele

Äkktaipamine on mitmete ajupiirkondade tegevust hõlmav harvaesinev abstraktne globaalne fenomen, mistõttu on selle bioloogilise baasi eksperimentaalne uurimine keeruline. Senised sellealased tööd on peamiselt keskendunud äkktaipamise ajusisese lokaliseerimise uurimisele neurokuvamise (MEG, fMRI, EEG) meetoditega. Samavõrra keeruline on äkktaipamise esilekutsumine ajukuvamise ajal - kuidas uurida midagi, mis leiab aset ülimalt harva ja ka neil harvadel kordadel saab see sageli võimalikuks tänu varasemale eeltööle? Tavapäraselt kasutatakse äkktaipamise esilekutsumiseks ja selle hilisemaks iseloomustamiseks psühholoogilisi küsimustikke ja teste, nagu näiteks *Remote Associates Test* (edaspidi RAT) ja *Psychological Insight Questionnaire*, ent sageli on neid teste kasutavates katseparadigmades edukaid katsekordi pigem vähe. Näiteks RAT seisneb katsealusele kolme erineva tähendusega sõna esitlemises, seejuures katsealuse ülesanne on leida neljas sõna, mille kombineerimine kõigi kolme eelnevalt tutvustatud sõnaga annaks igal puhul uue ja loogilise tulemuse. Näiteks ingliskeelset sõnakolmikut *house-bark-apple* ühendaks rahuldavalt sõna *tree*, andes seega tulemuseks liitsõnad *treehouse*, *treebark* ja *apple tree*. Üldiselt ei ole sellised psühholoogilised testid parimad vahendid äkktaipamise uurimiseks, ent mõned eksperimentaalsed tööd on neid kasutades saavutanud ka adekvaatseid tulemusi selle protsessi üldise ajusisese lokaliseerimise tuvastamise näol.

2018. aastal ajakirjas *Human Brain Mapping* ilmunud artiklis kombineerisid Martin Tik ja kolleegid RAT'i ja fMRI kuvamistehnoloogiat, et selgitada välja äkktaipamisega seotud ajupiirkonnad. Valim koosnes kahekümne üheksast tervest mehest ja naisest, kes fMRI

masinas viibides lahendasid saksakeelset RATi, mis oli fMRI aparatuuris kasutamiseks esitatud graafilise kasutajaliidesega digitaliseeritud kujul. Tulemused näitasid arvukate kortikaalsete ja subkortikaalsete, näiteks hippokampuse ja amügdala, struktuuride osalust äkktaipamise tekkel (Tik et al., 2018). Nii korteksi kui hippokampuse, käesolevas töös kesksete ajustruktuuride osalust äkktaipamise protsessides on demonstreerinud ka teised eksperimentaalsed tööd (Shen et al., 2018), seejuures on ka täheldatud äkktaipamisest põhjustatud mälestuste rekonfigureerumist nende struktuuride vahel (Milivojevic et al., 2015).

Analüüsid kortikaalsetes struktuurides ja närvivõrgustikes aset leidva äkktaipamise võimalikke mehhanisme, tuleb arvesse võtta korteksi arhitektuurist ja neuroanatoomiast tulenevaid omapärasid. Esmajoones on oluline, et korteksis paiknev informatsioon on struktureeritud (McClelland et al., 1995; 2016) ning uudne sisend juhitakse ja kodeeritakse korteksisse vastavalt sarnasele eelinfole (Tse et al., 2007; 2011). Teadmiste kortikaalne struktureeritus seisnebki utreeritult põhimõttes “sarnased asjad asuvad sarnastes struktuurides”. Üksteisele sarnaste mälusisude omandamine ehk skeemipõhine mälestuste esmane kodeerimine hippokampuses on otseses korrelatsioonis konsolideerimise protsessis osaleva mediaalse prefrontaalse korteksi rakkude geenide ülesreguleerimisega ning sellesama ajupiirkonna farmakoloogiline inhibitsioon takistab äsjakonsolideeritud mälestuste meenutamist (Tse et al., 2011). Seega, kui uut teadmist ei ole võimalik sobitada sinna, kuhu ta peaks kodeeritama, siis ei toimu ka konsolidatsiooni ehk uue teadmise kinnistumist. Kortikaalsete mälusisude skeemipõhisusest ja struktureeritusest tingituna on uue informatsiooni omandamine ja integreerimine juba eksisteerivatesse võrgustikesse aga ülimalt efektiivne.

Mitmed teoreetilised tööd on ka välja pakkunud võimaliku kortikaalse rakulise mehhanismi, mis vastutab uudse sisendi ja sellega kontekstuaalselt sarnase struktureeritud mälusisude integreerimise eest (Larkum, 2013; Aru et al., 2020). On juhitud tähelepanu neokorteksi viienda kihi (edaspidi L5 - ingl *layer five*) suurte püramidaalneuronite positsioonile ja eriti ühenduvusele (tegemist on neokorteksi põhiliste väljundrakkudega), mis teeb neist ahvatlevad kandidaadid erinevate infovoogude ühendajatena (Aru et al. 2019; 2020). L5 püramidaalneuronil võib tinglikult eristada kahte kompartementi: apikaalset ja basaalset. Seejuures L5 neuroni apikaalse osa sisendiks on varasemalt omandatud kontekst, samas kui basaalse osa sisendiks on uus ja asjakohane väline sisend. Seega olukorras, kus L5 raku apikaalse ja basaalse osa sisendid samaaegsed, siis tekib nendes rakkudes äkiline ja tugev

tulisklemisreaktsioon mis signaleerib, et kortikaalsetes võrgustikes juba struktureeritud info ja uue sisendi vahel on selge sarnasus.

Mida tähendab korteksis paikneva info struktureeritus ja sellest tulenev uue info omandamise süsteemsus võimalike kortikaalsete äkktaipamise mehhanismide jaoks? Eeskätt tugevaid anatoomilisi piiranguid teineteisest erinevate ideede kombineerimisele. Eeltoodud kirjandusest aga näeme, et kõige võimsamad äkktaipamise hetked ja kõige loovamad lahendused mitmesugustele probleemidele ongi sageli ajendatud pealtnäha erinevate ideede vahel analoogiate ning sarnasuste märkamisest, mistõttu oleks äkktaipamise neuraalsete korrelaatide otsinguil põhjust pöörata pilk korteksist allapoole, subkortikaalsetesse struktuuridesse. Samas ei saa ka kortikaalseid mehhanisme alahinnata - nendes võrgustikes tekkiv äkktaipamine võib samuti olla loova mõtlemise seisukohast igati tulemuslik, seda juhtudel, mil äkktaipamist katalüüsiv puuduv informatsioon on eelteadmistega väga hästi sobituv. Võimalikud kortikaalsed äkktaipamise mehhanismid aga jäävad veel saladuseks.

1.4. Hippokampus kui äkktaipamise asupaik

Äkktaipamise tekke üheks kõige olulisemaks eelduseks on lahendatava probleemiga seotud relevantsete eelteadmiste olemasolu ja nende eelteadmiste omavaheline seostamine ja kombineerimine. Äkktaipamise üks tüüpvariante ongi erinevate mälusisude omavaheline seostamine mingis uues kombinatsioonis, mis asetab lahendust ootava probleemi uude perspektiivi ja aitab kaasa lahenduse väljamõtlemisele. Äkktaipamise neuraalsete korrelaatide otsinguil tasub tähelepanu hippokampusele pöörata mitmetel põhjustel. Esiteks, hippokampus toimib kui erinevate infovoogude konvergenstsoon, kus erinevatest ajukeskustest saabunud fragmenteeritud informatsioon kodeeritakse ühtseks episoodiliseks mälestuseks (Backus et al., 2016). Teiseks, hippokampuse CA1 regioonis asuvad koha- ja võrerakud, mis vastutavad navigatsiooni eest nii füüsilises kolmedimesionaalses ruumis kui ka mõtteruumis, toimides kognitiivse kaardina (O'Keefe ja Dostrovsky, 1971; O'Keefe ja Nadel, 1978; Hafting et al., 2005). Kolmandaks, hippokampus genereerib puhkeseisundis spontaanseid hippokampaalseid rütme, nende hulgas teravlaineid (Buzsaki, 1986; 2015), mis on olulised nii mälu konsolideerimisel kui ka lahendust otsides mälusisude kombineerimisel. Käesolevas töös esitatavas äkktaipamise teoorias on hippokampus tsentraalse tähtsusega, mistap annab autor

siinkohal ülevaate hippokampuse anatoomiast, ühenduvusest, rakutüüpidest ja olulisematest neurobioloogilistest kontseptsioonidest.

1.5. Hippokampuse anatoomia ja ühenduvus. Trisünaptiline silmus

Teaduslikud eksperimentaalsed uuringud hippokampuse toimimisest ja funktsioonist said tänapäevani kestva suure hoo sisse möödunud sajandi viiekümnendatel aastatel, mil leidis aset initsiaalide H. M. taha peitunud patsiendi hippokampuse ja sellega külgnevate aju temporaalsagara osade kirurgiline eemaldamine, ravimaks kontrollimatut ägedat epilepsiat (Scoville ja Milner, 1957). Patsiendi H. M. epilepsia leevenes, ent protseduuri kõrvalmõjaks oli tema uute mälestuste vormimise võime täielik kadumine. Sestsaadik on hippokampus üks põhjalikumalt uuritud ajustruktuure, ent sageli tõstatavad uued avastused rohkem küsimusi kui lahendavad.

Hippokampus on piklik paariline ajustruktuur, mis paikneb inimestel sügaval mediaalses temporaalsagaras ning närilistel vahetult neokorteksi all. Hippokampus on jaotatav subregioonideks, nende seas Ammoni sarve (ld *cornu ammonis*, CA) subregioonideks (edaspidi CA1-CA4). Põhiliseks funktsionaalseks üksuseks peetakse klassikaliselt niinimetatud trisünaptilist silmust, mille mikroarhitektuur paljastub hippokampuse pikitelje ristlõikel. Lõviosa kortikaalsest sisendist saabub hippokampusse läbi entorinaalse korteksi, seejuures võib eristada otsest ja kaudset rada. Kaudse raja puhul liigub signaal entorinaalse korteksi II kihi neuronite aksoneid pidi augustunud rada (ingl *perforant pathway*) mööda hammaskäärü graanulrakkudeni. Seejärel põhjustavad graanulrakkude aksonid CA3 regiooni püramidaalneuronite tulisklemise läbi fiiberraja (ingl *mossy fiber pathway*) Lõpuks saadavad CA3 rakkude aksonid läbi Schaefferi raja (ingl *Schaeffer collateral pathway*) oma projektsioonid CA1 regiooni püramidaalrakkude dendriitideni, ning CA1 projitseerib tagasi entorinaalse korteksi süvakihtidesse. Otsese raja puhul projitseerib entorinaalne korteks otse CA1 ja CA3 regioonidesse - EC III kihi rakud saadavad oma aksonid läbi augustunud raja CA1 apikaalsete dendriitide juurde, et moodustada erutuslik (ingl *excitatory*) sünaps (Kandel et al, 2021). Seejuures saadavad CA3 piirkonna neuronid projektsioone teistele sama piirkonna neuronitele, seega ühendudes omavahel. Peab märkima, et trisünaptiline silmus ei ole ainult ühesuunaline ning iga silmus ei ole ka eraldiseisev üksus, vaid eksisteerivad ka paralleelselt toimivad protsessimis- ja tagasisidevõrgustikud (Knierim, 2015). Ka

hippokampuse üldine ühenduvus on märksa keerulisem kui pelk trisünaptiliste silmuste kogum. Hippokampaalses ühenduvuses mängivad olulist rolli ka sisendid peririnaalsest ja postrinaalsest korteksist ning subkortikaalsetest ühendustest sisendid amügdalast, Raphe tuumast ja teistest ajukeskustest. Et valdav osa hippokampuse kallal tehtud uurimistöödest on kasutanud katseorganismina rottid, on oluline selgitada ka rottide aju ehitust ja ühenduvust. Entorinaalsel korteksil, kust tuleb enamik hippokampuse kortikaalsest sisendist, saab rottidel eristada kahte osa - mediaalset entorinaalset korteksit (MEC) ja lateraalset entorinaalset korteksit (LEC). Kuna hippokampus toimib kui eri ajukeskustest saabunud info integreerija, on oluline meeles pidada et ka entorinaalsesse korteksisse jõuab info erinevatest ajukeskustest. MEC'i, LEC'i ja hippokampuse ühenduvus üksteise ja teiste ajustruktuuridega on taolise info integratsiooni ilmekaks näiteks. Mediaalset entorinaalset korteksit seostatakse põhiliselt füüsilise ruumi protsessimise funktsiooniga, samas kui lateraalset entorinaalset korteksit seostatakse kõrgetasemeliste abstraktsete objektide äratundmisvõimega. Nii MEC kui LEC saavad sisendit olfaktoorselt korteksilt (eriliselt oluline näriliste puhul) ja prefrontaalselt korteksilt, ning saavad projektsioone ka teineteisele. Eeltoodu on oluline, sest MEC'i ja LEC'i projektsioonid hammaskääru ja CA3 piirkonda kattuvad, ning seega on suunatud samadele rakkudele (Knierim, 2015). Seega saavad hammaskääru ja CA3 rakud kombineerida mõlemast entorinaalse korteksi osast saabunud infot. Schaefferi raja kaudu projitseerivad CA3 rakud CA1 regiooni rakkudele. CA1 regioonis paiknevad ka viimastel aastakümnetel ilmselt enim uuritud hippokampuse rakud - koharakud (ingl *place cells*), mis on siin esitatavas hüpoteesis kõige olulisem rakutüüp.

1.6. Ruumilise navigatsiooni eest vastutavad rakud ajus. Sünaptilise plastilisuse mehhanismid

1971. aastal ilmunud artiklis kirjeldasid John O'Keefe ja Jonathan Dostrovsky ülikõrge selektiivsusega tulisklevaid neuroneid, mida nad hakkasid nimetama koharakkudeks (ingl *place cells*) - tegemist on rakkudega, mis aktiveeruvad vaid siis, kui katseloom (mainitud artikli kontekstis rott) viibib mingis kindlas kohas füüsilises kolmedimensionaalses ruumis (O'Keefe ja Dostrovsky, 1971). Piirkonda füüsilises ruumis, kus koharakk tuliskleb, nimetatakse kohaväljaks (ingl *place field*). Ehk ajahetkel, kui rott viibib unikaalsel kohaväljal, tuliskleb sellele kohaväljale unikaalne koharakk või seda piirkonda ajus

representeeriv koharakkude kombinatsioon. Füüsilises maailmas asuvad piirkonnad on hippokampuse koharakkude representatsiooni tasandil kaardistatud topograafilises mõttes korrapäraselt ja pealtnäha ilma igasuguse loogikata - üksteise lähedal asuvad koharakud ei representeerü üksteisele lähedal paiknevaid piirkondi välismaailmas (O'Keefe 1976; Wilson and McNaughton 1993). Küll aga on täheldatud kohaväljade suurenemist hippokampuse dorsoventraalset telge pidi liikudes (Jung et al. 1994; Kjelstrup et al. 2008).

Just asjaolu, et keskkonna igat ruumipunkti representeerib koharakkude unikaalne kombinatsioon viis John O'Keefe ja Lynn Nadel 1978. aastal ilmunud teoses *The Hippocampus as a Cognitive Map* väljapakutud ideele, et hippokampuses aset leidvad rakulised protsessid toimivad väliskeskkonna ajusisese representatsioonina, ja et see ajusisene koharakkudel baseeruv süsteem on omakorda Edward Tolmani biheivioristlike eksperimentide järel välja pakutud kognitiivse kaardi (välise keskkonna ühtne ajusisene kaart) neuraalne korrelaat (O'Keefe ja Nadel 1978; Tolman 1948).

Teine oluline navigeerimisega seotud rakutüüp on 2005. aastal avastatud võrerakk (ingl *grid cell*). Võrerakkude avastamine sai alguse otseselt koharakkude signaali lokalisatsiooni otsinguist. Algselt arvati kohasignaal olevat intrahippokampaalne, ent eksperimentaalsed tööd, mille käigus eraldati CA1 regioon CA3 regioonist ja hammaskäärust, jäid koharakud CA1 rakkude stimuleerimisel ja salvestamisel püsima (Brun et al. 2002). Koharakkude aktiivsuse säilimine CA1 regioonis osutas, et intrahippokampaalne ühenduvus pole koharakkude puhul ruumilise selektiivsuse tekkeks vajalik. Seejärel alustati entorinaalse korteksi rakkude rolli uurimist kohasignaalide tekkel, mis viis ruumiliselt äärmiselt selektiivsete ning mitmeid tulisklemisvälju omavate võrerakkude avastamiseni (Hafting et al. 2005).

Võrerakud paiknevad dorsokaudaalses mediaalses entorinaalses korteksis. Sarnaselt koharakkudele pole võrerakkude representeeritav neuraalne kaart topograafiline, vaid katab kaardistatavat pinda füüsilises keskkonnas korrapärase mõtteliste kuusnurkadena (õigupoolest võrdkülgsete kolmnurkadena, ent kuna selline geomeetiline jaotus on katkematu, moodustuvadki kuusnurksed struktuurid). Seejuures ei ole naaberrakkude tulisklemisväljad üksteisele sarnased, s.t topograafiliselt jaotunud. Selline kuusnurkadele taanduv geomeetria on põhjustatud võrerakkude tulisklemismustrist, kus iga võrerakk aktiveerub, kui loom viibib keskkonna mingis punktis, mis langeb ühte mainitud võrdkülgsete kolmnurkade ükskõik millise tipuga. Neuronite kuusnurkne aktiivsustrite jaotus tuleneb ka sellest, et võrerakkude "võred", tulisklemisväljad on ringikujulised ning

kuna keskkonda mõtteliselt kaardistav võre on katkematu, siis moodustubki kuusnurkne korrapära.

Võttes koharakk-kohaväli unikaalsust ja selektiivsust arvesse, kerkib koheselt petlikult lihtne küsimus - kuidas üks kohaväli tekib? Teisisõnu, kas tegemist on järk-järgulise, analüütilisele õppimisele sarnaneva protsessiga, mis kinnistub aju sünaptilistesse ühendustesse mingi füüsilise ruumipunkti pideval külastamisel, või on kohavälja tekke taga eriline, ühekordne ja ülitugev plastilisuse mehhanism? Üldtuntuim sünaptilise plastilisuse mehhanism, mida peetakse õppimise ja mälu neurobioloogias tsentraalseks, on Hebbi postulaat (Hebb, 2005). Inglise keeles kõlab Donald Hebbi sõnastatud postulaat "*neurons that fire together, wire together*" - ehk neuronid, mis tulisklevad koos, ühenduvad omavahel. Täpsemalt öeldes, kui presünaptiline neuron A osaleb korduvalt postsünaptilise neuron B innervatsioonis, siis vastavalt neuronite funktsionaalsuse tüübile (aktivatsioon või inhibitsioon) nendevaheline ühendus kas tugevneb või nõrgeneb mingi aja jooksul. Võtmesõnaks on siinkohal "aeg" - närvirakkude ühenduvuse tugevnemine või nõrgenemine läbi konventsionaalse innervatsiooni võtab aega, ja koharakkude omadusi arvestades eeldaks see ka selle ruumipunkti, mida uuritav koharakk representeerib, korduvat külastamist. Kui mõelda koharakkude võimalikule evolutsioonilisele arengule ja panusele fitnessi, oleks Hebbi postulaadi järgne kohavälja teke mõttetu - võib teoretiseerida, et kohavälja ja sellele vastava koharaku algfunktsioon oli organismi ellujäämise mõttes mingit olulist ressursi sisaldava ja sestap organismile väärtusliku ruumipunkti talletamine. Ka navigeerimise ja orienteerumise mõttes üldisemalt on kasulik, kui uus paik ümbritsevas keskkonnas talletuks võimalikult kiiresti ajusiseses representatsioonina. Küsimus ei puuduta siinkohal vaid kohaväljade teket ja navigeerimist - bioloogiline õppimine oma paljutahulisuses ei ole lihtsalt taandatav Hebbi postulaadile, sest sageli peab toimuma ja toimubki õppimine bioloogilistes süsteemides ülikiirelt (ingl *one-shot learning*). Seega kerkibki küsimus, mis on kiire, püsiva ning käitumuslikul ajaskaalal aset leidva õppimise bioloogiline korrelaat.

Suure tõenäosusega tuleb kohaväljade tekke kontekstis uurida ajaliselt piiratud Hebbi postulaadile alternatiivset plastilisuse vormi, mis toimiks käitumuslikul ajaskaalal, ent oleks sellest hoolimata tugev ja permanentne. 2017. aastal ajakirjas *Science* ilmunud artiklis kirjeldasid Katie C. Bittner ja kolleegid senitundmatut ja ülimalt tugevat plastilisuse vormi, mille nad nimetasid *behavioural time scale synaptic plasticity* (edaspidi BTSP). *In vivo* eksperimendi käigus liikus fikseeritud peaga hiir mööda jooksulinti, seejuures olid elektroodid sisestatud hiire hippokampuse CA1 regiooni neuronitesse. Algselt ei tulisklenud ükski neuronitest asukoha-spetsiifiliselt, ent viieminutilise perioodi järgselt täheldasid autorid

platoopotsiaalidest põhjustatud järsku membraanipotsiaali depolariseerumist, mis omakorda viis kohaväljade-spetsiifilisele tulisklemisele eri katsekordade jooksul (Bittner et al. 2017). Seega on BTSP astmefunktsioon - rakk liigub inaktiivsest seisundist täisaktiivsusel tulisklemiseni ilma mingisuguste vahetetappideta. Platoopotsiaal on füsioloogiline fenomen, mis mitmeti erineb niinimetatud tavalisest aktsioonipotsiaalist. Utreeritult öeldes on platoopotsiaal väga võimas membraani depolarisatsioon - neuroni tavapärasemast pikem üliintensiivne tulisklemine. Väärib ka äramärkimist, et platoopotsiaalid on hippokampuses tavapärased, ent korteksis võrdlemisi harvad sündmused. Platoopotsiaali tekke puhul avanevad neuroni membraanis kanalid, mis ei ole omased aktsioonipotsiaalile - mööda aktsioonipotsiaalil osalevaid kanaleid liiguvad eeskätt Na⁺ ja K⁺ ioonid, ent platoopotsiaali puhul avanevad membraanis Ca²⁺ ionikanalid, millest tuleneb ka selle protsessi teistsugune kineetika. Oluline on ka ära märkida, et platoopotsiaali vältel leiab aset Na⁺ kanalite inaktivatsioon. Samuti on platoopotsiaali kestvus aktsioonipotsiaali omast (tavaliselt 1 millisekund) erinev, vältates sekundeid. Platoopotsiaali oluliselt pikem kestvus aga võimaldab aset leida eripärastel protsessidel - näiteks tugeva sünapsi ajalisel kiiremal vormumisel kui Hebbi postulaadi korral, väljendades seega õppimise ja mälu rakulist korrelaati. Niisamuti on demonstreeritud, et rakkude välispinna lähedal tekitatud elektrilised signaalid, mis füsioloogilises mõttes imiteerivad platoopotsiaale, tekitavad vabalt liikuvate hiirte CA1 rakkudes koharakulist tulisklemisaktiivsust (Diamantaki et al., 2018). Teiste käitumuslike eksperimentide käigus on näidatud, et BTSP'd esineb eriti tihti uue keskkonna avastamise käigus ning seejuures BTSP esinemine väheneb sellesama keskkonnaga harjumise jooksul, viidates sellele, et BTSP tekke sagedus on eriliselt kõrge olukordades, mis nõuavad kiiret õppimist (Priestly et al., 2022).

Mitmed viimastel aastatel ilmunud teadustööd näitavad, et BTSP ei toeta ainult kohavälja, s.t ainult ruumipunkti esindavat infot sisaldava välja teket, vaid niinimetatud kompleksväljade teket, mis on selektiivsed ruumilise navigeerimise parameetrite ja konteksti osas. Ratsionaalne käitumine mingis olukorras eeldab, et selle olukorraga seotud varasemad mälestused ja kogemused pole ambivalentsed - iga kogemus või mingi tegevuse katsekord peab olema seotud sellele (ainu)omase kontekstuaalse taustaga. Mällu peab talletuma mingi käitumisakti mingi kontekst, et käitumine järgmises sarnases olukorras oleks loomale võimalikult kasulik. CA1 regiooni püramidaalrakkude selektiivset tulisklemisaktiivsust sõltuvalt kontekstist ja varasematest kogemustest on demonstreerinud mitmed eksperimentaalsed tööd (Gulli et al., 2020; Hasselmo, 2005; Ainge et al., 2007). Lisaks sellele on näidatud, et BTSP on suuteline genereerima koharakke, mis reageerivad erinevates

keskkondades esinevatele identsetele visuaalsetele märkidele erinevalt (Zhao et al., 2020) ning koharakke, mis tulisklevad katsekorra-spetsiifiliselt vastavalt katse alguses loomale presenteeritud märkidele (Zhao et al., 2022). Need tööd viitavad, et BTSP on füsioloogiline mehhanism, mis tekitab informatsiooniliselt konvergentseid kohavälju, mis lisaks looma asukoha kodeerimisele sisaldavad ka muud informatsiooni, mis on looma käitumise seisukohalt relevantne.

Kuidas on omavahel seotud elektrofüsioloogiline mehhanism nagu BTSP ja kõrgetasemeline abstraktne kognitiivne fenomen nagu äkkaipamine? Et sellele küsimusele konkreetset vastata, tuleb enne veel tutvuda mentaalse navigatsiooni kontseptsiooniga ning selgitada, kuidas see seostub ruumilise navigeerimise poolest kuulsate hippokampaalsete püramidaalneuronitega.

1.7. Mentaalne navigatsioon. Kõrgetasemeliste nähtuste rakulised representatsioonid hippokampaalses-entorinaalses süsteemis

Erinevad eksperimentaalsed tööd on näidanud, et hippokampuse rakud on oma sisendi modaalsuse mõttes “pimedad”. Mitmed tööd on näidanud hippokampaalsete neuronite, sealhulgas koha- ja võrerakkude süsteemi osalust aja (MacDonald et al., 2011), helide (Aronov et al., 2017), lõhnade (Eichenbaum et al., 1987), maitse (Herzog et al., 2019) ja abstraktsete õpitud teadmiste (Nieh et al., 2021) kodeerimisel erinevate eksperimentide käigus, mis ei hõlma ruumilist navigatsiooni. Võrerakkude süsteemi osalust erinevatele stiimulitele, nagu näiteks visuaalsed nähtused (Constantinescu et al., 2016; Theves et al., 2019), lõhnad (Bao et al., 2019), sotsiaalsed hierarhiad (Park et al., 2020; 2021) ja sõnade tähenduste tundmine (Vigano et al., 2021), on demonstreeritud ka sellistes eksperimentides, mille käigus on katseloom fikseeritud, välistamaks igasugune katsetulemuste tõlgendamine läbi ruumilise navigeerimise komponendi. Sisendi modaalsuse mitmekesisus viitab hippokampuse keskele rollile mälu neurobioloogias teise külje alt - hippokampus ei mängi rolli vaid deklaratiivse mälu säilitamises ja füüsilises ruumis navigeerimisel, vaid ka nende kahe funktsiooni ühendamisel.

Üleüldse on hippokampusele ja tema funktsioonidele keskendunud ajuteaduse suunad jagunenud kaheks suuremaks vooluks. Esimene neist keskendub hippokampusele kui deklaratiivse mälu asupaigale, teine aga füüsilises keskkonnas navigeerimisele. Need kaks

funktsiooni on esmapilgul niivõrd erinevad, et nende ühildamine eesmärgiga pakkuda välja ühene teooria hippokampaalsest funktsioonist tundub erakordselt keeruline. Küll aga on viimasel kümnendil ilmunud mitmeid teoreetilisi töid, mis pakuvad välja deklaratiivset mälu ja navigatsiooni ühendavad süsteeme (Eichenbaum et al. 1999; Eichenbaum ja Cohen, 2014; Buzsaki ja Moser, 2013; Milivojevic ja Doeller, 2013; Bellmund et al., 2018). Buzsaki ja Moser pakkusid 2013. aastal välja teooria, et mälu ja planeerimise mehhanismid on evolutsioneerunud füüsilise navigatsiooni mehhanismidest, mis baseeruvad eespool selgitatud entorinaalsel-hippokampaalsel süsteemil, ning et neuronaalsed algoritmid mentaalsel ja füüsilisel navigatsioonil on täpselt samad. Nende väidete põhjendus peitub eeskätt entorinaalse korteksi võrerakkude ja hippokampuse koharakkude tulisklemismustrite suurearvulises kombinatoorikas. Võrerakud paiknevad mediaalse entorinaalse korteksi dorsoventraalsel teljel individuaalsete moodulitena, mis vastavad keskkonnas aset leidvatele maamärkide muutustele suuresti iseseisvalt. Iseseisvus on siinkohal oluline seetõttu, et see võimaldab nende võrgustike rekonfiguratsiooni vastusena mingile muutusele ilma teiste võrgustike tulisklemismustreid segamata. See aga omakorda võimaldab ajul hoiustada hulgaliselt arbitraarseid seoseid. On ka täheldatud MECi dorsoventraalset telge pidi aset leidvat (väiksemalt suuremale) võrerakkude kaardistatava ala suuruse muutust, mis omakorda käib käsikäes nihetega võrede mustrite asümmeetrias ja suunalisuses (Stensola et al., 2012). Seega võimaldab võrerakkude moodulite üksteisest eraldiseisev aktiivsuse muutus vastavalt keskkonnas toimuvatele muutustele rikkalikku eri tüüpi sisendite mustrit hippokampusesse (Fyhn et al., 2007). Niisamuti piisab vaid marginaalsest keskkonna maamärkide või motivatsioonilise konteksti muutustest, et täielikult muuta koharakkude aktiivsustreid, mille tulemusena on iga unikaalne keskkond ajusiseselt representeeritud suure hulga koharakkude ja -väljade kombinatsioonidena. Selline varieeruvus võimaldab tekkida põhimõtteliselt piiramatul arvul diskreetsetel kaartidel, mis vormuvad looma eluea jooksul külastatud kohtadest. Kuidas aga selline kombinatoorika viitab entorinaalse-hippokampaalse süsteemi rollile mentaalsel navigatsioonil? Esiteks toovad Buzsaki ja Moser välja putukate navigeerimisvõimet lahanud uuringu, mis demonstreeris, et putukad suudavad edukalt navigeerida suhteliselt väheste neuronite ja nendevaheliste lihtsate võrgustikega (Menzel et al., 1998). Teiseks toovad nad välja, et navigeerivate rottide ajus on võimalik ümbritsev keskkond kaardistada sentimeetri täpsusega vaid kaheteistkümne võre- ja/või koharaku aktiivsusega (Fyhn et al., 2007; Wilson ja McNaughton, 1993). Nende andmete valguses oleks Buzsaki ja Moseri hinnangul üllatav, kui entorinaalse-hippokampaalse süsteemi rakuklastrite aktiivsustreite üüratu kombineerimisvõimalus oleks evolveerunud vaid

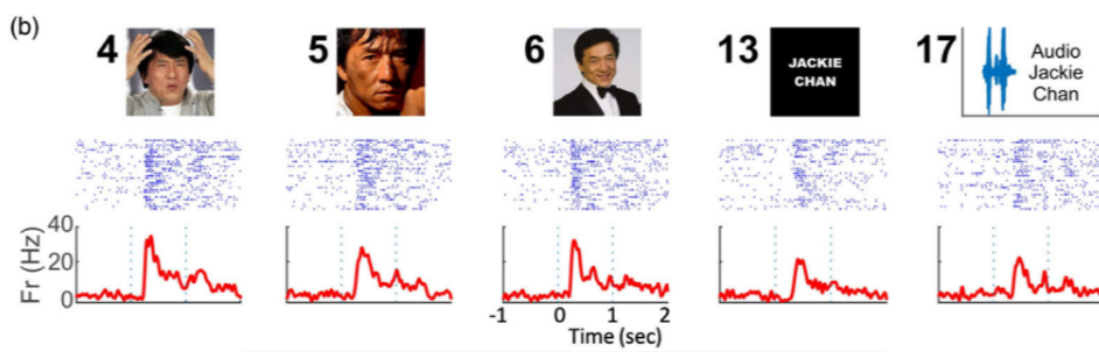
ruumilise navigeerimise toetamiseks. Sellest ebakõlast johtub ka Buzsaki ja Moseri tsentraalne tees - võre- ja koharakud on imetajate evolutsiooni käigus kujunenud eri objektide vaheliste seoste, sündmuste, olendite ja muud faktilist infot representeerivateks rakkudeks. Seega, aju navigatsioonisüsteemi rakud kodeerivad ka deklaratiivse mälu komponente, võimaldades ühtlasi orienteeruda ja navigeerida mõttemaastikel (Buzsaki ja Moser, 2013).

Kui O'Keefe' ja Nadel'i teooria sätestab, et aju integreerib mitmed eraldiseisvad neuromaalselt kodeeritud teekonnad füüsilises ruumis terviklikuks kognitiivseks kaardiks, mis on sisuliselt looma ajusisene GPS teda ümbritsevast keskkonnast, siis episoodilise mälu elementide integratsiooni semantilisteks ja mentaalseteks kaartideks läbi koha- ja võrerakkude aktiivsuse on välja pakkunud mitmed teoreetilised tööd (O'Keefe ja Nadel, 1978; Buzsaki ja Moser, 2013; Milivojevic ja Doeller, 2013). Eksperimentaalse poole pealt on entorinaalse-hippokampaalse süsteemi rakkude osalust niinimetatud semantilises kodeerimises näidatud mitmetel liikidel, eeskätt on nende katseparadigmade rõhk olnud erinevate objektide ja sündmuste äratundmisel ja hilisemal meenutamisel (Suzuki et al., 1997; Wood et al., 2000).

Eksperimentaalseid andmeid hippokampuse rakkude osalusest episoodilise mälu elementide kodeerimisel leidub ka mõõtmistelt inimese ajurakkudelt, mis on sooritatud medikamentoosle ravile mittealluvate epilepsiapatsientide neurokirurgilise ravi käigus kasutades intrakraniaalseid süvaelektroode. Quiroga ja kolleegide 2005. aastal avaldatud töös uuriti epilepsiaolde eemaldamise eel ärkvel olevate patsientide hippokampuse, parahippokampaalse kääru, entorinaalse korteksi ja amügdala rakkude vastuseid arvutiekraanilt esitatavatele fotodele, mis kujutasid inimesi (enamik neist tuntud inimesed), loomi, objekte ja kuulsaid ehitisi. Selle töö kuulsaim leid on niinimetatud Jennifer Anistoni neuron - Quiroga ja kolleegid leidsid inimese ajust neuroni, mis tuliskles selektiivselt vaid siis, kui katsealusele näidati mitmeid eri fotosid näitleja Jennifer Anistonist. Seejuures ei näidanud neuron märkimisväärset aktiivsust, kui Aniston poseeris fotol kellegi teisega, Quiroga töö puhul näitleja Brad Pittiga (Quiroga et al., 2005).

Quiroga ja kolleegide töö tõi endaga kaasa seni põlu all olnud teooria episoodilise mälu neuuraalsest korrelaadist taas lauale. Nimelt viitasid Quiroga ja kolleegide katsetulemused, et on täiesti võimalik, et igat iseseisvat kõrgetasemelist kontseptsiooni, näiteks mingit isikut, esindab ajus väga väike arv rakke. Seni oli sellist mõttekäiku naeruvääristatud, viidates sellisele ideele kui "vanaema neuronitele" ehk hüpoteetilistele rakkudele, mis iga inimese peas esindab tema enda vanaema või õigupoolest ükskõik millist muud kõrgetasemelist abstraktset fenomeni (Gross, 2002).

Ometigi ei jäänud Jennifer Anistoni neuronid, mis nimetati üldistamise eesmärgil ümber ideerakkudeks (ingl *concept cell*), ajuteaduse lavadel vaid statistideks. Oma 2012. aastal ajakirjas *Nature Reviews Neuroscience* avaldatud artiklis analüüsib Rodrigo Quian Quiroga suure hulga ideerakkude kallal tehtud eksperimentaalsete tööde tulemusi (Quiroga, 2012). Näiteks on välja selgitatud, et ideerakud on organiseeritud mittetopograafiliselt, s.t lähestikku asuvad neuronid võivad kodeerida täiesti erisuguseid nähtuseid ning et ideerakk on oma sisendi suhtes multimodaalne (Kraskov et al, 2007; Quiroga et al., 2009). Multimodaalsus seisneb selles, et neuron, mis tuliskles näitlejanna Halle Berry foto nägemise peale, tuliskles ka pelgalt sõnapaari “HALLE BERRY” nägemise peale (Quiroga, 2009).



Joonis 3. Inimese mediaalse temporaalsagara neuronid (ideeraku) üliselektiivne ja multimodaalne vastus näitleja Jackie Chanile (võetud Quian Quiroga, 2023).

Ideerakkude mittetopograafiline paigutus aga pakub suuri eeliseid uue info kiireks omandamiseks, sest uue neuronid ideerakulise funktsionaalsuse teke ei sõltu märkimisväärselt mediaalse temporaalsagara ülejäänud, varasemalt vormunud ühenduvusest.

Nagu Quiroga välja toob, siis on ideerakkudel koharakkudega mitmeid suuri sarnasusi lisaks nende lokaliseerimisele temporaalsagaras, eeskätt hippokampuses. Esiteks, selektiivsus - nii koha- kui ideerakud tulisklevad vastavatele stiimulitele või keskkonna signaalidele intensiivselt, nende aktiivsuse nihe inaktiivsusest täisvõimsusel tulisklemisele on kirjeldatav astmefunktsioonina. Teiseks, mõlemate rakutüüpide representeeritavad nähtused (asukohad ja abstraktsed kontseptsioonid) on eksplitsiitsed ja otsekohesed - koharakk tuliskleb ainult oma kohaväljal ning ideerakk tuliskleb ainult väga kindlale stiimulile, ülaltoodud näidet meenutades ainult Jennifer Anistonile, mitte Anistonile ja Brad Pittile. Kolmandaks, mõlemate rakutüüpide puhul on täheldatud atraktorite iseloomulikke dünaamikaid - nende tulisklemismustrid ja -aktiivsus muutuvad ka stiimulite marginaalse muutuse korral. Neljandaks, nende tulisklemine ei ole üksüheselt seotud visuaalse informatsiooni

kättesaadavusega - on näidatud, et koharakkude aktiivsus säilib ka pimedas keskkonnas navigeerimisel (Quirk et al., 1990) ning et ideerakkude tulisklemist põhjustab ka nende kontseptsioonide meenutamine ja ka neist mõtlemine ilma väliste stiimulitega (Gelbard-Sagiv et al., 2008; Cerf et al., 2010). Viienda ja viimase sarnasusena viitab Quiroga uurimistödele, mis on näidanud nii koha- kui ideerakulise funktsionaalsuse tekke kiirust (Quiroga et al., 2009; Ison et al., 2010; Quiroga, 2012). Tõsi, kuna Quiroga põhjalik ülevaateartikkel on ilmunud 2012. aastal, seega viis aastat enne koharakkude teket läbi BTSP kirjeldava artikli (Bittner et al., 2017) ilmumist, nimetab ta erinevate kontseptsioonide omavahelist seostamist rakulisel tasandil Hebbi postulaadi järgseks. Küll aga lubab värskem teadmine sünaptilise plastilisuse mehhanismidest oletada, et ka ideerakulise aktiivsuse teke kui käitumuslikul ajaskaalal aset leidev fenomen baseerub BTSP'l.

Ideerakkude uurimisel tehtud töö paljastab, et ajus leiduvad mehhanismid, mille aktiivsusmustrid kodeerivad eraldiseisvaid kõrgetasemelisi abstraktseid nähtuseid, nagu näiteks kuulsad inimesed, objektid ja ehitised, võivad taanduda üsna väikesele arvule rakkudele. Quiroga väide, et ideerakud on deklaratiivse mälu ehituskivideks, peab ülaltoodud eksperimentide kirjelduste valguses tõenäoliselt suuresti ka paika. Õhku jäävad aga paljud küsimused, näiteks mehhanism, mille abil omavahel suhtlevad sama kontseptsiooni kodeerivad rakud, mis ei asu üksteise lähedal. Sama oluline on ka küsimus, kuidas ideerakud panustavad mälu konsolideerimise ja neokorteksisse ümberpaigutumise süsteemidesse. Käesoleva töö raames aga on oluline koha- ja ideerakkude omavahelised sarnasused, nii Quiroga 2012. aasta artiklis väljatoodud kui ka nende sarnasuste süntees, mida tutvustatakse alapeatükkides 2.3.1. ja 2.3.2.

2. UURIMUS

2.1. Töö eesmärgid

Äkktaipamine on fenomen, mida on selle ülalkirjeldatud kahetisest staatusest hoolimata uuritud küllaltki intensiivselt. Küll aga on senised uuringud äkktaipamise mehhanismidest jäänud pidama eeskätt psühholoogia valda, täpsemini psühholoogia probleemide lahendamise mehhanismide või siis harvemini loovuse uuringute subkategoriasse. Selle protsessi bioloogiat käsitlevate tööde hulk on psühholoogia poolega võrreldes kaduvväike. Niisamuti on suurim probleem äkktaipamise mõistmiseks sooritatud eksperimentaalsete ja teoreetiliste uurimistöödega tõsiasi, et esmapilgul tundub äkktaipamise uurimine nišiteemana, mille käigus omandatud teadmised ei paista midagi pakkuvat aju erinevate funktsionaalsete hierarhiate ja tasandite mõistmiseks.

Äkktaipamise bioloogiat selgitavate tööde vähesus on lihtsasti selgitatav - seda on lihtsalt erakordselt keeruline uurida, eriti aju võrgustike tasandil. Ülaltoodud kirjanduse ülevaate põhjal on ilmne, et midagi, mis leiab aset väga harva, ebakorrapäraselt ja mille indutseerimine on sageli tulutu, on keeruline harjumuspärase vahenditega uurida. Niisamuti on teadmata ka äkktaipamise epitsenter ajus, kust üldsegi kognitiivsele fenomenoloogiale mingit rakulist või muud bioloogilist korrelaati otsida - tõsi, neurokuvamismeetoditega tehtud tööd on näidanud väga paljude struktuuride osalust äkktaipamise protsessis, kuid need tulemused on ambivalentsed ja ei heida valgust võimalikele rakulistele mehhanismidele. Seevastu on aastakümnete vältel akumulunud hulgaliselt eksperimentaalseid andmeid ja kirjandust paljude ajuteaduslike, rakubioloogiliste ja elektrofüsioloogiliste mehhanismide ning nähtuste kohta, mis näivad omavat potentsiaali selgitamiseks äkktaipamise kognitiivse tasandi omapärasid.

Käesoleva töö keskne eesmärk on näidata, et hippokampuse ning entorinaalse korteksi rakkude omapäradel, funktsionaalsuse tekkel ja ühenduvusel on väga selge potentsiaal ära selgitada, mis toimub inimese ajus hetkel, kui teadvusesse kerkib järsult ja inimesele endale üllatav uus idee, teadmine või kontseptsioon. Töös esitatavat uut hüpoteesi äkktaipamise neuraalsetest korrelaatidest toestab ka hippokampuse teravlainetega tehtud uurimistöö.

2.2. Materjal ja metoodika

Et käesolevas töös kirjeldatud katseparadigmad ja -tulemused oleksid selgemini mõistetavad, kirjeldatakse peatükis 2.2. lühidalt kahte peamist äkktaipamiste ja ruumilise navigatsiooni eest vastutavate rakkude uurimiseks kasutatud metoodikat, mis on kujunenud efektiivseteks ja asendamatuteks ajuteaduse eri valdkondade tööriistadeks - fMRI'd ja elektrofüsioloogiliste salvestuste tegemiseks kasutatavat aparatuuri.

2.2.1. (Funktsionaalne) magnetresonantstomograafia

Magnetresonantstomograafia (ingl *magnetic resonance imaging*, edaspidi selguse huvides MRI) on kompuutertomograafiast kõrgema resolutsioonivõimekuse tõttu kujunenud peamiseks ajukuvamise metoodikaks nii kliinilistes kui ka fundamentaalteaduslikes paradigmatel. Kõige üldisemas mõttes kasutab MRI ära bioloogilise koe magneetilisi omadusi, eriti seal leiduvate prootonite (H⁺) omi, sest neid leidub erinevates orgaanilistes ühendites ja kehaveelikes äärmiselt palju. MRI aparatuuri baasfunktsioon on nende prootonite ergastamine ning seejärel nende endisesse energeetilisse olekusse naasmise mõõtmine aja jooksul. Aparatuur ise koosneb piklikust tuubikujulisest korpusest, mille seinte vahel paiknevad elektrilised konduktorid, millest kellaosuti suunas voolu läbi lastes saavad inimese kehas olevate prootonite magnetväljad mõjutatud. MRI masina elektriliste komponentide eesmärk on joondada tavapäraselt suvaliselt suunitletud prootonite magnetväljad masina enda tekitatud väljaga ühele teljele (paralleelselt või antiparalleelselt). Protsessi käigus on võimalik masina tekitatavas magnetväljas indutseerida järsk ja lühiajaline muutus magnetvälja tugevuses (madalamalt kõrgemale tasemele), mis lööb telgedele joondunud prootonid hetkeks sellest formatsioonist välja. Sellest protsessist vabanenud energiat on võimalik mõõta ja pildiks konverteerida.

Kui MRI üldiseimas mõttes pakub informatsiooni mingi organi (siinkohal aju) ehituse kohta, siis fMRI (ingl *functional magnetic resonance imaging*) metoodikat kasutades võib reaalselt jälgida aju talitlust. fMRI kasutab ära (oksü)hemoglobiini magneetilisi omadusi, mistõttu millisekundites mõõdetavas ajaaknas on võimalik jälgida aju eri piirkondade hapnikuvajaduse muutumist. Hapnikuvajaduse muutus ajukoos toimib fMRI uuringute kontekstis kui kaudne näitaja, mis väljendab neuronite aktiivsust. Aktiivseks muutunud ajupiirkonnas esmalt langeb oksühemoglobiini tase, ent füsioloogiline reaktsioon sellele on verevoolu intensiivistumine samasse piirkonda, sest aktiivselt tulisklevad neuronid vajavad rohkem hapnikku kui "vaikivad" neuronid. Sellist fenomeni nimetatakse BOLD efektiks (ingl

blood oxygen level-dependent), ning see on fMRI tööpõhimõtte ja ka väärtuse olulisim osa (Carter ja Shieh, 2015).

Äkktaipamiste uurimisel on fMRI kasutamise, õigemini sellel meetodil saadud tulemuste piirangud ja ambivalentsus ilmsed - aju on ligikaudu 86 miljardist neuronist koosnev struktuur, seejuures on need neuronid, millest igaühel on tuhandeid dendriite, omavahel erakordselt tihedalt ühendatud. Teisisõnu, ajus on igal ajahetkel arvukalt struktuure ja võrgustikke, mis on aktiivsed ning mistõttu on ajukoes pidevalt täheldatav hapnikuvajaduse gradient. fMRI masinas viibiva katseisiku, kes lahendab äkktaipamist indutseerivaid ülesandeid, ajus äkktaipamise hetke vältel täheldatav globaalne aktiivsuse muut ei ütle meile mitte midagi rakkude tasandil toimuvate füsioloogiliste sündmuste kohta. Samavõrra keeruline on ka äkktaipamise mõttes asjakohase aktiivsuse eristamine taustsüsteemi aktiivsusest - kuidas määrata kindlaks, milline struktuur aktiveerus otseselt või kaudselt just uue teadmise järsu omandamise peale ning milline struktuur aktiveerus ükskõik millisel muul põhjusel?

Nendest piirangutest hoolimata on fMRI tänuväärne tööriist, mis küll ei paku konkreetseid vastuseid raku tasandil aset leidvate protsesside kohta, ent mis on näidanud äkktaipamiste neuraalsete korrelaatide otsinguil suuna kätte. Omaette väärtus seisneb ka ajukuvamisel saavutatud tulemuste ambivalentsuses, sest võimaldab andmestiku kohta esitada uusi küsimusi, mis võivad viia esialgselt intuitsioonist või töös oleva teooria raamidest eemale, astudes nii bioloogilisele tõepärale sammu lähemale (vt peatükk 2.3.4.).

2.2.2. Elektrofüsioloogia

Elektrofüsioloogia tegeleb ajurakkude talitluse printsiipide väljaselgitamisega läbi nende elektriliste omaduste uurimise. Elektrofüsioloogilised meetodid võimaldavad uurida kas ühe neuroni või huvipakkuva neuronite võrgustiku funktsionaalsust ja rolli käitumises. Elektrofüsioloogilisi eksperimente on võimalik sooritada nii *in vitro* kui *in vivo* (anesteeritud või käitumuslikes oludes), seejuures erinevate paradigmade amplituud võib olla sõltuvalt uurimisküsimusest väga lai. Üldiselt jagunevad elektrofüsioloogilised mõõtmised ekstratsellulaarseteks, intratsellulaarseteks ning *patch clamp* tehnikateks, viimane seisneb mikroskoopilise ja teravaotsalise klaaspipeti ning rakumembraani fuseerimises. Nimetatud kolm meetodikat võimaldavad erinevate uurimisküsimuste püstitamist - ekstratsellulaarne mõõtmine pakub muuhulgas vastuseid uuritavate neuronite rollist käitumisvastuse kujunemisel mingile stiimulile ja ühe neuroni aktiivsuse mõjust teisele neuronile;

intratsellulaarne mõõtmine võimaldab uurida ühe neuroni aktiivsuse või inaktiivsuse mõju teise neuroni aktsioonipotentsiaalidele ning erinevade farmakonide mõju rakule; *patch clamp* pakub võimalusi ionikanalite toimimise uurimiseks jm.

Baasaparatuur jääb paradigmade mitmekesisusest hoolimata samaks. Raku elektrilise aktiivsuse salvestamiseks ja detekteerimiseks kasutatakse mikroelektroodi, mis võib olla valmistatud kas klaasist ja täidetud elektrolüütilise lahusega või metallist, enamjaolt volframist või terasest. Elektrood ise võib olla üksikelektrood või liitelektrood, viimase puhul on sõltuvalt tüübist võimalik jälgida kuni saja neuroni aktiivsustustreid. Elektrood on ühendatud võimendiga, ning signaal liigub seda salvestavasse ja visualiseerivasse aparatuuri - ostsilloskoopi ja arvutisse. *In vitro* paradigmade puhul kasutatakse elektroodi õigesse piirkonda sisestamiseks ka mikroskoopi. Paljudele *in vivo* paradigmadele eelneb kirurgiline protseduur, tavaliselt kraniotoomia, mille käigus eemaldatakse katselooma koljutükk ning looma pea külge installeeritakse metallist pide, et loom elektroodi sisestamise ja vahel ka katse enda ajaks paigale fikseerida.

Elektrofüsioloogiliste meetodide eelis seisneb ka selles, et neid on võimalik kasutada mõõtmistele “vastupidi”, stimuleerides neuronite aktiivsust või inaktiivsust elektroodiga antava voolusüstiga (ingl *current injection*). Sellisel viisil on võimalik neuronit tulisklema stimuleerida ning sõltuvalt uurimisküsimusest ja meetodikast selgitada välja aktiveeritud neuroni funktsioon mingis käitumisaktis või võrgustikus (Carter ja Shieh, 2015).

Elektrofüsioloogia on ülimalt väärtuslik neuroteaduse allharu, mille meetodid võimaldavad heita valgust aju toimimisele. Küll aga tekivad ka siinkohal mõningad probleemid. Kuigi neuronite tulisklemine on binaarne tunnus (neuron kas on aktiivne või ei ole, aktsioonipotentsiaali teke on kõik-või-mitte-midagi tüüpi protsess), ei ole väga paljudel juhtudel võimalik sajabrotsendilise kindlusega väita, miks neuron ikkagi aktiveerus. Õigemini ei saa alati olla täielikult kindel, et uuritav neuron aktiveerus just vastusena kavandatud stiimulile - põhjuseks taaskord aju rakkude omavaheliste ühenduste tohutu arv, tihedus ning sellest tekkiv eri võrgustike ülekate. Sellegipoolest on võimalik neuroni ja mingi stiimuli vaheline seos edukalt kindlaks määrata, kui katseparadigma on hästi disainitud ning saavutatud katsetulemusi suudetakse korrektselt (ja sageli ka loovalt) tõlgendada (näiteks koharakkude avastamine 1971. aastal).

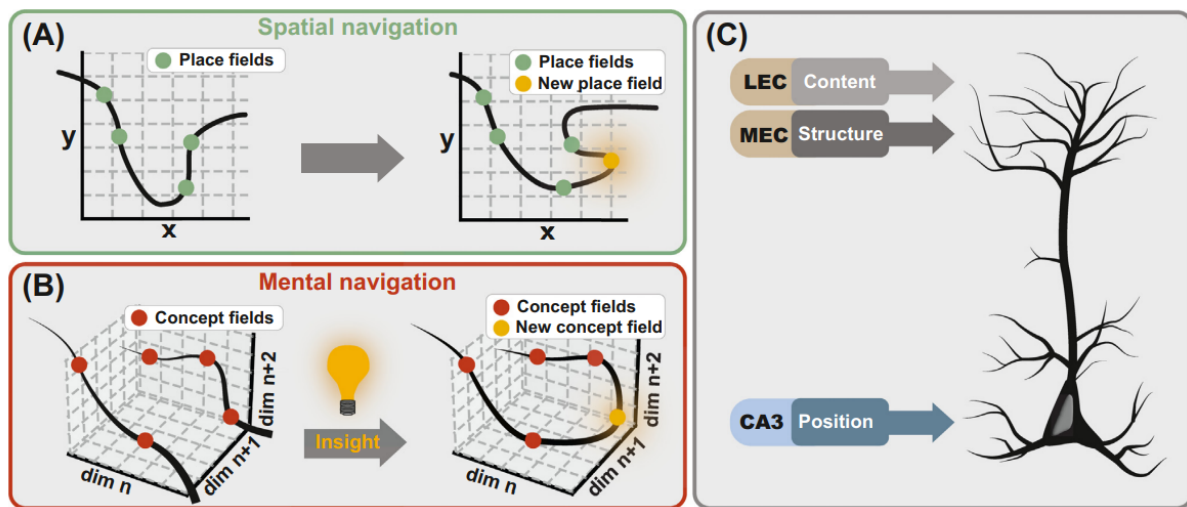
2.3. Tulemused ja arutelu

2.3.1. Äkktaipamise neuraalsed korrelaadid

Mõistmaks käesolevas töös esitatavat teooriat äkktaipamise neuraalsetest korrelaatidest, on seni tutvustatud suurt hulka pealtnäha väga erinevaid tänapäeva neurobioloogia kontseptsioone. Kuidas on omavahel seotud koharakud, BTSP, mentaalne navigatsioon, platoopotentsiaalid, ideerakud ja hippokampuse anatoomia ning ühenduvus? Keskne hüpotees on, et rakulisel tasandil on äkktaipamise korrelaadiks mentaalse navigatsiooni ajal BTSP ja platoopotentsiaalide abil äkitselt tekkiv *de novo* koharakuline aktiivsus, seejuures tekkinud koharakk tähistab probleemile leitud lahendust (asukohta) mõttelises ruumis (Aru et al., 2023). Just hippokampuse koharakkude omadused ja plastilisus mikrotasandil näivad olevat vastavuses äkktaipamise kognitiivse tasandi fenomenoloogiliste omadustega. Esiteks, BTSP tekitatav muutus raku tulisklemisaktiivsuses on kirjeldatav astmefunktsioonina - mitteaktiivsest rakust saab maksimaalsel võimsusel tulisklev rakk igasuguste vaheetappide või künnisteta. Äkilisus kirjeldab ka äkktaipamise vahetut kogemust - probleemiga heitlev inimene tuleb järsku mingi lahenduse peale, olles eelnevalt mingi ajavahemiku tulutult lahendust otsinud. Teiseks märgistab ruumilise navigatsiooni käigus tekkinud kohaväli (koharakk) keskkonnas loomale kasulikku ja premeerivat asukohta, sageli mingi seal peituva ressursi tõttu. Sarnaselt peegeldab äkktaipamine uut ja lahenduse näol premeerivat ning rahuldustpakkuvat asukohta mõttemaastikul - on näidatud, et äkktaipamise teke on vaimselt premeeriv ning korreleerub niinimetatud preemiavõrgustike aktiivsusega (Danek et al., 2014; Oh et al., 2020). Niisamuti on BTSP esinemise sagedus korrelatsioonilis premeerivate kogemustega (Grienberger et al., 2021). Kolmandaks on BTSP kiire plastilisuse mehhanism (Bittner et al., 2015; 2017), mis korreleerub äkktaipamise kui ülikiire õppimise vormiga ning äkktaipamisel saadud uute teadmiste tugeva mällusööbivusega (Danek et al., 2013; Kizilirmak et al., 2016). Neljandaks ilmneb, et BTSP tekkeks vajalikud biofüüsikalised sündmused CA1 püramidaalrakkude ühenduvuse näol korreleeruvad samuti äkktaipamise kognitiivse poolega. Platoopotentsiaalide teke CA1 püramidaalrakkudes sõltub nende rakkude apikaalsetesse dendriitidesse jõudvast sisendsignaalist entorinaalse korteksi III kihist (Suh et al., 2011; Bloss et al., 2018; Magee ja Grienberger, 2020) ja CA3 rakkude sisendist CA1 rakkude basaalsesse kompartmentidesse (Magee ja Grienberger, 2020; Soltesz ja Losonczy, 2018). Kui need signaalid jõuavad CA1 püramidaalrakkudesse samaaegselt,

tekivad platoopotsiaalid, mis tugevdavad platoopotsiaaliga samaaegseid sisendeid (Bittner et al., 2015; 2017).

Missugune informatsioon CA1 regiooni rakkudeni nendest ühendustest jõuab? Ruumilise navigeerimise vältel CA3 regioonist CA1 rakkude basaalsesse osadesse projitseeritav informatsioon peegeldab asukohta ruumis, seda ka vaimse ruumi kontekstis (Mizuseki et al., 2012; Quiroga, 2012). Seevastu entorinaalsest korteksist saav infovool on segregeeritud - mediaalsest entorinaalsest korteksist (MEC) saavuvad projektsioonid kannavad informatsiooni mingi kogemuse ruumilisest kontekstist (Knierim et al., 2006; 2014) ning lateraalsest entorinaalsest korteksist (LEC) saavuvad projektsioonid kodeerivad kogemusega seotud mitteruumilist taustainfot. Näiteks kodeerib LEC'ist saavuv sisend infot kogemuse uudsuse (Basu et al., 2016; Bilash et al., 2022) ning objektide ja nende ruumilise lokaliseerimise vaheliste suhete kohta (Wang et al., 2018; Kuruvilla et al., 2020). Niisamuti on välja pakutud, et mentaalsel navigatsioonil kannavad MEC'i projektsioonid infot lahendatava probleemi struktuurist ning LEC'i projektsioonid probleemi sisust (Behrens et al., 2018; Whittington et al., 2020).



Joonis 4. Äkkaipamiste neuraalsed korrelaadid. A) ja B) illustreerivad sarnasusi ruumilisel ja vaimsel navigatsioonil; C) näitab hippokampaalse CA1 püramidaalneuroni kompartementide ühenduvust lateraalse ja mediaalse entorinaalse korteksi ja hippokampuse CA3 regiooniga (võetud Aru et al., 2023).

Teoretiseeritakse, et hippokampaalsel CA1 rakul, mis ülalmainitud sünkroniseeritud ühenduvuse tulemusena hakkab funktsioneerima kui teatavat vaimse ruumi punkti kaardistav koharakk ja põhjustab seega äkkaipamist, on olemas ka kohaväljale analoogne ideeväli (ingl *concept field*), mis representeerib väljamõeldud lahendust või uut ideed mõtteruumis. Seega

äkktaipamisel saavutatud uut mõtet esindav *de novo* koharakuline aktiivsus koos vastava uue ideeväljaga on mõtteruumi punkt, mis on äkktaipamiseni viinud eelteadmiste loogiliseks ja käesoleva probleemi lahendamise mõttes efektiivseimaks kombinatsiooniks. Niisamuti võib äkktaipamisest mõelda ka kui ootamatu “otsetee” või “lõike” leidmisest mentaalsel navigatsioonil - probleemi lahendust esindavast uuest koharakust võib sel juhul mõelda kui lühimast võimalikust teest mõttelises ruumis, mis on võimalik probleemi lahendamiseks varasemate mälusisude ja kontseptsioonide vahel “läbida” (Aru et al., 2023).

2.3.2. Äkktaipamine ja spontaansed hippokampaalsed rütmid

Alapeatükis 1.1. kirjeldati, et äkktaipamise momendid tabavad inimest tihti vaimsetlõdvestunud ja pingevabas olekus. Seega kui mõelda äkktaipamise eri etappide klassifitseerimise peale, siis võiks selline pingevaba seisund langeda ajaliselt ühte ummikujärgse perioodiga, ajaperioodiga, millest võiks probleemi lahendamise teekonnal mõelda ka kui oma ummikseisu aktsepteerimisest - inimene loobub kas ajutiselt või isegi jäädavalt (ja võib-olla esimest korda probleemiga kohtumisest) lahendust otsimast, üritades sellele mitte mõelda ja sellega teadlikult mitte tegeleda. Sageli ajendab sellist “minnalaskmist” ummiku tekkest põhjustatud frustratsioon ja muud negatiivsed emotsioonid. Mitmed eksperimentaalsed tööd on näidanud, et äkktaipamine tekib sageli vaikse ärkveloleku seisundis (ingl *quiet wakefulness*), mida iseloomustavad vähenenud kognitiivne kontroll, kognitiivne plastilisus ja laienenud ning hajutatud tähelepanuga (Kounios ja Beeman, 2015; Tulver et al., 2021; Hirt et al., 2008). Sellistes seisundites on võimalik eksisteerivate teadmiste vahel tekitada uusi seoseid ja kombinatsioone ilma uue välise sisendita. Ka bioloogia ajaloos leidub ilmeka näiteid sellest, kuidas probleemi hetkeks nurkaviskamine võib olla äkktaipamise abil saabuva lahenduse eelmänguks. Juulis 1958 läks parasjagu bakterite biosünteesiradade geneetiliste kontrollimehhanismidega tegelev prantsuse biokeemik François Jacob keset tööpäeva kinno suvalist filmi vaatama, mida ta muuseas hiljem kirjeldas kui väga igavat. Igav film oli aga taustsüsteemiks hilisema nobelisti kuulsale äkktaipamisele. Jacob on ise kirjeldanud oma kogemust järgnevalt: “Varjud liikusid omasoodu kinoekraanil, kuid siis, ühtäkki, lõikas justkui tulekeel läbi totaalse pimeduse, see oli ilmutus,” (Petit ja Sansonetti, 2015). Jacob taipas, et kaks süsteemi, mida ta parasjagu uuris - lüsogenees ja laktoosisüsteem - on oma molekulaarsetelt mehhanismidelt (ühelt geenilt sünteesitav repressorvalk blokeerib teiste geenide ekspressiooni) samasugused. Teiseks kuulsaks näiteks on siinkohal esimeses peatükis äratoodud tsitaat Charles Darwinilt,

kes oma lõbuks Thomas Malthuse demograafia-alast tööd lugedes leidis peale aastatepikkuseid otsinguid idee mehhanismist, mis võiks kirjeldada elusolendite variatsiooni ja elulemuse vahelisi seoseid.

Lugedes selliseid näiteid võimsatest äkkaipamistest, mis toovad lahenduse otsimisest loobunud inimese teadvusesse uue suure ja tähtsa idee või kontseptsiooni, on põhjendatud küsida, milline on rakuline masinavärk või süsteem, mis jätkab probleemidega heitlemist ka siis, kui inimene teadlikult proovib probleemi mitte mõelda ja sellest puhata?

Ülalmainitud vaigse ärkveloleku ja ka une peamiseks neuraalseks korreelaadiks on teravlained (ingl *sharp wave-ripples*, SWR) (Buzsaki, 2015; Roumis ja Frank, 2015; Joo ja Frank, 2018; O’Callaghan et al., 2021). Teravlained ja nende teke on neurofüsioloogiline fenomen, mis väljendub CA1 rakkude spontaansetes aktiivsustrites une ja vaigse ärkveloleku ajal. Teravlainete ajal tekib hippokampuse koharakkude tulisklemine ning nende tulisklemisega seotud info kantakse üle nii kortikaalsetesse kui subkortikaalsetesse ajustruktuuridesse. Sisuliselt ongi teravlainete visuaalses plaanis “terav” komponent suure hulga CA1 rakkude spontaanse koaktiveerumise korreelaat (Buzsaki, 1986). Sellist neurofüsioloogilist mehhanismi on seostatud eeskätt mälu konsolideerimise, varem juhtunud sündmuste ja varasemalt omandatud teadmiste meenutamise ning planeerimisega (Buzsaki, 2015; Roumis ja Frank, 2015; Joo ja Frank, 2018). Teravlaineid on põhiliselt kirjeldatud näriliste ajudes, kuid värskem uurimistöö on näidanud, et need esinevad ka inimese ajus episoodiliste mälestuste meenutamise ajal (Vaz et al., 2019; Norman et al., 2019).

Teravlainete vältel leiab aset ka hippokampaalne taasesitus (ingl *hippocampal replay*), mille vältel koharakud tulisklevad kas ühe raku või tervete rakuansamblite kaupa analoogselt eelnevatele kogemustele, ning seda ajaliselt kompresseritult (Pavlides ja Winson 1989; Wilson ja McNaughton 1994; Kudrimoti et al., 1999; Dupret et al., 2010). Ehk kui näiteks hiir või rott on enne uinumist läbinud keskkonnas mingisuguse teekonna, siis magades aktiveeruvad selle looma hippokampuse koharakud järjestikuliselt samamoodi nagu navigeerimise ajalgi. Taasesituse vältel tulisklev rakk võib representeerida nii ühte kindlat kohta füüsilises keskkonnas kui ka tervet eelnevalt läbitud trajektoori või teekonda läbi ruumi (Dupret et al., 2010; Lee ja Wilson, 2002; Diba ja Buzsaki, 2007; Karlsson ja Frank, 2009). Taasesitus võib aset leida nii unes kui ka vaigse ärkveloleku ajal, seejuures on täheldatud, et uneseisundis toimuv taasesitus on sageli ebatäpsem kui ärkvel olles (Tang et al., 2017; Karlsson ja Frank, 2009). Niisamuti võib taasesitus rakkude aktivatsioonimustrite mõttes toimuda äraspidises järjekorras (Ambrose et al., 2016) ning olla ka ebatäpne. Just taasesituste ebatäpsus viitab selle fenomeni mitmetahulisele rollile kui lihtsalt konsolideerimine -

taasesituse ebatäpsustest saab mõelda kui uute kogemuste simuleerimisest (Foster, 2017; Gupta et al., 2010; Buzsaki, 2019). Leidub ka inimestega tehtud neurokuvamiskesperimente, mis näitavad, et taasesituse ajal ei “mängita” varasemaid mälestusi lihtsalt läbi, vaid seostatakse varasemaid mälestusi ja teadmisi omavahel ühtseks jadaks või restruktureeritakse neid (Liu et al., 2019; Barron et al., 2020). Seega, puhkeseisundis võimaldab hippokampaalne taasesitus siduda omavahel varasemaid teadmisi ja mälestusi uutes kombinatsioonides, simuleerides mentaalsel navigatsioonil uusi teekondi läbi vaimse ruumi. Siinkohal on äkkaipamise ja üldiselt probleemide lahendamise seisukohast kombineerimise all mõeldud varasemate teadmiste ja probleemi enda omapärade efektiivset seostamist. Uute vaimsete teekondade simulatsioonid on seostatud ka kujutlusvõime, valikute, otsuste ja üldistuste tegemise võimega ning visuaalse komponendiga probleemülesannete lahendamisel (Liu et al., 2019; Barron et al., 2020; Gaesser et al., 2013; Buckner, 2010; Schwartenbeck, 2021; Bellmund et al., 2018). Nendele ideedele ja eksperimentidele pakub tuge ka fakt, et hippokampaalse amneesia all kannatavad inimesed ei suuda uusi kogemusi ette kujutada (Hassabis et al., 2007). Nendest andmetest tulenevalt võib väita, et puhkeseisundis seostavad rakulised mehhanismid hippokampuses varasemaid ideid, kogemusi ja mälestusi omavahel uutes kombinatsioonides, ladudes seega kerkiva lahenduse vundamenti. Taolise kombineerimise vältel võib ette tulla, et mingisugune jada teadmisi on niivõrd loogiliselt omavahel seotud, et viib lõppkokkuvõttes äkkaipamiseni.

2.3.3. Kriitika ja piirangud

Kuna käesolevas töös esitatav hüpotees äkkaipamise neuraalsetest mehhanismidest baseerub eeskätt hippokampuses aset leidvatel füsioloogilistel nähtustel ning rakutüüpide funktsionaalsusel ja omapäradel on ilmne, et uued teadmised ja teooriad hippokampuse üldistest funktsioonidest mõjutavad tugevalt selle hüpoteesi valiidsust. Üks suurimaid vajakajäämisi teooriates hippokampaalsest funktsioonist on ebakõla hippokampuse suuruse ja mälu mahu vahel. Niisamuti ei saa mööda vaadata hippokampuse ja neokorteksi dihhotoomiast mälu eri tüüpide ja mälu üldise konsolideerimise kontekstis.

Ehk teravaim üldprobleem kerkib asjaolust, et piiratud suurusega hippokampus on paljude erinevate ja kõrgetasemeliste funktsioonide asupaik - füüsilise ja mentaalse navigatsiooni, ideerakkude ning episoodilise mälu kõrval võib paljude teiste hulgas mainida ajarakke (Umbach et al., 2020; Reddy et al., 2021), numbrirakke (Kutter et al., 2018), ja kategooriarakke (Mormann et al., 2011; 2017). Seejuures aga koosneb CA3 substruktuur, mis

on informatsiooni integreerimist ja seostamist võimaldavate assotsiatiivsete võrgustike põhiline korrelaat, vaid 2,8 miljonist neuronist, mis ilmselgelt seab anatoomilised piirangud erinevatele mälestuste säilitamise mehhanismidele (Amaral ja Lavenex, 2007).

Mõeldes selles kontekstis hippokampuse tuntuimale funktsioonile, episoodilise mälu hoiustamisele, kerkib loogiline küsimus, kuidas toimub hippokampuses rakkude ja võrgustike tasandil erinevate omavahel sarnaste mälestuste eristamine. Üldiselt on seda selgitatud mustrieristuse mehhanismiga (ingl *pattern separation*), mis on võrsunud eeskätt arvutuslikest mudelitest (Marr et al., 1971). Üldjoontes seisneb mustrieristus selles, et sarnaseid, aga siiski detailides erinevaid mälestusi kodeerivad väikeste omavaheliste erisustega rakulise kompositsiooniga klastrid (Yassa ja Stark, 2011), seejuures ühe neuroni tasandil leiab aset niinimetatud konjuktiivne kodeerimine, mille käigus neuronid vastavad erinevalt erinevate mälestuse kontekstuaalsetele elementidele (Eichenbaum, 1999; Eichenbaum ja Cohen, 2014; Rolls ja Wirth, 2018). Ehk siis kahe üldjoontes sarnase mälestuse ühisosa kodeerib mingi hulk neuroneid, aga detailides peituvad erinevusi, mis eristavad neid kahte sarnast kogemust, mingid teised neuronid. Mustrieristuse teooria vastu on välja toodud argument, et see teeb mälu mahu ja hippokampuse rakkude arvu suhte probleemi veel teravamaks, mistõttu peaks mustrieristusele leidma vettpidavama ja bioloogiliselt reaalsema alternatiivi. Rodrigo Quian Quiroga on 2023. aastal ajakirjas *Hippocampus* välja pakkunud variandi, mis baseerub ideerakkudega tehtud eksperimentaalsetel töödel (Quian Quiroga, 2023). Nimelt, ühe raku tasandil on demonstreeritud, et inimese mediaalse temporaalsagara (edaspidi MTL) neuronid kodeerivad ülekatega omavahel seotud kõrgetasemelisi kontseptsioone ja nähtuseid. Selline assotsiatiivne kodeerimine on teoreetiline, kuid siiski bioloogiliselt usutav mehhanism, mis lubaks hippokampusel säilitada väga suurt hulka episoodilisi mälestusi. Quiroga toob oma artiklis kaks pealtnäha jaburat näidet eksperimentaalsetest töödest, mis toestavad teooriat ülekatega kodeerimisest. Esiteks, epilepsiapatsientidele kliinilistel põhjustel paigaldatud intrakraniaalseid elektroode kasutades näidati katsealustele fotosid erinevatest inimestest, objektidest ja muudest nähtustest ning mõõdeti MTL rakkude vastuseid nendele stiimulitele. Eksperimendi käigus leiti üks rakk, mis vastas ülikõrge selektiivsusega kolmele stiimulile - fotole näitleja Leslie Nielsenist, fotole lennukist Boeing ning fotole lennuki salongist. Autorite hinnangul oli salvestatava raku lennukite piltidele võrdväärne tulisklemisvastus Nielsen pildi peale seletatav asjaoluga, et Nielsen mängis peaosa 1980. aasta filmis *Airplane!*, mis toimib antud juhul kahe esmapilgul täiesti erineva kontseptsiooni (lennuk ja Leslie Nielsen) ühisosana (Rey et al., 2018). Teine ja siinkirjutaja hinnangul muljetavaldavam eksperimentaalne paradigma seisnes katsealustele kahe erineva foto esitlemises ning seejärel

nende fotode üheks pildiks ühendamises kasutades selleks pilditöötlusprogramme. Esmalt leiti juhuslikult epilepsiapatsiendist katsealuse mediaalsest temporaalsagarast neuron, mis näitas üles tugevat aktiivsust, kui katsealusele näidati fotot näitleja Josh Brolinist, misjärel salvestati sama raku aktiivsust katsealusele Eiffeli torni pildi näitamise ajal. Rakk ei näidanud mingit aktiivsust. Seejärel kasutati fototöötlusprogrammi Photoshop Brolinist kujutava pildi sulandamiseks Eiffeli torni kujutavale fotole, misjärel näidati uut liitpilti katsealusele ning rakk tuliskles täisaktiivsusel. Märkimisväärne on see, et hiljem näitas see rakk üles aktiivsust ka siis, kui katsealusele näidati pilti ainult Eiffeli tornist (Ison et al., 2015).

Äkktaipamise seisukohalt on sellised katsetulemused väga huvitavad, sest võivad välja pakkuda variandi, kuidas aju hakkab omavahel värskelt seotud kontseptsioone kodeerima - ainult temporaalsagara ja hippokampuse piirides ning puhtalt arvutuslikult spekuleerides võiks kõne alla tulla variant, et varasemalt erinevaid mõttemaastiku punkte (mälestusi, teadmisi jm) kodeerivad rakud hakkavad peale äkktaipamist värskelt ühendatud varasemaid kontseptsioone kodeerima ülekattega ja väiksema sellest protsessis hõlmatud rakkude arvuga. Bioloogiliselt aga kerkib siinkohal taaskord mälu konsolideerimise probleem. Eeskätt anatoomiliste piirangute tõttu peab hippokampuses tekkiv uus teadmine tõenäoliselt ümber kodeeritama neokorteksisse. Kuidas see protsess aset leiab, ei ole täpselt teada, ent välja on pakutud mitmeid teooriaid, mis baseeruvad mälu alaliikide konsolideerimisel. Hippokampuse patoloogiate baasil tehtud töödest on võrsunud standartse konsolidatsiooni teooria, mis sätestab, et deklaratiivne (s.t semantiline ja episoodiline) mälu kodeeritakse esmalt hippokampuses, ent konsolideerub hiljem neokortikaalsetesse struktuuridesse, mistõttu hippokampus ei ole seda tüüpi mälusisude meenutamiseks vajalik (Squire ja Zola-Morgan, 1991; Squire et al., 2004). Leidub ka väiteid, et ainult semantiline mälu kodeeritakse neokorteksisse ümber, aga episoodiline mälu jääb püsima hippokampusesse (Moscovitch et al., 2005; Nadel ja Moscovitch, 1997; Sekeres et al., 2018). Üheselt veenvat bioloogilist mehhanismi kumbagi teooria kaitseks seni välja käidud ei ole. Äkktaipamisel tekkinud uue teadmise konsolideerumine tõstatab eelmainitud probleemidele lisaks veelgi enam küsimusi. Kuna äkktaipamisel omandatu jääb ebatavaliselt hästi meelde, võib selle taga olla mälu konsolideerumise eripärane mehhanism, mis ei nõua uue teadmise teadvustatud ja korduvat kinnistamist. Bioloogiliselt on selgitamata ka afektiivse ahhaa-hetke mõju konsolideerimise protsessile. Provokatiivselt võib küsida, kas selline tugev mäluasõõbivus on märk sellest, et äkktaipamine on üldsegi täielikult kortikaalne sündmus või hoopis asjaolust, et kõik mälusüsteemid ei baseeru ainult neokorteksil ning hippokampus on oma suurusest hoolimata

võimeline hoiustama oluliselt arvukamalt erinevat infot kui seni arvatud? Ka nende küsimuste adresseerimine jääb tulevaste eksperimentaalsete tööde pädevusse.

2.3.4. Edasised uurimissuunad ja -küsimused

Käesolevas töös väljapakutud teooria äkkaipamise neuraalsetest korrelaatidest ei pretendeeri absoluutsele tõe äkkaipamiseni viivatest ning selle ajal ja järel toimuvatest neurobioloogilistest protsessidest. On selge, et ka selle teooria raamides jääb vastuseta terve hulk küsimusi, mille vastused on kahtlemata olulised mitte ainult äkkaipamise, vaid ka aju talitluse seletamisel laiemas plaanis. Konkreetsuse huvides on edasised uurimissuunad välja toodud detailselt punktide kaupa (Aru et al., 2023):

- 1) Milline on neokorteksi roll äkkaipamistes - kas bioloogiliselt on eristatavad äkkaipamiste eri tüübid, mille asupaik (neokorteks või hippokampus) on erinev?
- 2) Millised on neokorteksis aset leidva kiire õppimise mehhanismid? Kas need mehhanismid sarnanevad BTSP'le?
- 3) Platoopotentsiaalid on neokorteksis võrdlemisi harvaesinevad sündmused ning neid on seetõttu ka keeruline uurida. Kui neokorteksi L5 püramidaalneuronid tõepoolest talitlevad kui erinevate infovoogude ühendajad (Aru et al. 2019; 2020), siis kas neis rakkudes platoopotentsiaalide indutseerimine võimaldaks kiiret õppimist?
- 4) Kas inimese hippokampuses leidub BTSP-laadseid mehhanisme?
- 5) Kas äkkaipamine tekib eelistatult siis, kui aju on mingis kindlas seisundis? Nagu ülalpool näidatud, on vaikne ärkvelolek üks võimalikke kandidaate äkkaipamist soosivale ajuseisundile. Siinkohal on ka paslik tõdeda, et teravlaineid ja äkkaipamist ühendavaid tõendeid on vähe.
- 6) Neurokuvamine on demonstreerinud amügdala osalust äkkaipamisel. Mis on amügdala roll selles protsessis? Loommudelites võrgustike ja rakkude tasemel amügdala talitlusest põhjustatud plastilisuse muutuse uurimine CA1 rakkudes võiks pakkuda sellele küsimusele seletusi.
- 7) Millised võiksid olla mehhanismid, mis teravlainete vältel panustavad uute teadmiste kombineerimisse? Mis oleks nende protsesside korrelaat rakkude ja võrgustike tasandil? Kuidas valitakse kombineerimiseks erinevaid mälestusi ja teadmisi?

- 8) Milline on mehhanism, mis signaliseerib ajule, et uus ja äkiliselt saabunud lahendus on korrektne? Millised ajuosad osalevad sellises “kvaliteedikontrollis”; eeskätt on huvipakkuv neokorteksi roll selles protsessis.

KOKKUVÕTE

Käesolev töö pakkus välja esimese teooria, mis kirjeldab äkktaipamise olemust ja teket ajurakkude ja -võrgustike tasandil. Keskse hüpotees on, et äkktaipamine on *de novo* koharakuline aktiivsus hippokampuse CA1 püramidaalneuronites mentaalse navigatsiooni vältel, mis tekib läbi eripärase sünaptilisuse mehhanismi (BTSP) ning mida toetavad korrektselt ajastatud ja suunitletud sisendid mediaalsest ja lateraalsest entorinaalsest korteksist sellesama püramidaalraku apikaalsesse ja basaalsesse kompartmenti. Seejuures selgitati, et mentaalsel navigatsioonil osalevad rakud ja rakuüsteemid on samad, mis ruumilisel navigatsioonil ning et parasjagu lahendatava probleemi lahenduskatseid peegeldavad hippokampuse teravlained. Niisamuti pakuti välja, et sarnaselt füüsilisel navigatsioonil kindlal kohaväljal aktiveeruvale koharakule vastab äkktaipamisel tekkivale koharakule analoogne ideeväli, mis kaardistab uut premeerivat punkti mõtteruumis ning just selliste ideeväljade teke vastab äkktaipamise kerkimisele teadvusesse (Aru et al., 2023).

Kuigi selles töös esitatavad ideed on spekulatiivsed, on need siiski tänaste meetodikate ja tehniliste võimalustega eksperimentaalselt testitavad ning siin esitatud teooria kinnitamiseks või ümberlükkamiseks tulevikus sooritavad katsed evivad potentsiaali inimaju loovuse, õppimise ja mälu toimimise väljaselgitamiseks.

The Little Gray Cells: Neural Correlates of Insight

Juhan Pikamäe

SUMMARY

Insight is most commonly defined as a novel understanding, concept or a solution to a problem abruptly and unexpectedly flashing into one's consciousness. Insight is a phenomenon which has thus far mostly remained in the scope of study of psychology, even though there are authors that claim that insight does not even exist as an independent process. However, the cognitive phenomenology of insight bears a number of fascinating characteristics that differentiates it from time-consuming and methodological analytical learning, such as its abruptness, the subjective aha-moment and its memory advantage (for a comprehensive review, see Tulver et al., 2023). The biological correlates of these special characteristics may provide insights into the general principles of creativity, learning, integration of information and memory function in the brain.

With the discoveries of hippocampal place cells (O'Keefe and Dostrovsky, 1971) and grid cells in the entorhinal cortex (Hafting et al., 2005), the biological basis of the brain's navigation systems has been on the forefront of neuroscience. However, the focus of study concerning these cells have long shifted from solely navigation in surrounding environments to the multimodality of those cells. The hippocampal-entorhinal system has been demonstrated to encode for sound, time, odor, taste, abstract learned knowledge, visual categories, word meaning and social hierarchies. Moreover, the involvement of the hippocampal-entorhinal system has also been elucidated in the context of mental navigation. As the hippocampus is the seat of components of declarative memory as well as the cells of the brain's navigational system, it has long been suggested that hippocampal function is to merge these two broad functions together via so-called semantic coding (Buszaki and Moser, 2013).

However, how does a hippocampal pyramidal neuron become a place cell? In 2017, Bittner et al. reported a rapid and extremely potent form of non-Hebbian plasticity when the hippocampal CA1 pyramidal cells of a rodent running on a treadmill developed strong and immediate location-specific spiking responses in a step function. Bittner and colleagues named the phenomenon behavioral time scale synaptic plasticity (BTSP) and postulated that

BTSP accompanied with Ca²⁺ plateau potentials underlies CA1 place fields (Bittner et al., 2017).

During electrophysiological recordings in the medial temporal lobes of human epilepsy patients using electrodes implanted for clinical reasons, the existence of concept cells - neurons that encode high-level abstract concepts, such as different people or places - has been demonstrated (Quiroga et al., 2005; Quiroga, 2012). Concept cells indicate that the brain may use a scarce number of cells to represent high-level abstractions of the world. It has also been suggested that concept cells act as fundamental units of declarative memory (Quiroga, 2012). In the light of aforementioned findings, the central hypothesis of this thesis is that on the neural level insight corresponds to *de novo* place cell formation in the CA1 area of the hippocampus during mental navigation via mechanisms of rapid plasticity. Moreover, the freshly-formed place cell, that maps a new rewarding location in mental space, has a *concept* field (Aru et al., 2023).

As both psychological research and subjective personal descriptions demonstrate, insight often emerges in mentally relaxed states. It is suggested that the key correlate of such relaxed states are the sharp wave ripples (SWRs) of the hippocampus. Aru and colleagues have suggested that during rest, hippocampal neurons are trying out previously obtained ideas and information in different combinations which may eventually lead to an insight (Aru et al., 2023).

KASUTATUD KIRJANDUSE LOETELU

Ainge, J. A., Tamosiunaite, M., Woergoetter, F., & Dudchenko, P. A. (2007). Hippocampal CA1 place cells encode intended destination on a maze with multiple choice points. *Journal of Neuroscience*, 27(36), 9769-9779.

Amaral, D., & Lavenex, P. (2007). In R. M. P. Andersen, D. Amaral, T. Bliss, & Ambrose, R. E., Pfeiffer, B. E., & Foster, D. J. (2016). Reverse replay of hippocampal place cells is uniquely modulated by changing reward. *Neuron*, 91(5), 1124-1136.

Anderson, J.R. (2015). *Cognitive Psychology and its Implications* (8th Ed.). New York: Worth

Aronov, D., Nevers, R., Tank, D. W. (2017) Mapping of a non-spatial dimension by the hippocampal–entorhinal circuit. *Nature* 543, 719–722

Aru, J. 2022. *Loovusest ja logeemisest*. ARGO, Tallinn

Aru, J., Drüke, M., Pikamäe, J., & Larkum, M. E. (2023). Mental navigation and the neural mechanisms of insight. *Trends in Neurosciences*, 46(2), 100-109.

Aru, J., Siclari, F., Phillips, W. A., & Storm, J. F. (2020). Apical drive—A cellular mechanism of dreaming? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 119, 440-455.

Aru, J., Suzuki, M., & Larkum, M. E. (2020). Cellular mechanisms of conscious processing. *Trends in Cognitive Sciences*, 24(10), 814-825

Bao, X., Gjorgieva, E., Shanahan, L. K., Howard, J. D., Kahnt, T., Gottfried, J. A. (2019) Grid-like neural representations support olfactory navigation of a two-dimensional odor space. *Neuron*, 102(5), 1066-1075

Barron, H. C., Reeve, H. M., Koolschijn, R. S., Perestenko, P. V., Shpektor, A., Nili, H., ... & Dupret, D. (2020). Neuronal computation underlying inferential reasoning in humans and mice. *Cell*, 183(1), 228-243.

Basu, J., Zaremba, J. D., Cheung, S. K., Hitti, F. L., Zemelman, B. V., Losonczy, A. & Siegelbaum, S. (2016) Gating of hippocampal activity, plasticity, and memory by entorhinal cortex long-range inhibition. *Science*. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aaa5694>

Behrens, T.E.J., Muller, T. H., Whittington, J. C. R., Mark, S., Baram, A. B., Stachenfeld, K. L. & Kurth-Nelson, Z. (2018) What is a cognitive map? Organizing knowledge for flexible behavior. *Neuron* 100.2 490-509.

Bellmund, J. L., Gärdenfors, P., Moser, E. I., & Doeller, C. F. (2018). Navigating cognition: Spatial codes for human thinking. *Science*, 362(6415). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aat6766>

- Bilash, O. M., Chavlis, S., Johnson, C. D., Poirazi, P., & Basu, J. (2023). Lateral entorhinal cortex inputs modulate hippocampal dendritic excitability by recruiting a local disinhibitory microcircuit. *Cell Reports*, 42(1), 111962.
- Bittner, K. C., Grienberger, C., Vaidya, S. P., Milstein, A. D., Macklin, J. J., Suh, J., ... & Magee, J. C. (2015). Conjunctive input processing drives feature selectivity in hippocampal CA1 neurons. *Nature neuroscience*, 18(8), 1133-1142.
- Bittner, K. C., Milstein, A. D., Grienberger, C., Romani, S., Magee, J. (2017). Behavioral time scale synaptic plasticity underlies CA1 place fields. *Science*, 357(6355), 1033-1036
- Bloss, E. B., Cembrowski, M. S., Karsh, B., Colonell, J., Fetter, R. D. & Spruston, N. (2018) Single excitatory axons form clustered synapses onto CA1 pyramidal cell dendrites. *Nat Neurosci* 21, 353-363
- Buckner, R. L. (2010). The role of the hippocampus in prediction and imagination. *Annual review of psychology*, 61, 27-48.
- Buzsáki, G. (1986). Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain research*, 398(2), 242-252.
- Buzsáki, G. (2015) Hippocampal sharp wave-ripple: A cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus*, 25(10), 1073-1188
- Buzsáki, G., & Moser, E. I. (2013). Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nature neuroscience*, 16(2), 130-138.
- Buzsáki, G. 2019. *The brain from inside out*. Oxford University Press.
- Carter, M., & Shieh, J. C. (2015). *Guide to research techniques in neuroscience*. Academic Press.
- Cerf, M., Thiruvengadam, N., Mormann, F., Kraskov, A., Quiroga, R. Q., Koch, C., & Fried, I. (2010). On-line, voluntary control of human temporal lobe neurons. *Nature*, 467(7319), 1104-1108.
- Constantinescu, A., O'Reilly, J. X., Behrens, T. E. J. (2016) Organizing conceptual knowledge in humans with a gridlike code. *Science*, 352(6292), 1464-1468
- Danek, A. H., & Wiley, J. (2020). What causes the insight memory advantage?. *Cognition*, 205, 104411.
- Danek, A. H., & Wiley, J. (2020). What causes the insight memory advantage?. *Cognition*, 205, 104411

- Danek, A. H., Fraps, T., von Müller, A., Grothe, B., & Öllinger, M. (2014). It's a kind of magic—what self-reports can reveal about the phenomenology of insight problem solving. *Frontiers in psychology*, 5, 1408
- Danek, A. H., Fraps, T., von Müller, A., Grothe, B., Öllinger, M. (2013). Aha! experiences leave a mark: facilitated recall of insight solutions. *Psychological research*, 77(5), 659-669.
- Danek, A. H., Fraps, T., von Müller, A., Grothe, B., Öllinger, M. (2014). It's a kind of magic—what self-reports can reveal about the phenomenology of insight problem solving. *Frontiers in psychology*, 5, 1408.
- Darwin, C. (1958). *The Autobiography of Charles Darwin 1809-1882*. London: Collins
- Diba, K., & Buzsáki, G. (2007). Forward and reverse hippocampal place-cell sequences during ripples. *Nature neuroscience*, 10(10), 1241-1242.
- Dougal, S., & Schooler, J. W. (2007). Discovery misattribution: when solving is confused with remembering. *Journal of Experimental Psychology: General*, 136(4), 577
- Duncker, K. (1945). On problem-solving. *Psychological Monographs*, No. 270.
- Dupret, D., O'Neill, J., Pleydell-Bouverie, B., & Csicsvari, J. (2010). The reorganization and reactivation of hippocampal maps predict spatial memory performance. *Nature neuroscience*, 13(8), 995-1002.
- Eichenbaum, H., & Cohen, N. J. (2014). Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function?. *Neuron*, 83(4), 764-770
- Eichenbaum, H., Dudchenko, P., Wood, E., Shapiro, M., & Tanila, H. (1999). The hippocampus, memory, and place cells: is it spatial memory or a memory space?. *Neuron*, 23(2), 209-226.
- Eichenbaum, H., Kuperstein, M., Fagan, A., Nagode, J. (1987). Cue-sampling and goal-approach correlates of hippocampal unit activity in rats performing an odor-discrimination task. *J. Neurosci.* 7, 716–732
- Fleck, J. I., & Weisberg, R. W. (2013). Insight versus analysis: Evidence for diverse methods in problem solving. *Journal of Cognitive Psychology*, 25(4), 436-463
- Foster, D. J. (2017). Replay comes of age. *Annual review of neuroscience*, 40, 581-602.
- Friston, K. J., Lin, M., Frith, C. D., Pezzulo, G., Hobson, J. A., & Ondobaka, S. (2017). Active inference, curiosity and insight. *Neural computation*, 29(10), 2633-2683
- Fyhn, M., Hafting, T., Treves, A., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2007). Hippocampal remapping and grid realignment in entorhinal cortex. *Nature*, 446(7132), 190-194.

- Gable, S. L., Hopper, E. A., & Schooler, J. W. (2019). When the muses strike: Creative ideas of physicists and writers routinely occur during mind wandering. *Psychological science*, 30(3), 396-404
- Gaesser, B., Spreng, R. N., McLelland, V. C., Addis, D. R., & Schacter, D. L. (2013). Imagining the future: Evidence for a hippocampal contribution to constructive processing. *Hippocampus*, 23(12), 1150-1161.
- Gelbard-Sagiv, H., Mukamel, R., Harel, M., Malach, R., & Fried, I. (2008). Internally generated reactivation of single neurons in human hippocampus during free recall. *Science*, 322(5898), 96-101.
- Gilhooly, K. J. (2019). *Incubation in problem solving and creativity: Unconscious processes*. Routledge
- Grienberger, C., & Magee, J. C. (2022). Entorhinal cortex directs learning-related changes in CA1 representations. *Nature*, 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41586-022-05378-6>
- Gross, C. G. (2002). Genealogy of the “grandmother cell”. *The Neuroscientist*, 8(5), 512-518.
- Gulli, R. A., Duong, L. R., Corrigan, B. W., Doucet, G., Williams, S., Fusi, S., Martinez-Trujillo, J. C. (2020). Context-dependent representations of objects and space in the primate hippocampus during virtual navigation. *Nature neuroscience*, 23(1), 103-112.
- Gupta, A. S., Van Der Meer, M. A., Touretzky, D. S., & Redish, A. D. (2010). Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron*, 65(5), 695-705.
- Hafting, T., Fyhn, M., Molden, S., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2005). Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature*, 436(7052), 801-806
- Hassabis, D., Kumaran, D., Vann, S. D., & Maguire, E. A. (2007). Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(5), 1726-1731.
- Hasselmo, M. E. (2005). What is the function of hippocampal theta rhythm?—Linking behavioral data to phasic properties of field potential and unit recording data. *Hippocampus*, 15(7), 936-949.
- Hebb, D. O. (2005). *The organization of behavior: A neuropsychological theory*. Psychology press.
- Hedne, M. R., Norman, E., & Metcalfe, J. (2016). Intuitive feelings of warmth and confidence in insight and noninsight problem solving of magic tricks. *Frontiers in psychology*, 7, 1314
- Hélie, S., & Sun, R. (2010). Incubation, insight, and creative problem solving: a unified theory and a connectionist model. *Psychological review*, 117(3), 994–1024

- Herzog, L. E., Pascual, L. M., Scott, S. J., Mathieson, E. R., Katz, D. B., Jadhav, S. P. (2019) Interaction of taste and place coding in the hippocampus. *J. Neurosci.* 39, 3057–3069
- Hirt, E. R., Devers, E. E., & McCrea, S. M. (2008). I want to be creative: Exploring the role of hedonic contingency theory in the positive mood-cognitive flexibility link. *Journal of Personality and Social Psychology*, 94, 214–230
- Ison, M. J., Quiroga, R. Q., & Fried, I. (2015). Rapid encoding of new memories by individual neurons in the human brain. *Neuron*, 87(1), 220-230.
- J. O'Keefe (Eds.), Hippocampal neuroanatomy. In the hippocampus book. Oxford University Press
- Joo, H. R., and Frank, L. M. (2018) The hippocampal sharp wave–ripple in memory retrieval for immediate use and consolidation. *Nature Reviews Neuroscience*, 19(12), 744-757
- Jung, M. W., Wiener, S. I., & McNaughton, B. L. (1994). Comparison of spatial firing characteristics of units in dorsal and ventral hippocampus of the rat. *Journal of Neuroscience*, 14(12), 7347-7356.
- Kandel, E. R., Schwartz, J. H., Jessell, T. M., Siegelbaum, S., Hudspeth, A. J., & Mack, S. (2000). *Principles of neural science*. New York: McGraw-Hill
- Kaplan, C. A., & Simon, H. A. (1990). In search of insight. *Cognitive psychology*, 22(3), 374-419
- Karlsson, M. P., & Frank, L. M. (2009). Awake replay of remote experiences in the hippocampus. *Nature neuroscience*, 12(7), 913-918.
- Kershaw, T. C., & Ohlsson, S. (2001). Training for insight: The case of the nine-dot problem. *Proceedings of the Annual Meeting of the Cognitive Science Society* (Vol. 23, No. 23).
- Khajuria, T., Tulver, K., Luik, T., & Aru, J. (2022). Constellations: A novel dataset for studying iterative inference in humans and AI. *Proceedings of the IEEE/CVF Conference on Computer Vision and Pattern Recognition*, pp. 5142-5152
- Kizilirmak, J. M., Da Silva, J. G. G., Imamoglu, F., & Richardson-Klavehn, A. (2016). Generation and the subjective feeling of “aha!” are independently related to learning from insight. *Psychological Research*, 80(6), 1059-1074
- Kizilirmak, J. M., Wiegmann, B., & Richardson-Klavehn, A. (2016). Problem solving as an encoding task: A special case of the generation effect. *The Journal of Problem Solving*, 9(1), 5
- Kjelstrup, K. B., Solstad, T., Brun, V. H., Hafting, T., Leutgeb, S., Witter, M. P., ... & Moser, M. B. (2008). Finite scale of spatial representation in the hippocampus. *Science*, 321(5885), 140-143.

Knierim, J. J. (2015). The hippocampus. *Current Biology*, 25(23), R1116-R112. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cub.2015.10.049>

Knierim, J. J., Lee, I. & Hargreaves, E. L. (2006) Hippocampal place cells: Parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus* 16, 755-764

Knierim, J.J., Neunuebel, J. P. & Deshmukh, S. S. (2014) Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local–global reference frames. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0369>

Knoblich, G., Ohlsson, S., Haider, H., & Rhenius, D. (1999). Constraint relaxation and chunk decomposition in insight problem solving. *Journal of Experimental Psychology: Learning, memory, and cognition*, 25(6), 1534

Kounios, J. and Beeman, M. (2015) *The Eureka factor: Creative insight and the brain*, Random House

Kounios, J., & Beeman, M. (2014). The cognitive neuroscience of insight. *Annual review of psychology*, 65, 71-93

Kounios, J., Fleck, J. I., Green, D. L., Payne, L., Stevenson, J. L., Bowden, E. M., & Jung-Beeman, M. (2008). The origins of insight in resting-state brain activity. *Neuropsychologia*, 46(1), 281-291

Kraskov, A., Quiroga, R. Q., Reddy, L., Fried, I., & Koch, C. (2007). Local field potentials and spikes in the human medial temporal lobe are selective to image category. *Journal of cognitive neuroscience*, 19(3), 479-492.

Kudrimoti, H. S., Barnes, C. A., & McNaughton, B. L. (1999). Reactivation of hippocampal cell assemblies: effects of behavioral state, experience, and EEG dynamics. *Journal of Neuroscience*, 19(10), 4090-4101.

Kumaran, D., Hassabis, D., & McClelland, J. L. (2016). What learning systems do intelligent agents need? Complementary learning systems theory updated. *Trends in cognitive sciences*, 20(7), 512-534

Kuruvilla, M.V., Wilson, D. I. G. & Ainge, J. A. (2020) Lateral entorhinal cortex lesions impair both egocentric and allocentric object–place associations. *Brain and Neuroscience Advances*. DOI: <https://doi.org/10.1177/2398212820939463>

Kutter, E. F., Bostroem, J., Elger, C. E., Mormann, F., & Nieder, A. (2018). Single neurons in the human brain encode numbers. *Neuron*, 100(3), 753-761.

Larkum, M. (2013). A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex. *Trends in neurosciences*, 36(3), 141-151

- Lee, A. K., & Wilson, M. A. (2002). Memory of sequential experience in the hippocampus during slow wave sleep. *Neuron*, 36(6), 1183-1194.
- Liu, Y., Dolan, R. J., Kurth-Nelson, Z., & Behrens, T. E. (2019). Human replay spontaneously reorganizes experience. *Cell*, 178(3), 640-652.
- Loewi, O. 1953. *From the Workshop of Discoveries*. Lawrence: University of Kansas Press, p. 33
- Ludmer, R., Dudai, Y., & Rubin, N. (2011). Uncovering camouflage: amygdala activation predicts long-term memory of induced perceptual insight. *Neuron*, 69(5), 1002-1014
- MacDonald, C., Lepage, K. Q., Eden, U. T., Eichenbaum, H. (2011) Hippocampal “time cells” bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron* 71, 737–749
- Magee, J. C. and Grienberger, C. (2020) Synaptic Plasticity Forms and Functions. *Ann Rev Neurosci* 43, 95-117
- Marr, D., Willshaw, D., & McNaughton, B. (1991). *Simple memory: a theory for archicortex* (pp. 59-128). Birkhäuser Boston.
- McClelland, J. L., McNaughton, B. L., & O'Reilly, R. C. (1995). Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychological review*, 102(3), 419-457. DOI: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/0033-295X.102.3.419>
- Menzel, R., Geiger, K., Joerges, J., Müller, U., & Chittka, L. (1998). Bees travel novel homeward routes by integrating separately acquired vector memories. *Animal Behaviour*, 55(1), 139-152.
- Metcalfe, J. (1986). Premonitions of insight predict impending error. *Journal of experimental psychology: Learning, memory, and cognition*, 12(4), 623
- Milivojevic, B., & Doeller, C. F. (2013). Mnemonic networks in the hippocampal formation: from spatial maps to temporal and conceptual codes. *Journal of Experimental Psychology: General*, 142(4), 1231.
- Milivojevic, B., Vicente-Grabovetsky, A., & Doeller, C. F. (2015). Insight reconfigures hippocampal-prefrontal memories. *Current Biology*, 25(7), 821-830
- Mizuseki, K., Royer, S., Diba, K. & Buzsaki, G. (2012) Activity dynamics and behavioral correlates of CA3 and CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Hippocampus* 22, 1659-1680
- Mooney, C. M. (1957). Age in the development of closure ability in children. *Canadian Journal of Psychology / Revue canadienne de psychologie*, 11(4), 219–226

- Mormann, F., Dubois, J., Kornblith, S., Milosavljevic, M., Cerf, M., Ison, M., ... & Koch, C. (2011). A category-specific response to animals in the right human amygdala. *Nature neuroscience*, *14*(10), 1247-1249.
- Mormann, F., Kornblith, S., Cerf, M., Ison, M. J., Kraskov, A., Tran, M., ... & Fried, I. (2017). Scene-selective coding by single neurons in the human parahippocampal cortex. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *114*(5), 1153-1158.
- Moscovitch, M., Rosenbaum, R. S., Gilboa, A., Addis, D. R., Westmacott, R., Grady, C., ... & Nadel, L. (2005). Functional neuroanatomy of remote episodic, semantic and spatial memory: a unified account based on multiple trace theory. *Journal of anatomy*, *207*(1), 35-66.
- Nadel, L., & Moscovitch, M. (1997). Memory consolidation, retrograde amnesia and the hippocampal complex. *Current opinion in neurobiology*, *7*(2), 217-227.
- Nieh, E.H., Schottdorf, M., Freeman, N. W., Low, R. J., Lewallen, S., Koay, S. A., Pinto, L., Gauthier, J. L., Brody, C. D., Tank, D. W. (2021) Geometry of abstract learned knowledge in the hippocampus. *Nature* 595, 80–84
- Norman, Y., Yeagle, E. M., Khuvis, S., Harel, M., Mehta, A. D., & Malach, R. (2019). Hippocampal sharp-wave ripples linked to visual episodic recollection in humans. *Science*, *365*(6454). DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aax1030>
- O'Keefe, J. & Nadel, L. 1978. *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Clarendon
- O'Callaghan, C., Walpola, I. C. & Shine, J. M. (2021). Neuromodulation of the mind-wandering brain state: the interaction between neuromodulatory tone, sharp wave-ripples and spontaneous thought. *Philosophical Transactions of the Royal Society B*, *376*(1817), 20190699. DOI: <https://doi.org/10.1098/rstb.2019.0699>
- Oh, Y., Chesebrough, C., Erickson, B., Zhang, F. & Kounios, J. (2020). An insight-related neural reward signal. *NeuroImage*, *214*, 116757. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2020.116757>
- Ohlsson, S. (1984). Restructuring revisited: II. An information processing theory of restructuring and insight. *Scandinavian journal of psychology*, *25*(2), 117-129.
- Ohlsson, S. (1992). Information-processing explanations of insight and related phenomena. *Advances in the psychology of thinking*, *1*, 1-44.
- Ohlsson, S. (2011). *Deep learning: How the mind overrides experience*. Cambridge University Press
- O'Keefe, J. (1976). Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental neurology*, *51*(1), 78-109

- O'Keefe, J., & Dostrovsky, J. (1971). The hippocampus as a spatial map: Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain research*. DOI: [https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/0006-8993\(71\)90358-1](https://psycnet.apa.org/doi/10.1016/0006-8993(71)90358-1)
- Park, S. A., Miller, D. S., & Boorman, E. D. (2021). Inferences on a multidimensional social hierarchy use a grid-like code. *Nature neuroscience*, 24(9), 1292-1301.
- Park, S. A., Miller, D. S., Nili, H., Ranganath, C., & Boorman, E. D. (2020). Map making: constructing, combining, and inferring on abstract cognitive maps. *Neuron*, 107(6), 1226-1238.
- Pavrides, C., & Winson, J. (1989). Influences of hippocampal place cell firing in the awake state on the activity of these cells during subsequent sleep episodes. *Journal of neuroscience*, 9(8), 2907-2918.
- Petit, C., Sansonetti, P. (2015). Tribute to François Jacob (1920-2013). Chair of Cell Genetics from 1964 to 1991. *La lettre du Collège de France*, (9). DOI: <https://doi.org/10.4000/lettre-cdf.2209>
- Poincare, H. (1913) *Mathematical creation. The foundations of science* (translated by G. H. Halsted). New York: Science Press, 383-394
- Priestley, J. B., Bowler J. C., Rolotti S. V., Fusi S., Losonczy A. (2022). Signatures of rapid plasticity in hippocampal CA1 representations during novel experiences. *Neuron*. 110(12):1978-1992
- Quian Quiroga, R. (2023). An integrative view of human hippocampal function: Differences with other species and capacity considerations. *Hippocampus*. DOI: <https://doi.org/10.1002/hipo.23527>
- Quirk, G. J., Muller, R. U., & Kubie, J. L. (1990). The firing of hippocampal place cells in the dark depends on the rat's recent experience. *Journal of Neuroscience*, 10(6), 2008-2017.
- Quiroga, R. Q. (2012). Concept cells: the building blocks of declarative memory functions. *Nature Reviews Neuroscience*, 13(8), 587-597.
- Quiroga, R. Q., Kraskov, A., Koch, C., & Fried, I. (2009). Explicit encoding of multimodal percepts by single neurons in the human brain. *Current Biology*, 19(15), 1308-1313.
- Quiroga, R. Q., Reddy, L., Kreiman, G., Koch, C., & Fried, I. (2005). Invariant visual representation by single neurons in the human brain. *Nature*, 435(7045), 1102-1107.
- Reddy, L., Zoefel, B., Possel, J. K., Peters, J., Dijksterhuis, D. E., Poncet, M., ... & Self, M. W. (2021). Human hippocampal neurons track moments in a sequence of events. *Journal of Neuroscience*, 41(31), 6714-6725.

- Rey, H. G., De Falco, E., Ison, M. J., Valentin, A., Alarcon, G., Selway, R., ... & Quiñero, R. (2018). Encoding of long-term associations through neural unitization in the human medial temporal lobe. *Nature communications*, 9(1), 4372. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41467-018-06870-2>
- Rolls, E. T., & Wirth, S. (2018). Spatial representations in the primate hippocampus, and their functions in memory and navigation. *Progress in neurobiology*, 171, 90-113.
- Roumis, D. K., and Frank, L. M. (2015). Hippocampal sharp-wave ripples in waking and sleeping states. *Current opinion in neurobiology* 35, 6-12
- Rubin, N., Nakayama, K., & Shapley, R. (2002). The role of insight in perceptual learning: Evidence from illusory contour perception. *Perceptual learning*, 235-251
- Salvi, C., Bricolo, E., Kounios, J., Bowden, E., & Beeman, M. (2016). Insight solutions are correct more often than analytic solutions. *Thinking & reasoning*, 22(4), 443-460
- Salvi, C., Simoncini, C., Grafman, J., & Beeman, M. (2020). Oculometric signature of switch into awareness? Pupil size predicts sudden insight whereas microsaccades predict problem-solving via analysis. *NeuroImage*, 217, 116933
- Schwartenbeck, P., Baram, A., Liu, Y., Mark, S., Muller, T., Dolan, R., ... & Behrens, T. (2021). Generative replay for compositional visual understanding in the prefrontal-hippocampal circuit. *bioRxiv*, 2021-06.
- Scoville, W. B., & Milner, B. (1957). Loss of recent memory after bilateral hippocampal lesions. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 20(1), 11. DOI: <https://doi.org/10.1136%2Fjnnp.20.1.11>
- Segal, E. (2004). Incubation in insight problem solving. *Creativity Research Journal*, 16(1), 141-148
- Seifert, C. M., Meyer, D. E., Davidson, N., Patalano, A. L., & Yaniv, I. (1995). Demystification of cognitive insight: Opportunistic assimilation and the prepared-mind hypothesis. Published in R. J. Sternberg & J. E. Davidson (Eds), *The Nature of Insight* (pp. 65-124). Cambridge, MA: The MIT Press.
- Sekeres, M. J., Winocur, G., & Moscovitch, M. (2018). The hippocampus and related neocortical structures in memory transformation. *Neuroscience letters*, 680, 39-53.
- Shen, W., Tong, Y., Li, F., Yuan, Y., Hommel, B., Liu, C., & Luo, J. (2018). Tracking the neurodynamics of insight: A meta-analysis of neuroimaging studies. *Biological psychology*, 138, 189-198
- Smith, S. M. (1995). Getting into and out of mental ruts: A theory of fixation, incubation, and insight. In R. J. Sternberg & J. E. Davidson (Eds.), *The nature of insight* (pp. 229–251). The MIT Press

- Smith, S. M., & Blankenship, S. E. (1989). Incubation effects. *Bulletin of the Psychonomic Society*, 27(4), 311-314
- Soltész, I. and Losonczy, A. (2018) CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. *Nat Neurosci* 21, 484-493
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: a brief history and current perspective. *Neurobiology of learning and memory*, 82(3), 171-177.
- Squire, L. R., & Zola-Morgan, S. (1991). The medial temporal lobe memory system. *Science*, 253(5026), 1380-1386.
- Stensola, H., Stensola, T., Solstad, T., Frøland, K., Moser, M. B., & Moser, E. I. (2012). The entorhinal grid map is discretized. *Nature*, 492(7427), 72-78.
- Sternberg, R. J., & Davidson, J. E. (1995). *The nature of insight*. The MIT Press
- Stuyck, H., Aben, B., Cleeremans, A., & Van den Bussche, E. (2021). The Aha! moment: Is insight a different form of problem solving?. *Consciousness and Cognition*, 90, 103055
- Suh, J. et al. (2011) Entorhinal cortex layer III input to the hippocampus is crucial for temporal association memory. *Science*. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.1210125>
- Suzuki, W. A., Miller, E. K., & Desimone, R. (1997). Object and place memory in the macaque entorhinal cortex. *Journal of neurophysiology*, 78(2), 1062-1081.
- Zedelius, C. M., & Schooler, J. W. (2015). Mind wandering “Ahas” versus mindful reasoning: alternative routes to creative solutions. *Frontiers in Psychology*, 6, 834
- Zhao, X., Wang, Y., Spruston, N. & Magee, J. C. (2020) Membrane potential dynamics underlying context-dependent sensory responses in the hippocampus. *Nat Neurosci* 23, 881–891
- Zhao, X., Hsu, C. L., & Spruston, N. (2022). Rapid synaptic plasticity contributes to a learned conjunctive code of position and choice-related information in the hippocampus. *Neuron*, 110(1), 96-108.
- Tang, W., Shin, J. D., Frank, L. M., & Jadhav, S. P. (2017). Hippocampal-prefrontal reactivation during learning is stronger in awake compared with sleep states. *Journal of Neuroscience*, 37(49), 11789-11805.
- Theves, S., Fernandez, G., Doeller, C. (2019). The hippocampus encodes distances in multidimensional feature space. *Current Biology*, 29(7), 1226-1231
- Tik, M., Sladky, R., Di Bernardi Luft, C., Willinger, D., Hoffmann, A., Banissy, M. J., Bhattacharya, J. & Windischberger, C. (2018). Ultra-high-field fMRI insights on insight: Neural correlates of the Aha!-moment. *Human brain mapping*, 39(8), 3241-3252

Tolman, E. C. (1948). Cognitive maps in rats and men. *Psychological review*, 55(4), 189. DOI: <https://psycnet.apa.org/doi/10.1037/h0061626>

Tononi, G., & Cirelli, C. (2014). Sleep and the price of plasticity: from synaptic and cellular homeostasis to memory consolidation and integration. *Neuron*, 81(1), 12-34

Tse, D., Langston, R. F., Kakeyama, M., Bethus, I., Spooner, P. A., Wood, E. R., ... & Morris, R. G. (2007). Schemas and memory consolidation. *Science*, 316(5821), 76-82.

Tse, D., Takeuchi, T., Kakeyama, M., Kajii, Y., Okuno, H., Tohyama, C., ... & Morris, R. G. (2011). Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science*, 333(6044), 891-895

Tulver, K., Kaup, K. K., Laukkonen, R., Aru, J. (2023) Restructuring insight: An integrative review of insight in problem-solving, meditation, psychotherapy, delusions and psychedelics. *Consciousness and Cognition*, 110, 103494. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.concog.2023.103494>

Umbach, G., Katak, P., Jacobs, J., Kahana, M., Pfeiffer, B. E., Sperling, M., & Lega, B. (2020). Time cells in the human hippocampus and entorhinal cortex support episodic memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(45), 28463-28474.

Vahisalu, R. (2019). Südame taktimõõdust ja selle mõõtjatest läbi meditsiiniajaloo. *Akadeemia*. 11, 1974-1998

Wang, C., Chen, X., Lee, H., Deshmukh, S. S., Yoganarasimha, D., Savelli, F. & Knierim, J. J. (2018) Egocentric coding of external items in the lateral entorhinal cortex. *Science*. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.aau4940>

Vaz, A. P., Inati, S. K., Brunel, N. & Zaghoul, K. A. (2019) Coupled ripple oscillations between the medial temporal lobe and neocortex retrieve human memory. *Science*, 363(6430), 975-978.

Weisberg, R. W. (2006) *Creativity: Understanding innovation in problem solving, science, invention, and the arts*, John Wiley & Sons

Wertheimer, M. (1959). *Productive thinking* (Enlarged ed., M. Wertheimer, Ed.)

Whittington, J. C., Muller, T. H., Mark, S., Chen, G., Barry, C., Burgess, N. & Behrens, T. E. J. (2020). The Tolman-Eichenbaum machine: unifying space and relational memory through generalization in the hippocampal formation. *Cell*, 183(5), 1249-1263.

Viganò, S., Rubino, V., Di Soccio, A., Buiatti, M., Piazza, M. (2021). Grid-like and distance codes for representing word meaning in the human brain. *NeuroImage*, 232, 117876.

Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1993). Dynamics of the hippocampal ensemble code for space. *Science*, 261(5124), 1055-1058

Wilson, M. A., & McNaughton, B. L. (1994). Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*, 265(5172), 676-679.

Wood, E. R., Dudchenko, P. A., Robitsek, R. J., & Eichenbaum, H. (2000). Hippocampal neurons encode information about different types of memory episodes occurring in the same location. *Neuron*, 27(3), 623-633.

Yassa, M. A., & Stark, C. E. (2011). Pattern separation in the hippocampus. *Trends in neurosciences*, 34(10), 515-525.

LIHTLITSENTS

Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja üldsusele kättesaadavaks tegemiseks

Mina, Juhan Pikamäe (sünnikuupäev 28.06.2001),

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) minu loodud teose „Väikesed hallid ajurakud: äkhtaipamise neuraalsed korrelaadid“, mille juhendaja on arvutusliku neuroteaduse ja tehisintellekti kaasprofessor Jaan Aru, reprodutseerimiseks eesmärgiga seda säilitada, sealhulgas lisada digitaalarhiivi DSpace kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
2. Annan Tartu Ülikoolile loa teha punktis 1 nimetatud teos üldsusele kättesaadavaks Tartu Ülikooli veebikeskkonna, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace kaudu Creative Commonsi litsentsiga CC BY NC ND 4.0, mis lubab autorile viidates teost reprodutseerida, levitada ja üldsusele suunata ning keelab luua tuletatud teost ja kasutada teost ärieesmärgil, kuni autoriõiguse kehtivuse lõppemiseni.
3. Olen teadlik, et punktides 1 ja 2 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
4. Kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei riku ma teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse õigusaktidest tulenevaid õigusi.

Juhan Pikamäe

/allkirjastatud digitaalselt/

8. mail 2023 Tartus

LISA 1. Ajakirjas *Trends in Neurosciences* käesoleva bakalaureusetööga samal teemal avaldatud artikkel

Trükis ilmunud artikkel on lisatud pöördel.

Opinion

Mental navigation and the neural mechanisms of insight

Jaan Aru,^{1,*} Moritz Drüke,² Juhan Pikamäe,³ and Matthew E. Larkum^{2,4}

How do new ideas come about? The central hypothesis presented here states that insights might happen during mental navigation and correspond to rapid plasticity at the cellular level. We highlight the differences between neocortical and hippocampal mechanisms of insight. We argue that the suddenness of insight can be related to the sudden emergence of place fields in the hippocampus. According to our hypothesis, insights are supported by a state of mind-wandering that can be tied to the process of combining knowledge pieces during sharp-wave ripples (SWRs). Our framework connects the dots between research on creativity, mental navigation, and specific synaptic plasticity mechanisms in the hippocampus.

Insight deconstructed

What occurs in the brain when one comes up with a novel idea or a solution to a problem or task at hand? There have been many descriptions in the history of science as well as in everyday life about a novel idea or a concept suddenly flashing into one's awareness [1,2]. Such abrupt and novel emergence of a solution is often referred to as 'insight'. This type of sudden solution can be differentiated from analytical, methodological, and time-consuming problem-solving [3]. Given that the spectrum of problems that can be resolved by insight is wide and new knowledge acquired by the act of insight is often of a transformative nature (e.g., pertaining to scientific discoveries or personal life-changing decisions [1,4]), it is crucial to unravel its neural correlates and the mechanisms facilitating insight.

Several phases of the insight phenomenon have been distinguished [5–7]. First, a person is exposed or introduced to a specific problem, which can be of any nature (research-related, everyday, personal, domestic, etc.). Insights often occur when the problem is not solved through conventional means [3]. Reaching an impasse, the person might give up on actively searching and thinking about the solution(s), allowing attention to shift elsewhere. The eventual insight is usually sudden and often associated with a pleasurable feeling of reward [8,9].

Within the larger field of research on creativity, insight is sometimes seen as a relatively unimportant epiphenomenal process not central to the study of creativity [2]. However, we would argue that the particular features of insight bring considerable advantages to the neuroscientific study of creativity, because they significantly constrain the potential neural mechanisms underlying the phenomenon. Hence, unraveling the mechanisms of insight opens a window into understanding the machinery underlying other types of creative solutions. Solutions arrived at through insight tend to be remembered better [10,11]; thus, the study of insight can also shed light on the mechanisms of rapid learning and memory formation. In this opinion, we build upon the progress made in cognitive neuroscience research on insight and extend this research tradition by describing recent discoveries in neuroscience that are relevant for conceptualizing and understanding the mechanisms of insight.

Highlights

Creative solutions often appear to emerge suddenly, as so-called 'aha moments'. The suddenness of insight might help constrain the search for neural mechanisms underlying creativity.

Problem-solving behavior can be conceptualized as mental navigation. Insight can be seen as a specific event of finding a mental shortcut during mental navigation.

Mental navigation relies, in part, on the same neural machinery as spatial navigation. Recent work has discovered specific cellular mechanisms underlying the sudden emergence of CA1 place fields, which might also contribute to the emergence of sudden insights during mental navigation.

Insight is supported by a state of mind-wandering, during which the hippocampus generates novel combinations of concepts, memories, and knowledge pieces.

¹Institute of Computer Science, University of Tartu, Tartu, Estonia

²Institute of Biology, Humboldt University Berlin, Berlin, Germany

³Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu, Tartu, Estonia

⁴NeuroCure Center for Excellence, Charité Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Germany

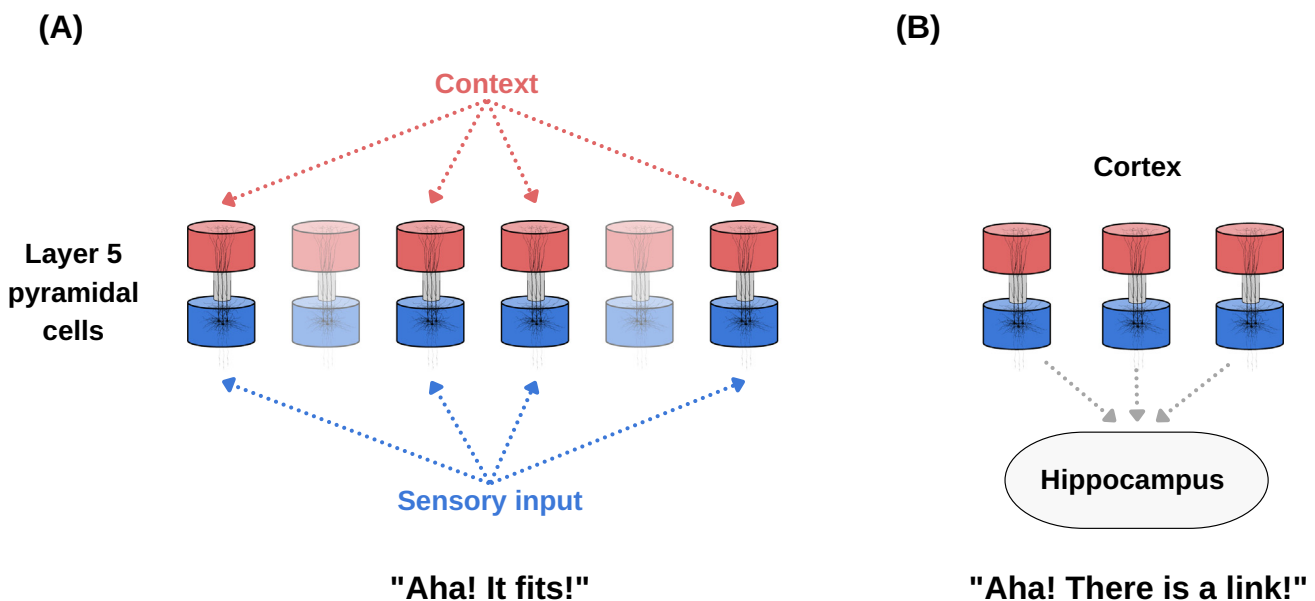
*Correspondence: jaan.aru@ut.ee (J. Aru).

Neocortical and hippocampal mechanisms of insight

Human neuroimaging work has consistently shown the involvement of both the hippocampus and various neocortical areas in insight problem-solving [12–15], which raises questions about the differences in cognitive and computational roles as well as the cellular and circuit properties between the hippocampus and the neocortex in the context of insight.

Neocortical insight mechanisms have their scope and limits. One important aspect is that, in the neocortex, knowledge is structured [16,17] and new input is routed based on similarity to existing knowledge. Thus, when there is sufficient previous knowledge, new information can be absorbed quickly [18,19]. Arguably, there is even a specific cellular mechanism in the neocortex specifically designed to link input with the corresponding structured context. In particular, the apical compartment of cortical layer 5 pyramidal cells receives information about context, whereas the basal compartment communicates feature-specific external input [20,21] (Figure 1A). Coincident apical and basal input creates a bursting signal in these cells, which indicates that there is a match between knowledge (the model) and input (the data) [20,21]. Hence, when there is enough previous knowledge and contextual information about some aspect of the world, cellular mechanisms within the neocortex can quickly assimilate the knowledge and signal to the rest of the brain: ‘Aha, it fits!’ (Figure 1A). Such assimilation might have its own specific plasticity mechanisms (Box 1). In other words, according to our hypothesis, cortical mechanisms of insight are appropriate for situations where a piece of data needs to be incorporated into existing knowledge networks.

However, insights also happen when distant ideas are put together: ‘Aha, there is a link!’ (Figure 1B). Due to anatomical constraints, there is a limited opportunity to link distant ideas in



Trends in Neurosciences

Figure 1. Neocortical and hippocampal mechanisms of insight. The figure depicts in a simplified form putative contributions of the neocortex and hippocampus to different types of insight. (A) The neocortex has the machinery to determine whether an input matches the internal models or current context. In the depicted conceptualization, previous knowledge preactivates the apical compartments of pyramidal cells that act as a search filter. When the external input matches this schema, a burst signal is generated in layer 5 pyramidal cells, which signals to the rest of the brain that a fit has been found (see also [20,21]). (B) For binding remote ideas, a brain region is needed where distant inputs are brought together. A key area well positioned to achieve this goal is the hippocampus, where cortical inputs are stapled together. Hence, the hippocampus can be argued to be a candidate area for supporting insights that depend on discovering new links between remote concepts.

Box 1. Mechanisms of rapid plasticity in the neocortex

Knowledge gained during instances of insight has to eventually leave the hippocampus to become persistent. Models of long-term memory formation involve a gradual transfer of short-term memory traces from the hippocampus to the neocortex [16,17]. However, the underlying mechanism of this systems consolidation remains unclear. Recently, it was discovered that projections from the parahippocampal perirhinal cortex terminating in the primary sensory cortex control the acquisition of a sensory association [99,100]. Intriguingly, these projections target the apical dendrites of deeper-layer cortical pyramidal neurons, which have been shown to exhibit regenerative dendritic events [20,101,102] that resemble the plateau potentials driving BTSP in CA1 pyramidal neurons [48,49].

There are several intriguing similarities in the biophysical properties and the architecture of cortical and hippocampal pyramidal neurons that support the BTSP mechanism. Similar to CA1 pyramidal neurons, cortical layer 5 pyramidal neurons receive segregated input streams onto different cellular compartments. Local inputs terminate at the perisomatic region, while long-range axons synapse onto the apical dendritic tuft [20,21]. Mirroring the dependence of BTSP on the temporal correlation between apical EC inputs and basal CA3 inputs [48,49], properly timed inputs to the basal and apical compartment can trigger a powerful dendritic plateau potential that, in turn, triggers somatic bursts [103]. As in CA1 cells [104], these plateau potentials are driven by Ca^{2+} currents and exhibit similar amplitudes of 40–70 mV [102,103].

Neocortical BTSP (nBTSP) would endow the neocortex with a powerful mechanism that facilitates tightly regulated and rapid memory acquisition or transfer. During learning, 'gating' signals from the perirhinal cortex to layer 1 of the neocortex [100] could control which cortical columns are being selected to undergo BTSP. Similarly, during sleep, sharp-wave ripples (SWRs) could induce BTSP in their cortical target neurons to facilitate a time-efficient systems memory consolidation.

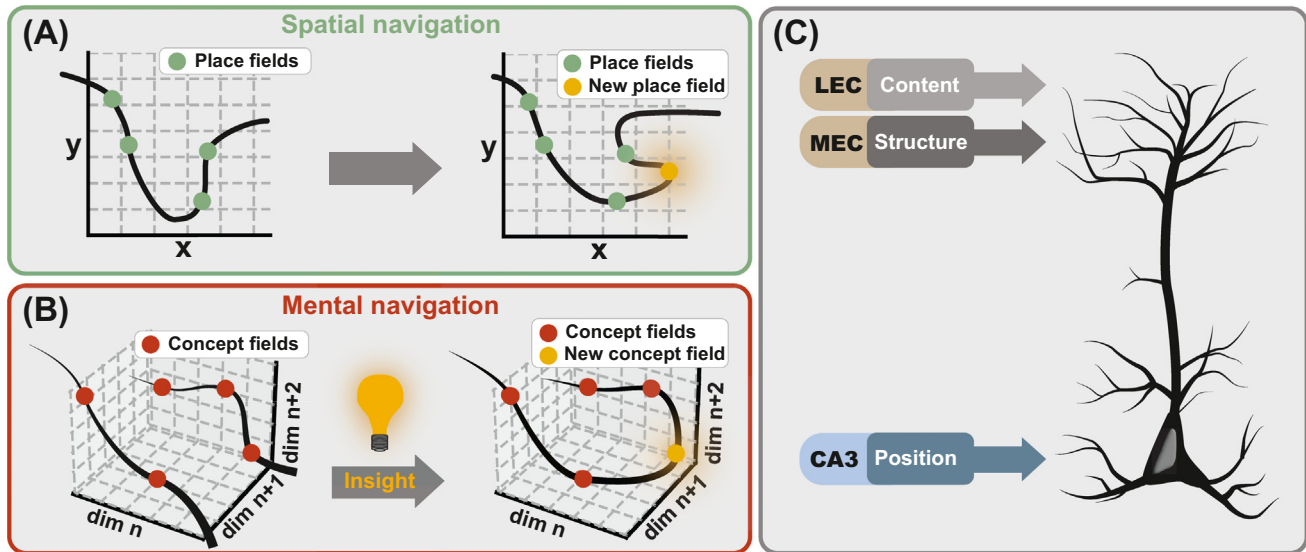
However, there are also distinct differences that might hinder the generation of BTSP in cortical pyramidal neurons. While Ca^{2+} -mediated dendritic spikes are abundant in the neocortex, plateau potentials that lead to a prolonged sodium channel inactivation are rarely seen in the neocortex. Furthermore, pyramidal cells in the neocortex and hippocampus differ in structure. Thick-tufted cortical pyramidal neurons in layer 5 are typically from 1.5 to three times longer than their hippocampal counterparts [104]. As a consequence, the apical compartment is more electrically separated, which makes the timing of basal and apical inputs more important. The time course of depolarization determines which inputs can undergo BTSP. Dendritic plateau potentials in cortical pyramidal neurons last for ~10–50 ms [102,103], while plateau potentials in CA1 pyramidal neurons can extend to seconds [46,47]. As a result, nBTSP might lack one of the most notable features of hippocampal BTSP: the ability to associate events that happen over a behavioral timescale.

the neocortex. By comparison, the hippocampus is one of the key hubs where cortical activity is funneled together [22,23]. Moreover, as explained below, the hippocampus has two further characteristics relevant to insights. First, it houses specific cellular mechanisms for quick learning of the newly established links. Second, the hippocampus can generate new ideas by stitching together different pieces of knowledge. Considering this, it is not surprising that hippocampal activity has been related to insight in previous fMRI studies [12–15]. We argue that, to fully appreciate the role of the hippocampus in insight, it is fruitful to consider it within the general framework of mental navigation.

Insight and mental navigation

Spatial navigation (Figure 2A) relies on the activity patterns of place cells and grid cells [24–26]. In rodents, place cells are found in the CA1 region of the hippocampus and are best known for representing physical space, as they become active whenever the animal occupies a certain place in a given environment [24,25]. Grid cells are located in the medial entorhinal cortex (MEC) and cover the space as a hexagonal grid [25,26].

Early on, it was suggested that the hippocampus constructs task-dependent cognitive maps [27]. More recently, there has been a surge of interest in place and grid cells as being relevant not only for spatial, but also for mental navigation and mapping cognitive spaces [28–31]. These cells have been shown to not only encode for space, but also for other task-relevant features, such as time [32], sound [33], odor [34], taste [35], and abstract learned knowledge [36]. Similarly, numerous experiments from different research groups have demonstrated the role of the grid-cell system [25,26] for nonspatial tasks involving stimuli, such as visual



Trends in Neurosciences

Figure 2. Navigation, mental navigation, and rapid plasticity of place cells. (A) During spatial navigation, newly formed place fields mark relevant places in space. (B) Similarly, during mental navigation, a high-dimensional space of concepts and stored experiences is traversed. Our hypothesis states that newly formed concept fields during an insight mark newly found rewarding concepts or potentially connect previously unrelated trajectories, forming a coherent structure of concepts. (C) The mechanism underlying rapid place field formation in CA1 pyramidal cells, where inputs from the lateral and medial entorhinal cortex (LEC and MEC) drive apical plateau potentials, which strengthen co-active basal inputs from CA3. According to the hypothesis presented here, the same mechanism underlies the formation of new concept fields during insight.

categories [37,38], odor [39], social hierarchies [40,41], and word meaning [42]. These results support the notion that the hippocampus is ‘blind’ to the modality of its inputs and could also underlie mental navigation [43]. Several theoretical ideas try to explicitly explain how the system of grid and place cells could be used for mental navigation [44,45]. For instance, one of these perspectives suggests that grid cells extract the structure of the problem at hand, whereas place cells represent conjunctions of structure and content [31,45]. According to a slightly different view, the grid cells provide a distance code of the mental space, while the role of place cells is to encode specific states and positions in these spaces [30].

During spatial navigation, neural activity in the hippocampus corresponds to a trajectory of positions in space (Figure 2A). During mental navigation, neural activity in the hippocampus corresponds to a trajectory of thoughts, concepts, and memories. In the context of problem-solving, some of these progressions in the mental space lead to an impasse, and some may lead to minor advances; on some occasions, however, this exploration leads to an unexpected sudden discovery of a novel solution to a problem, generating a surprising and rewarding experience: an insight. In this sense, finding a solution to a problem during mental navigation is akin to finding an unexpected reward during spatial navigation (Figure 2A,B). During mental navigation, the solution might be a new path (a mental shortcut) from the current state to the goal state (Figure 2B) or simply a new state, indexing a novel understanding or a novel concept. In short, we hypothesize that insight corresponds to the sudden discovery of a solution during mental navigation (Figure 2B), represented as a novel concept field in the hippocampus. Of note, the similarities between spatial and mental navigation suggest that insights might also be experienced during spatial navigation, as indicated by both subjective reports of humans [46] and behavioral data from mice [47].

Insight and place field formation

Rapid plasticity of place cells

Activity-dependent changes in the synaptic strength between neurons can alter the feature selectivity of a neuron and thereby represent a cellular correlate of learning and memory. Classic forms of Hebbian plasticity are driven by repeated synchronous activity between the presynaptic and postsynaptic neurons that results in either an increase or decrease in synaptic strength over time. However, since the emergence of insight and the respective concept field is sudden, the biophysical plasticity mechanism underlying insight has to support strong synaptic modifications that occur within the timescale of a single thought. A physiological process that appears a relevant candidate in this context is behavioral timescale synaptic plasticity (BTSP), a rapid and potent form of plasticity [48,49]. In animals running on a circular track, pyramidal neurons in the CA1 region developed selective firing for places along the track in a one-shot fashion, shifting from being silent (no spiking response) to exhibiting strong and reliable place field firing (strong spiking response) in a single traverse [48,49]. This fast *de novo* formation of place fields was accompanied by dendritic plateau potentials that modify synaptic inputs arriving within a seconds-long window around the plateau potential [48–50].

BTSP can support not only the emergence of place fields, but also the rapid formation of complex fields that conjunctively encode task-relevant parameters, such as context, cue identity, or choice. Using current injection to induce place fields in CA1 neurons, it was demonstrated that place fields induced by BTSP also contained information about cues that were present during formation [51]. A more recent study found that BTSP is capable of inducing place fields that are selective for trial context [52]. These studies show that, in addition to place fields, BTSP also induces behaviorally relevant conjunctive place-context and place-choice fields in CA1 cells. This suggests that the BTSP mechanism induces fields that contain all information conveyed by co-active inputs at the time of formation. Moreover, it has recently been shown that the signatures of BTSP were particularly enriched upon the exploration of a novel environment and declined with growing familiarity, suggesting that BTSP is recruited in situations that require rapid learning [53].

Rapid plasticity and insight

In our view, the properties of rapid plasticity in hippocampal place cells bear several striking similarities to the phenomenon of insight. First, BTSP transforms the spatial firing properties of the cell in a step function, where the cell moves from no response to a full response, similar to the suddenness of an insight (but see [54] for a recent study demonstrating that insights can also occur in a step-wise manner). Second, the newly formed place field marks a specific (e.g., rewarding) place in the environment; during mental navigation, an insight marks a specific (e.g., rewarding) place in the mental space. Indeed, BTSP prevalence is modulated by reward [55] and insight is known to be mentally rewarding [8,9,56] and correlates with the activity of reward circuits [14,56]. Third, BTSP is a mechanism of rapid plasticity [48,49], which aligns with the notion that insights tend to be remembered better than solutions that come during a more gradual thought process [10,11]. It is possible that the memory advantage of insights relates to the fact that insights are often experienced as pleasurable and rewarding [8,9,56]. Indeed, in experimental settings, this characteristic of insight has been found to predict the memory advantage of insight solutions [57]. Fourth, it appears that the biophysical conditions that have to be met for BTSP to emerge translate well to the characteristics of an insight. Namely, the induction of plateau potentials in CA1 pyramidal cells is tightly regulated by strong excitatory input from layer 3 of the entorhinal cortex (EC), which targets the apical tuft [55,58,59] and local excitatory input from the hippocampal CA3 to the basal compartment [59,60] (Figure 2C). A properly timed combination of those inputs produces plateau potentials and potentiates inputs arriving at the time of induction [48,49].

What information do these projections convey and how does this translate to insight? During spatial navigation, basal projections from CA3 provide position-specific place cell input [61], while EC provides segregated information streams. Projections originating from the MEC inform the CA1 pyramidal cells about the spatial context of the experience [62,63], whereas projections from the lateral entorhinal cortex (LEC) communicate the nonspatial content of an experience, including information about novelty [64,65], and object–place associations [66,67] (Figure 2C). Similarly, it has been suggested that, during mental navigation, MEC input provides knowledge of relationships or the mental structure of the problem, while LEC input provides information about the content of the problem [31,45]. The basal CA3 inputs that are known to communicate the position in space during spatial navigation might communicate the position in mental space during mental navigation by providing inputs that encode different concepts [68]. Reminiscent of the emergence of a place field during spatial navigation, if a combination of MEC, LEC, and CA3 input is properly timed and strong enough during mental navigation, a plateau potential would arise and potentiate basal inputs encoding the different concepts that are co-active. We suggest that, as a result, a new concept field emerges, corresponding to insight at the cognitive level (Figure 2B).

We hypothesize that these specific connectivity motifs help to conceptualize the different types of insight. Insight can be putatively triggered by the introduction of a novel stimulus or concept that is conveyed to CA1 pyramidal neurons through potent LEC input to the tuft, which drives a plateau potential that facilitates the association of multiple concepts impinging on the basal dendrites via the BTSP mechanism (Figure 2). As a result, previously unrelated concepts become linked by the added novel piece of information in CA1 pyramidal neurons, and a new concept field can be formed. This type of insight crucially depends on a novel stimulus, which, during real-life problem-solving, might unexpectedly be noticed in the environment. While such opportunistic assimilation [69] is hard to study empirically (but see [70]), experiments in the laboratory have used hints and cues to successfully facilitate insights [54,71,72].

The input from the MEC is complementary to that from the LEC: generally speaking, instead of conveying information about particular stimuli, MEC provides information about the structure (the knowledge of relationships) of the problem [31,45]. Thus, potent input from MEC might lead to an insight based on structural analogy. There is anecdotal evidence for the claim that analogies might trigger insights [1,2], but in terms of empirical studies, the exact role of analogies in arriving at insight solutions is still unclear [2,73]. Our hypothesis suggests that analogies could indeed lead to insight. This question could be investigated, for instance, using the modern tools developed to study the role of grid cells in mental navigation [37–42].

Insight and spontaneously generated hippocampal sequences

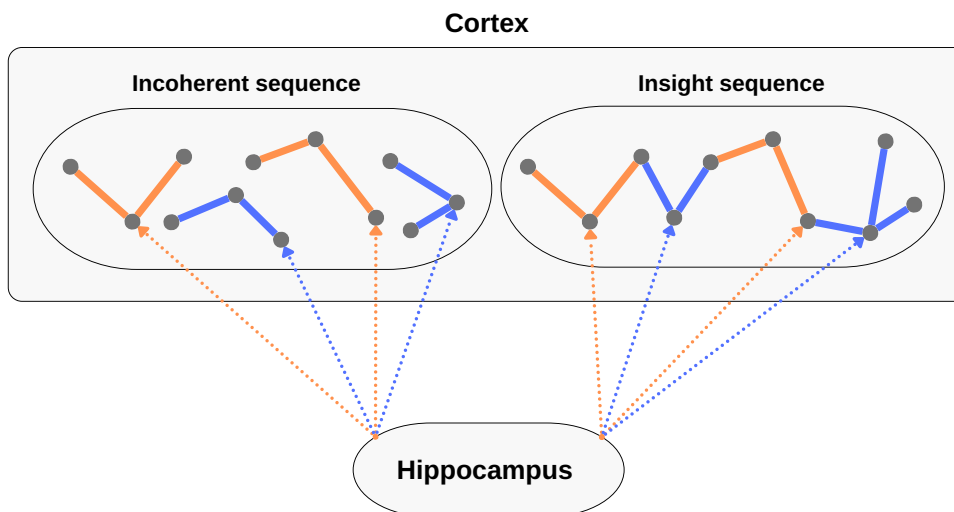
We have discussed how insights can be facilitated by external input. However, anecdotal evidence suggests that insights also arise spontaneously when the person is not focused on the task [1,2]. Furthermore, in a study in which professional writers and physicists reported daily how their ideas came about, it was found that insights were linked to the state of mind-wandering [74]. In addition, laboratory studies suggest that insights tend to be supported by a state in which the person is not attending to the task. For instance, it was observed that insight problems were solved better after mind-wandering ([75], but see [76]), that a 10-min rest from the problem enhanced sudden solutions [77], and that participants were more likely to solve previously unsolved insight problems after a period when mind-wandering was allowed [78].

Part of the hypothesis we are advocating here is that a particular state of mind [79] in which the thoughts are moving freely without any overarching purpose or direction [80] is conducive to insights. During these states, making novel connections between previously unrelated pieces

of knowledge can occur spontaneously without any external input (Figure 3). In relation to the proposed role of the hippocampus in insight, the view that a specific state supports insights concurs with the fact that the hippocampus is indeed in a different mode of activation during quiet wakefulness, where its activity is dominated by SWRs [81–84]. SWRs are conveyed to many subcortical and cortical areas and have been associated with memory consolidation, retrieval, and planning [81–83]. Although these activity patterns are well described in rodents, it has also been recently demonstrated that SWRs are related to the retrieval of specific episodic memories in the human brain [85,86].

During SWRs, place cells fire sequences that replay previous experiences [83,87]. Further research has demonstrated that these sequences of place cell firing are often not exact replays, but can also have a more constructive role, such as simulating novel experiences [43,87,88]. There is also evidence that, during SWRs, not only are memories replayed, but new combinations of memories and knowledge pieces are also stitched together as sequences [89,90]. Intriguingly, this process appears to be impaired in schizophrenia [91]. The generation of novel sequences by the hippocampus has been linked to processes such as imagination [92,93], evaluation of novel choices [90,94], visual problem-solving [95], generalization [31,89], and adaptive decision-making [30]. Of note, in a study on patients with hippocampal amnesia, participants were impaired in their ability to imagine new experiences [96]; in another study, individuals with selective bilateral hippocampal damage were shown to experience a reduced diversity of content during mind-wandering [97].

According to our hypothesis, during SWRs, the hippocampus is not only replaying experiences, but also weaving together concepts, memories, and hypotheses that have never been experienced together (see also [43,84,90]). In this state, novel trajectories through the mental space might be tried out by combining pieces of prior knowledge with task-relevant information



Trends in Neurosciences

Figure 3. Sharp-wave ripples may provide time windows for new combinations of ideas to be tried out. Insights may rely on the hippocampal mechanism of combining different memories and concepts with task-related activation patterns. During sharp-wave ripples, the hippocampus could support creative problem-solving by enriching task-relevant representations (orange) with combinations of previously unexplored concepts (blue). Often, these combinations lead to incoherent sequences. However, on some occasions, the sequence of knowledge pieces activates a pattern in the neocortex that 'connects the dots' and leads to insight.

(Figure 3). This process of combining various concepts and prior knowledge might lead to ideas that are incoherent and inappropriate as a solution so that they are discarded. However, on some occasions, this internal combination of knowledge pieces might generate a trajectory that ‘connects the dots’ in a way that leads to insight (Figure 3).

A key question is how the brain evaluates whether a solution was reached and how good this solution is. An intriguing possibility is that the frontal cortex sets goals by activating the apical compartments of the neocortical ensembles associated with the desired result (Figure 1A). Sequential activations of hippocampal neurons could simulate trajectories of neuronal activations until one of them matches the goal input from frontal cortices, triggering the bursting of pyramidal neurons [20,21] that might signal the discovery of a solution to the rest of the brain. Bursting is a prominent event that can coordinate learning in the neocortex [98] and would presumably also re-engage the hippocampus generating plateau potentials in CA1 cells (Figure 2C). Thus, internal sequences can be enriched by goal representations and cortically processed external data, leading to insights and quick memory formation.

Concluding remarks

Sometimes, novel solutions come as a flash of insight. We have suggested that insight corresponds to an unexpected reward found during mental navigation. We have also argued that, due to its sudden nature, insight offers specific advantages for studying the neural mechanisms of how new ideas come about. In particular, we have put forth the hypothesis that the rapid formation of concept fields might underlie the sudden emergence of insight. Furthermore, we proposed that, during SWRs, new combinations of knowledge pieces are tried out, sometimes culminating in insights. While these ideas are speculative, their elements are amenable to experimental testing (see Outstanding questions). Unraveling the neural mechanisms of insight and how novel ideas arise in the brain will hopefully provide new ways for fostering creativity in education and everyday life.

Acknowledgments

We are thankful to Kristjan-Julius Laak, Kadi Tulver, Raul Vicente, and the reviewers for their comments on the manuscript. J.A. was supported by the European Social Fund through the ‘ICT programme’ measure, the European Regional Development Fund through the Estonian Centre of Excellence in Information Technology (EXCITE), and the Estonian Research Council grant PSG728. M.E.L. was supported by the European Union’s Horizon 2020 Research and Innovation Programme (785907/HBP SGA1, SGA2, SGA3, and 670118/ERC ActiveCortex) and the German Research Foundation (LA 3442/2-1, EXC-2049 – 390688087 NeuroCure, and project number 327654276 – SFB 1315).

Declaration of interests

The authors declare no conflicting interests.

References

- Kounios, J. and Beeman, M. (2015) *The Eureka Factor: Creative Insight and the Brain*. Random House
- Weisberg, R.W. (2006) *Creativity: Understanding Innovation in Problem Solving, Science, Invention, and the Arts*. John Wiley & Sons
- Kounios, J. and Beeman, M. (2014) The cognitive neuroscience of insight. *Annu. Rev. Psychol.* 65, 71–93
- Miller, W.R. and C’de Baca, J. (2001) *Quantum Change: When Epiphanies and Sudden Insights Transform Ordinary Lives*. Guilford Press
- Wallas, G. (1926) *The Art of Thought*. Harcourt Brace
- Ohlsson, S. (1984) Restructuring revisited: II. An information processing theory of restructuring and insight. *Scand. J. Psychol.* 25, 117–129
- Ohlsson, S. (1992) Information-processing explanations of insight and related phenomena. *Adv. Psychol. Think.* 1, 1–44
- Danek, A.H. *et al.* (2014) It’s a kind of magic - what self-reports can reveal about phenomenology of insight problem-solving. *Front. Psychol.* 5, 1408
- Kizilirmak, J.M. *et al.* (2016) Generation and the subjective feeling of ‘aha!’ are independently related to learning from insight. *Psychol. Res.* 80, 1059–1074
- Danek, A.H. *et al.* (2013) Aha! experiences leave a mark: facilitated recall of insight solutions. *Psychol. Res.* 77, 659–669
- Kizilirmak, J.M. *et al.* (2016) Neural correlates of learning from induced insight: a case for reward-based episodic coding. *Front. Psychol.* 7, 1693
- Jung-Beeman, M. *et al.* (2004) Neural activity when people solve verbal problems with insight. *PLoS Biol.* 2, e97
- Shen, W. *et al.* (2018) Tracking the neurodynamics of insight: a meta-analysis of neuroimaging studies. *Biol. Psychol.* 138, 189–198

Outstanding questions

Beyond the proposed roles of the hippocampus in the emergence of insight, what is the role of the neocortex in this context? Is the neocortex better suited for specific types of insight or does it have a fundamental role in each and every insight experience?

Are the rapid mechanisms of neocortical learning similar to BTSP? Cortical neurons have plateau potentials, but their relevance is more difficult to study. Can one establish quick neocortical learning by inducing plateau potentials in layer 5 pyramidal cells?

Are there BTSP-like mechanisms in the human hippocampus?

Are cognitive insights preferentially supported by a specific brain state? There are arguments and empirical evidence for the idea discussed here that quiet wakefulness might be conducive to insight. However, direct empirical evidence linking SWRs and insight is lacking.

What is the role of the amygdala in insight? Human neuroimaging has shown that the amygdala is implicated in insight processes. Animal research could study the cellular and circuit-level effects of amygdala activation on rapid plasticity in CA1.

What are the specific mechanisms of generating novel sequences during SWRs? In particular, according to which principles are the knowledge pieces selected and combined?

What is the mechanism for evaluating whether the novel solution generated by the hippocampus is coherent? Are prefrontal areas required for evaluating the solution generated by the hippocampus? What is the cortical algorithm for assessing the importance of the hippocampal sequence?

14. Tik, M. *et al.* (2018) Ultra-high-field fMRI insights on insight: neural correlates of the Aha!-moment. *Hum. Brain Mapp.* 39, 3241–3252
15. Milivojevic, B. *et al.* (2015) Insight reconfigures hippocampal-prefrontal memories. *Curr. Biol.* 25, 821–830
16. McClelland, J.L. *et al.* (1995) Why there are complementary learning systems in the hippocampus and neocortex: insights from the successes and failures of connectionist models of learning and memory. *Psychol. Rev.* 102, 419
17. Kumaran, D. *et al.* (2016) What learning systems do intelligent agents need? Complementary learning systems theory updated. *Trends Cogn. Sci.* 20, 512–534
18. Tse, D. *et al.* (2011) Schema-dependent gene activation and memory encoding in neocortex. *Science* 333, 891–895
19. Brodt, S. *et al.* (2018) Fast track to the neocortex: a memory engram in the posterior parietal cortex. *Science* 362, 1045–1048
20. Larkum, M. (2013) A cellular mechanism for cortical associations: an organizing principle for the cerebral cortex. *Trends Neurosci.* 36, 141–151
21. Aru, J. *et al.* (2020) Cellular mechanisms of conscious processing. *Trends Cogn. Sci.* 24, 814–825
22. Battaglia, F.P. *et al.* (2011) The hippocampus: hub of brain network communication for memory. *Trends Cogn. Sci.* 15, 310–318
23. Backus, A.R. *et al.* (2016) Mnemonic convergence in the human hippocampus. *Nat. Commun.* 7, 1–9
24. O'Keefe, J. and Dostrovsky, J. (1971) The hippocampus as a spatial map: preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 34, 171–175
25. Moser, E.I. *et al.* (2008) Place cells, grid cells, and the brain's spatial representation system. *Annu. Rev. Neurosci.* 31, 69–89
26. Hafting, T. *et al.* (2005) Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 436, 801–806
27. O'Keefe, J. and Nadel, L. (1978) *The Hippocampus as a Cognitive Map*. Clarendon
28. Buzsáki, G. and Moser, E.I. (2013) Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat. Neurosci.* 16, 130–138
29. Eichenbaum, H. and Cohen, N.J. (2014) Can we reconcile the declarative memory and spatial navigation views on hippocampal function? *Neuron* 83, 764–770
30. Bellmund, J.L. *et al.* (2018) Navigating cognition: spatial codes for human thinking. *Science* 362, eaat6766
31. Behrens, T.E.J. *et al.* (2018) What is a cognitive map? Organizing knowledge for flexible behavior. *Neuron* 100, 490–509
32. MacDonald, C. *et al.* (2011) Hippocampal 'time cells' bridge the gap in memory for discontinuous events. *Neuron* 71, 737–749
33. Aronov, D. *et al.* (2017) Mapping of a non-spatial dimension by the hippocampal-entorhinal circuit. *Nature* 543, 719–722
34. Eichenbaum, H. *et al.* (1987) Cue-sampling and goal-approach correlates of hippocampal unit activity in rats performing an odor-discrimination task. *J. Neurosci.* 7, 716–732
35. Herzog, L.E. *et al.* (2019) Interaction of taste and place coding in the hippocampus. *J. Neurosci.* 39, 3057–3069
36. Nieh, E.H. *et al.* (2021) Geometry of abstract learned knowledge in the hippocampus. *Nature* 595, 80–84
37. Constantinescu, A. *et al.* (2016) Organizing conceptual knowledge in humans with a gridlike code. *Science* 352, 1464–1468
38. Bicanski, A. and Burgess, N. (2019) A computational model of visual recognition memory via grid cells. *Curr. Biol.* 29, 979–990
39. Bao, X. *et al.* (2019) Grid-like neural representations support olfactory navigation of a two-dimensional odor space. *Neuron* 102, 1066–1075
40. Park, S.A. *et al.* (2020) Map making: constructing, combining, and inferring on abstract cognitive maps. *Neuron* 107, 1226–1238
41. Park, S.A. *et al.* (2021) Inferences on a multidimensional social hierarchy use a grid-like code. *Nat. Neurosci.* 24, 1292–1301
42. Viganò, S. *et al.* (2021) Grid-like and distance codes for representing word meaning in the human brain. *NeuroImage* 232, 117876
43. Buzsáki, G. (2019) *The Brain from Inside Out*. Oxford University Press
44. Stachenfeld, K.L. *et al.* (2017) The hippocampus as a predictive map. *Nat. Neurosci.* 20, 1643–1653
45. Whittington, J.C. *et al.* (2020) The Tolman-Eichenbaum machine: unifying space and relational memory through generalization in the hippocampal formation. *Cell* 183, 1249–1263
46. Pétervári, J. *et al.* (2015) Wayfinding and restructuring in a novel city: an insight problem solving task. In *Proceedings of the 37th Annual Meeting of the Cognitive Science Society* (Noelle, D.C. *et al.*, eds), pp. 1871–1876, Cognitive Science Society
47. Rosenberg, M. *et al.* (2021) Mice in a labyrinth show rapid learning, sudden insight, and efficient exploration. *eLife* 10, e66175
48. Bittner, K. *et al.* (2015) Conjunctive input processing drives feature selectivity in hippocampal CA1 neurons. *Nat. Neurosci.* 18, 1133–1142
49. Bittner, K.C. *et al.* (2017) Behavioral time scale synaptic plasticity underlies CA1 place fields. *Science* 357, 1033–1036
50. Diamantaki, M. *et al.* (2018) Manipulating hippocampal place cell activity by single-cell stimulation in freely moving mice. *Cell Rep.* 23, 32–38
51. Zhao, X. *et al.* (2020) Membrane potential dynamics underlying context-dependent sensory responses in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 23, 881–891
52. Zhao, X. *et al.* (2022) Rapid synaptic plasticity contributes to a learned conjunctive code of position and choice-related information in the hippocampus. *Neuron* 110, 96–108
53. Priestly, J.B. *et al.* (2022) Signatures of rapid plasticity in hippocampal CA1 representations during novel experiences. *Neuron* 110, 1978–1992
54. Bilalić, M. *et al.* (2021) The temporal dynamics of insight problem solving–restructuring might not always be sudden. *Think. Reason.* 27, 1–37
55. Grienberger, C. and Magee, J. (2022) Entorhinal cortex directs learning-related changes in CA1 representations. *Nature* 611, 554–562
56. Oh, Y. *et al.* (2020) An insight-related neural reward signal. *NeuroImage* 214, 116757
57. Danek, A.H. and Wiley, J. (2020) What causes the insight memory advantage? *Cognition* 205, 104411
58. Bloss, E.B. *et al.* (2018) Single excitatory axons form clustered synapses onto CA1 pyramidal cell dendrites. *Nat. Neurosci.* 21, 353–363
59. Magee, J.C. and Grienberger, C. (2020) Synaptic plasticity forms and functions. *Annu. Rev. Neurosci.* 43, 95–117
60. Soltesz, I. and Losonczy, A. (2018) CA1 pyramidal cell diversity enabling parallel information processing in the hippocampus. *Nat. Neurosci.* 21, 484–493
61. Mizuseki, K. *et al.* (2012) Activity dynamics and behavioral correlates of CA3 and CA1 hippocampal pyramidal neurons. *Hippocampus* 22, 1659–1680
62. Knierim, J.J. *et al.* (2006) Hippocampal place cells: parallel input streams, subregional processing, and implications for episodic memory. *Hippocampus* 16, 755–764
63. Knierim, J.J. *et al.* (2014) Functional correlates of the lateral and medial entorhinal cortex: objects, path integration and local-global reference frames. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 369, 20130369
64. Basu, J. *et al.* (2016) Gating of hippocampal activity, plasticity, and memory by entorhinal cortex long-range inhibition. *Science* 351, aaa5694
65. Bilash, O.M. *et al.* (2022) Lateral entorhinal cortex inputs modulate hippocampal dendritic excitability by recruiting a local disinhibitory microcircuit. *bioRxiv* Published online January 14, 2022. <https://doi.org/10.1101/2022.01.13.476247>
66. Wang, C. *et al.* (2018) Egocentric coding of external items in the lateral entorhinal cortex. *Science* 362, 945–949
67. Kuruvilla, M.V. *et al.* (2020) Lateral entorhinal cortex lesions impair both egocentric and allocentric object–place associations. *Brain Neurosci. Adv.* 4, 1–11
68. Quiroga, R.Q. (2012) Concept cells: the building blocks of declarative memory functions. *Nat. Rev. Neurosci.* 13, 587–597
69. Seifert, C.M. *et al.* (1994) Demystification of cognitive insight: opportunistic assimilation and the prepared-mind hypothesis. In *The Nature of Insight* (Sternberg, R. and Davidson, J., eds), pp. 65–124, MIT Press

70. Shaw, S. (2022) Diversity in mathematical insight experiences in the wild: evidence of opportunistic assimilation. *Proc. Annu. Meet. Cogn. Sci. Soc.* 44, 244–250
71. Moss, J. *et al.* (2011) The effect of incidental hints when problems are suspended before, during, or after an impasse. *J. Exp. Psychol. Learn. Mem. Cogn.* 37, 140
72. Danek, A.H. *et al.* (2014) Working wonders? Investigating insight with magic tricks. *Cognition* 130, 174–185
73. George, T. and Wiley, J. (2018) Breaking past the surface: remote analogical transfer as creative insight. In *Insight: On the Origins of New Ideas* (Vallee-Tourangeau, F., ed.), pp. 143–168, Routledge
74. Gable, S.L. *et al.* (2019) When the muses strike: creative ideas of physicists and writers routinely occur during mind wandering. *Psychol. Sci.* 30, 396–404
75. Tan, T. *et al.* (2015) Mind wandering and the incubation effect in insight problem solving. *Creat. Res. J.* 27, 375–382
76. Rummel, J. *et al.* (2021) The role of attention for insight problem solving: effects of mindless and mindful incubation periods. *J. Cogn. Psychol.* 33, 757–769
77. Craig, M. *et al.* (2018) Rest on it: awake quiescence facilitates insight. *Cortex* 109, 205–214
78. Yang, T. and Wu, G. (2022) Spontaneous or deliberate: the dual influence of mind wandering on creative incubation. *J. Creat. Behav.* Published online June 19, 2022. <https://doi.org/10.1002/jocb.553>
79. Tulver, K. *et al.* (2021) Restructuring insight: an integrative review of insight in problem-solving, meditation, psychotherapy, delusions and psychedelics. *PsyArXiv* Published online November 26, 2021. <http://dx.doi.org/10.31234/osf.io/8fht9>
80. Irving, Z.C. *et al.* (2022) The shower effect: mind wandering facilitates creative incubation during moderately engaging activities. *Psychol. Aesthet. Creat. Arts* Published online September 29, 2022. <https://doi.org/10.1037/aca0000516>
81. Buzsáki, G. (2015) Hippocampal sharp wave-ripple: a cognitive biomarker for episodic memory and planning. *Hippocampus* 25, 1073–1188
82. Roumis, D.K. and Frank, L.M. (2015) Hippocampal sharp-wave ripples in waking and sleeping states. *Curr. Opin. Neurobiol.* 35, 6–12
83. Joo, H.R. and Frank, L.M. (2018) The hippocampal sharp wave-ripple in memory retrieval for immediate use and consolidation. *Nat. Rev. Neurosci.* 19, 744–757
84. O'Callaghan, C. *et al.* (2021) Neuromodulation of the mind-wandering brain state: the interaction between neuromodulatory tone, sharp wave-ripples and spontaneous thought. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 376, 20190699
85. Vaz, A.P. *et al.* (2019) Coupled ripple oscillations between the medial temporal lobe and neocortex retrieve human memory. *Science* 363, 975–978
86. Norman, Y. *et al.* (2019) Hippocampal sharp-wave ripples linked to visual episodic recollection in humans. *Science* 365, eaax1030
87. Foster, D.J. (2017) Replay comes of age. *Annu. Rev. Neurosci.* 40, 9
88. Gupta, A.S. *et al.* (2010) Hippocampal replay is not a simple function of experience. *Neuron* 65, 695–705
89. Liu, Y. *et al.* (2019) Human replay spontaneously reorganizes experience. *Cell* 178, 640–652
90. Barron, H.C. *et al.* (2020) Neuronal computation underlying inferential reasoning in humans and mice. *Cell* 183, 228–243
91. Nour, M.M. *et al.* (2021) Impaired neural replay of inferred relationships in schizophrenia. *Cell* 184, 4315–4328
92. Comrie, A.E. *et al.* (2022) Imagination as a fundamental function of the hippocampus. *Philos. Trans. R. Soc. B Biol. Sci.* 377, 20210336
93. Buckner, R.L. (2010) The role of the hippocampus in prediction and imagination. *Annu. Rev. Psychol.* 61, 27–48
94. Barron, H.C. *et al.* (2013) Online evaluation of novel choices by simultaneous representation of multiple memories. *Nat. Neurosci.* 16, 1492–1498
95. Schwartenbeck, P. *et al.* (2021) Generative replay for compositional visual understanding in the prefrontal-hippocampal circuit. *bioRxiv* Published online June 6, 2021. <https://doi.org/10.1101/2021.06.06.447249>
96. Hassabis, D. *et al.* (2007) Patients with hippocampal amnesia cannot imagine new experiences. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 104, 1726–1731
97. McCormick, C. *et al.* (2018) Mind-wandering in people with hippocampal damage. *J. Neurosci.* 38, 2745–2754
98. Payeur, A. *et al.* (2021) Burst-dependent synaptic plasticity can coordinate learning in hierarchical circuits. *Nat. Neurosci.* 24, 1010–1019
99. Doron, G. *et al.* (2020) Perirhinal input to neocortical layer 1 controls learning. *Science* 370, eaaz3136
100. Shin, J.N. *et al.* (2021) Memories off the top of your head. *Science* 374, 538–539
101. Amitai, Y. *et al.* (1993) Regenerative activity in apical dendrites of pyramidal cells in neocortex. *Cereb. Cortex* 3, 26–38
102. Larkum, M.E. and Zhu, J.J. (2002) Signaling of layer 1 and whisker-evoked Ca²⁺ and Na⁺ action potentials in distal and terminal dendrites of rat neocortical pyramidal neurons in vitro and in vivo. *J. Neurosci.* 22, 6991–7005
103. Larkum, M.E. *et al.* (1999) A new cellular mechanism for coupling inputs arriving at different cortical layers. *Nature* 398, 338–341
104. Benavides-Piccione, R. *et al.* (2020) Differential structure of hippocampal CA1 pyramidal neurons in the human and mouse. *Cereb. Cortex* 30, 730–752