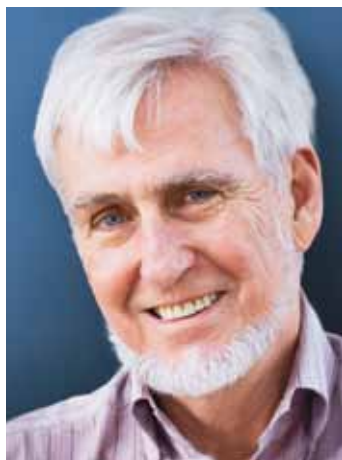


Letošnja Nobelova nagrada za fiziologijo ali medicino je bila podeljena za odkritje možganskih celic, ki omogočajo orientacijo v prostoru

Zvezdan Pirtošek



John O'Keefe (1939, New York v Združenih državah Amerike), Univerzitetni kolidž (University College, UCL) v Londonu v Veliki Britaniji.



May-Britt Moser (1963, Fosnavåg na Norveškem), Norveška univerza znanosti in tehnologije (NTNU) v Trondheimu na Norveškem.



Edvard I. Moser (1962, Ålesund na Norveškem), Norveška univerza znanosti in tehnologije (NTNU) v Trondheimu na Norveškem.

Letošnja Nobelova nagrada za medicino je bila podeljena znanstvenikom, ki so svojo ustvarjalnost posvetili starim, a nadvse zanimivim predelom možganov – hipokampusu in predelom entorinalnega korteksa – in nadvse pomembni temeljni življenjski funkciji – navigaciji po notranje izgrajenem spoznavnem zemljevidu (kognitivni mapi) prostora.

Ti predeli so se v evoluciji pojavili že zdavnaj. Hipokampus se je razvil iz dela medialnega paliuma, strukture, ki jo najdemo pri vseh vretenčarjih in je v bistvu središčni (medialni) rob bodoče možganske skorje –

rob, ki ga bomo imenovali tudi limbični sistem in ga povezovali s čustvi in spominom. Popolnoma razvita možganska skorja se sicer pojavi precej kasneje, šele pri sesalcih. Hipokampus se – za razliko od hitrega povečevanja »novejše« možganske skorje (neokorteksa) – v razvoju sesalcev ne spreminja veliko in pri primatih zavzema razmeroma precej manjši del možganske skorje kot na primer pri glodalcih. Hipokampus je sestavljen iz dveh med seboj prepletenih delov: Amonovega roga (Cornu Ammoni, CA1, CA2 in CA3) in dentatne vijuge (latinsko *gyrus dentatus*).

V hipokampusu in iz njega potekajo bogate anatomske povezave s tesno prilegajočo se entorinalno skorjo v sosednji parahipokampalni možganski vijugi. Preko nje ima hipokampus vzajemne povezave s skoraj vsemi možgani, sam pa je dobro povezan tudi z evolucijsko novimi območji, na primer prefrontalnim korteksom.

Hipokampus je prvi opisal beneški anatom Julius Caesar Aranzi (1587) in ga – zaradi podobne oblike – poimenoval po morskem konjičku (latinsko *hippocampus* iz grških besed ἵππος, *konj*, in κάμπος, *morska pošast*). V medicini je hipokampus izzval izjemno pozornost sredi prejšnjega stoletja, ko je bila – prvič in zadnjič v medicini – izvedena kirurška odstranitev obeh hipokampusov pri H. M., mlademu bolniku s težko epilepsijo. Kirurška terapija je privedla do nepričakovanega in nenavadnega zapleta: težke anterogradne in delne retrogradne izgube spomina (amnezije). Nesrečnemu mladeniču je poseg izbrisal spomine na dogodke zadnjih let, tvoriti pa ni mogel tudi novejših časovno urejenih spominov in dejstev (epizodični in semantični spomin), se je pa spominjal tako dogodkov iz otroštva kot naučenih veščin, na primer vožnje s kolesom (proceduralni, implicitni spomin). H. M. nas je torej naučil, da je spominskih sistemov v možganih več in da je hipokampus del zavedanju dostopnega spominskega sistema za dogodke in dejstva (deklarativni, eksplicitni spomin). H. M. je za časa svojega življenja postal najbolj preučevan bolnik v zgodovini medicine, hipokampus pa je postal sinonim za »središče« spomina v možganih.

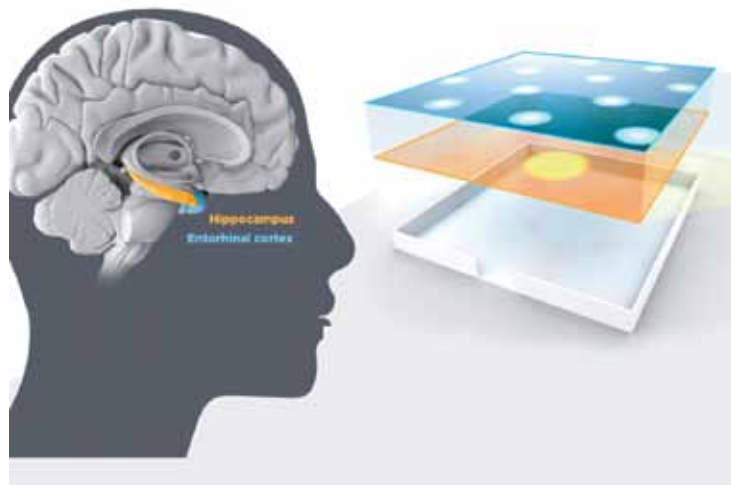
Desetletje kasneje je še eno odkritje postavilo hipokampus v nevroznanstveno žarišče: leta 1966 je Norvežan Terje Lømo prav na celicah hipokampusu zajca opisal fascinantni celični mehanizem spomina, tako imenovano dolgoročno potenciacijo (angleško *long-term potentiation*, *LTP*), ko zaradi sinhronega draženja dveh nevronov prihaja do dolgoročne okrepitev v prenosu dražljaja med tema dvema možganskima celicama.

Hipokampus in spomin sta postala pravi »vroči temi« v neurologiji in v naslednjem desetletju je angleški znanstvenik John O'Keefe opisal novo, bolj osnovno in evolucijsko še starejšo vlogo hipokampusu. O'Keefe in njegov študent Dostrovsky sta v začetku sedemdesetih let v vrsti nevrofizioloških poskusov na živalih opazovala, da so v hipokampusu celice, ki so se začele prožiti, ko je bila podgana na določenem mestu znotraj opredeljenega polja (na primer levo od tretjega ovinka). Z najvišjo frekvenco (40 Hz) so se celice začele prožiti, ko je žival dosegla središče polja. Poleg ustreznega mesta pa je celico lahko aktiviralo še marsikaj, na primer smer, v katero se je podgana namenila, ali pa cilj, ki ga je skušala doseči. O'Keefe je te celice poimenoval prostorske celice (angleško *place cells*). Zanimivo je, da vključevanje in razpored aktivnih celic ne odslikava mesta, topografije in strukture zunanjega okolja: sosednja elementa v fizičnem prostoru ne povzročita nujno proženja sosednjih možganskih prostorskih celic v hipokampusu. Kljub temu, da so korelacije med topografijo elementov zunanjega prostora in topografijo aktivnih celic hipokampalnega prostora minimalne, pa so spoznanja O'Keefeja in njegovih sodelavcev obudila že skoraj pozabljeno teorijo »spoznavnih zemljevidov«, ki jo je leta 1948 na podlagi psiholoških poskusov postavil Edward Tolman, in jo dopolnila s spoznanjem, da se eden od takih spoznavnih zemljevidov nahaja v hipokampusu: to je nevronska predstavitev topografije okolja, ki organizmu omogoča navigacijo. Na živalskih modelih je bila opisana zanimiva lastnost prostorskih celic. Če mlado podgano prestavimo v drug prostor, bo kaj hitro vzpostavila novo nevronske topografije novega okolja, spet pa jo bo povrnila v prvotno strukturo, ko jo vrnemo v prejšnji prostor. Ostarele podgane pa dejavnosti prostorskih celic pogosto niso mogle prilagoditi. A optimizem ostaja: nekatere študije na živalih in ljudeh kažejo, da antioksidanti (na primer pterostilben v

borovnicah) in fizična dejavnost izboljšujejo funkcije hipokampusa.

S Tolmanovo teorijo spoznavnih zemljevidov in O'Keefejevimi najdbami lahko razložimo eno najbolj odmevnih in širši javnosti znanih študij o vlogi hipokampusa, ki jo je leta 2000 objavil Maguire s sodelavci. Študija je pokazala, da imajo londonski taksisti (zelo dobro morajo obvladati prostorski labirint londonskih ulic) večji hipokampus od kontrolne skupine, med taksisti pa imajo večji hipokampus boljši in bolj izkušeni taksisti, tisti, ki so več let v tej službi.

Kot rečeno, ob izteku prejšnjega stoletja je mnoge znanstvenike prevzela problematika hipokampusa. Hipokampusu sta svojo raziskovalno strast zapisala tudi dva mlada doktoranda, May-Britt in Edvard Moser (drugi del strasti ju je popeljal v zakonski stan). May-Britt je preučevala predvsem anatomsko osnovo hipokampalnega učenja, Edvard pa vlogo dolgoročne potenciacije. Po opravljenem doktoratu konec leta 1995 sta odšla za nekaj mesecev k Johnu O'Keefeju. V njegovem laboratoriju sta se učila tehnike snemanja prostorskih celic v hipokampusu



Hipokampus in entorinalni korteks sta del starejšega dela možganov, kjer poleg analize prostora potekajo tudi spominski in čustveni procesi. Shematični prikaz mrežnih celic (modro) in prostorskih celic (rumeno) v entorinalnem korteksu in hipokampusu.

Vir: <http://www.neuropenews.org/wp-content/uploads/2014/10/Figure-1.jpg>.

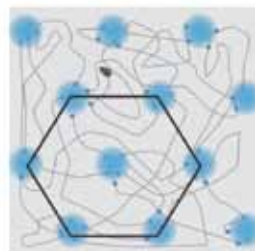
Sistem mrežnih celic predstavlja univerzalno kodo prostora, prostorske celice pa so razmetane točke, ki jo je v strukturo te natisnjene mreže vrisala individualna, specifična izkušnja.

Vir: MLA style: "The 2014 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Advanced Information". Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 20 Jan 2015. www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/advanced.html.

Prostorska celica



Mrežna celica



in kasneje bivanje v Londonu označila kot najbolj intenzivno učno izkušnjo v svojem življenju. Ko sta se avgusta leta 1996 vrnila v rodno Norveško, so obema ponudili delo na Norveški univerzi znanosti in tehnologije v Trondheimu, kjer sta svoje znanje zgradbe in delovanja živalskih možganov lahko nadgradila z uporabo najsodobnejših nevroznanstvenih metod.

Med ostalim sta se spraševala, kako sploh pride do individualne prostorske kode hipokampalnih celic in od kod izvira signal, ki te celice - kot je bilo znano že od 1971 - aktivira samo, če in ko so živali na točno določenem mestu. Ali se to navodilo zgradi v povezavah znotraj hipokampusa ali prihaja iz drugih delov možganov? Da bi odgovorila na to vprašanje, sta podganam naredila majhno lezijo v tistem predelu hipokampusa, kjer potekajo zgodnje stopnje hipokampalnega procesiranja (CA3), odzive pa sta beležila v predelu poznih stopenj (CA1). Rezultati so bili presenetljivi: prekinitvev povezav med CA3 in CA1 ni imela prav nobenega vpliva na dejavnost prostorskih celic: prostorska koda je ostala nespremenjena. To je torej pomenilo, da se prostorski dražljaj ne poraja znotraj kompleksnih struktur hipokampusa, ampak prihaja od zunaj, iz tistega prilagajočega se predela možganske skorje, ki neposredno in množično pošilja aferentne (dovodne) informacije v CA1 - torej iz entorinalne možganske skorje. Ko sta elektrode umestila v entorinalno skorjo, ju je čakalo drugo presenečenje: prisotnost celic, katerih dejavnost ni odslikavala posameznih, specifičnih mest v okolju, ampak je njihovo periodično proženje prekrivalo fizični prostor v obliki mreže mozaično se dopolnjujočih trikotnikov. Moserjeva sta celice poimenovala »mrežne celice« (angleško *grid cells*). Sistem mrežnih celic predstavlja univerzalno kodo prostora. Če te celice lahko primerjamo z mrežo, serijsko natisnjeno na papirju, so prostorske celice razmetane točke, ki jo je v strukturo te natisnjene mreže vrisala individualna, specifična izkušnja,

ki mora postati spomin (kje se obrniti, da bom prispel do hrane). Mrežne celice določajo, kako se prostorski spomin shranjuje v hipokampusu, sam proces shranjevanja, »pogovor« med mrežnimi in prostorskimi celicami, pa je moč posneti elektrofiziološko v obliki oscilacij theta.

Tako sta Moserjeva počasi izgrajevala celostni zemljevid predstavitve prostora v možganih sesalcev in ga dopolnjevala z novimi elementi. Sem sodi na primer odkritje celic, ki se prožijo le, ko je glava obrnjena v določeno smer (angleško *head direction cells*), in takih, ki se prožijo le ob robovih ali kotih fizičnega prostora (angleško *border cells*). A to sta uspela le z uporabo izpopolnjenih tehnik, ki jih je ponudilo novo tisočletje in ki omogočajo ne le pogled na večji možganski sistem (na primer hipokampus), ampak študij funkcijsko zaključenih zank znotraj teh velikih sistemov: od manipulacij s točno določenimi geni do uporabe za svetlobo občutljivih opsinov. Seveda so te celice - kot so pokazale študije na bolnikih z epilepsijo, ki so jim v diagnostične namene vstavili možganske elektrode - (pričakovano) prisotne tudi pri človeku.

Spoznanja Johna O'Keefeja in zakoncev Moser pomenijo velik korak v razumevanju osnovnih mehanizmov, po katerih delujejo možgani. Pokazali so, da hipokampus in entorinalni korteks nadaljujeta evolucijsko vlogo medialnega paliuma: predstavitev prostorskega spomina (pri nekaterih vrstah tudi epizodičnega) in izgradnjo alocentričnega spoznavnega zemljevida, ki organizmu omogoča učinkovito navigacijo v konkretnem prostoru. Tiste vrste, ki imajo izostren prostorski spomin, imajo sorazmerno večji hipokampus. A kot zdravnik se zavedam, da je njihovo delo izjemnega pomena tudi za klinično, praktično medicino in še posebej za zdravstvo 21. stoletja. Čas, ki ga živimo, je zaznamovan z vse manjšo umrljivostjo otrok in daljšo življenjsko dobo: deklica, ki se v teh trenutkih rojeva v Tokiu, ima več kot petdeset odstotkov možnosti, da bo do-

živela sto let. V razvitem svetu ne umiramo več zaradi kuge ali nalezljivih bolezni, tudi srčno-žilne bolezni, možgansko kap in tumorje vse bolj obvladujemo. »Kuga« našega časa hitro postaja demenca (izguba miselnih funkcij, zlasti spomina) in stres. Zanimivo je, da je prav delovanje hipokampusa in entorinalnega korteksa zgodaj in močno prizadeto tako pri najpogostejši demenci (Alzheimerjeva bolezen) kot tudi pri stresu. Delo letošnjih dobitnikov Nobelove nagrade nam v veliki meri pojasnjuje, zakaj: pri Alzheimerjevi bolezni bo do zgodnje izgube eksplicitnega in prostorskega spomina in do slabše orientacije prišlo zaradi poškodovanih prostorskih in mrežnih celic. Zanimivo je, da bo do popolne amnezije prišlo le, če bosta poškodovana oba, tako hipokampus kot tudi entorinalni korteks. Pri stresu – ko telo izloča ogromno steroidov – pa bo prišlo do spominskih motenj zato, ker imajo celice v hipokampusu zelo veliko steroidnih (glukokortikoidnih) receptorjev. S stresom povezani steroidi poškodujejo hipokampus zaradi vsaj treh mehanizmov: prvič, zmanjšajo vzdražnost nevronov, drugič, blokirajo nastanek novih nevronov v bližnji dentatni vijugi, in tretjič, povzročijo izgubo (atrofijo) dendritov, tistih izrastkov tako imenovanih piramidnih nevronov v predelu CA3 hipokampusa, ki so pomembni za prenos informacij. Poznavanje razvoja in delovanja celic in struktur, ki so jih tako elegantno osvetlili John O'Keefe, Edvard Moser in May-Britt Moser, je zato pomembna stopnja v razume-

vanju in zdravljenju Alzheimerjeve bolezni in stresa. Ob prejemu Nobelove nagrade je John O'Keefe (mimogrede, študiral je tudi klasično filozofijo) napovedal, da bo velik del svoje znanstvene dejavnosti in denarne podpore namenil borbi proti Alzheimerjevi bolezni.

Slovarček:

Alocentrični spoznavni zemljevid. *Od trenutne pozicije lastnega telesa neodvisni spoznavni zemljevid prostora.*

Anterogradna izguba spomina (amnezija). *Izguba spomina za dogodke, ki se zgodijo po možganski poškodbi in prebuditvi iz nezavesti.*

Dentatna vijuga (gyrus dentatus). *Zobu podoben predel možganske skorje, ki je po sestavi arhikorteks in leži v globini pod medialnim robom hipokampusa ter je del limbičnega sistema.*

Dolgoročni spomin. *Delimo ga na proceduralni in deklarativni spomin. Proceduralni spomin hrani znanje o tem, kako izvajati določene procese, od gibalnih do kognitivnih veščin (»vedeti kako«), medtem ko deklarativni spomin hrani informacije o stvarih (»vedeti kaj«). Deklarativni spomin nadalje delimo na epizodični in semantični. Epizodični spomin obsega avtobiografske informacije, ki so povezane s konkretnim časom in krajem, semantični spomin pa hrani splošno znanje o dejstvih, predmetih, dogodkih in odnosih med njimi (Sanja Šešok, 2006: Spomin – kaj to je in kako deluje? Zdravstveni vestnik, 75 (2): 101–104.)*

Entorinalni korteks. *Del možganske skorje ob hipokampusu, preko katere poteka glavni dotok kortikalnih informacij v hipokampus.*

Opsin. *Za svetlobo občutljiva beljakovina, ki je del vidnih pigmentov v mrežnici.*

Retrogradna izguba spomina (amnezija). *Izguba spomina za dogodke pred možgansko poškodbo ali boleznijo, ki je povzročila nezavest.*

Profesor Zvezdan Pirtošek je nevrolog, predstojnik Kliničnega oddelka za bolezni živčevja Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana in predstojnik Katedre za bolezni živčevja na Medicinski fakulteti v Ljubljani. Ukvarja se predvsem z nevrodegenerativnimi boleznimi (Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen) in kognitivno nevroznanostjo.

