System lokalizacji przestrzennej w mózgu – pierwszy rozszyfrowany kod neuronalny



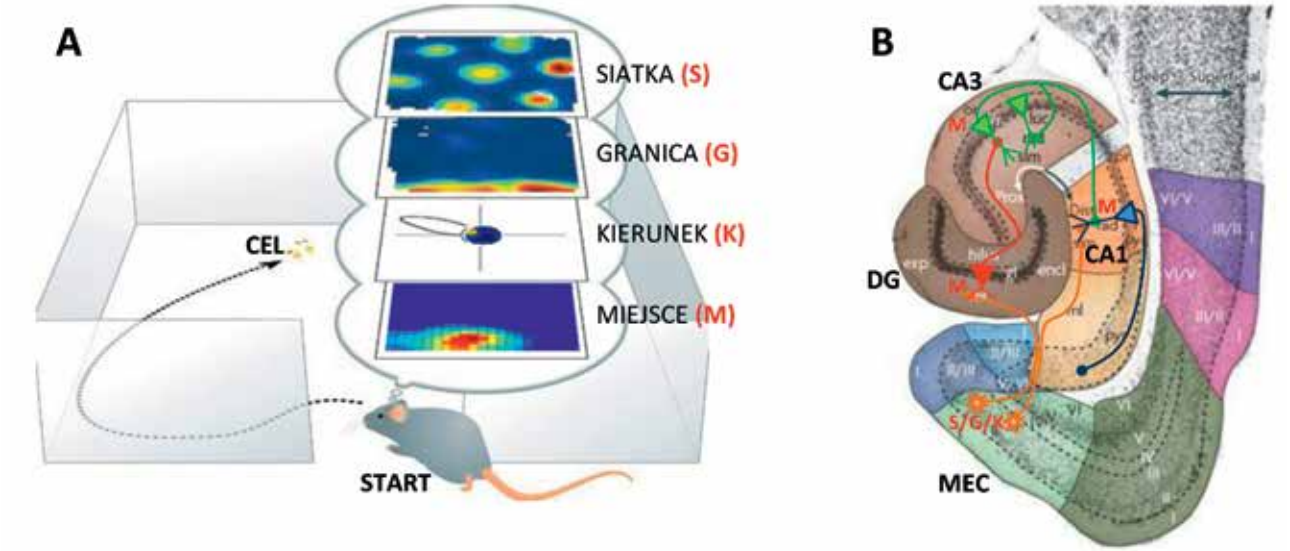
Rafał Czajkowski (Warszawa)

Zdolność do orientacji w środowisku i umiejętność przemieszczania się w nim jest bez wątpienia jedną z najważniejszych cech adaptacyjnych w świecie zwierząt. W porównaniu do organizmów osiadłych, zwierzęta poruszające się dysponują znacznie bogatszym repertuarem sposobów na zdobywanie pożywienia, znajdowanie schronienia oraz poszukiwanie partnerów do rozmnażania. W jaki jednak sposób zwierzęta odkrywają i zapamiętują nowe terytoria? Jak używają tej wiedzy dla swoich potrzeb? Aż do połowy XX wieku ogólna wiedza z zakresu neurobiologii i psychologii była niewystarczająca do podjęcia prób naukowego wyjaśnienia fenomenu pamięci przestrzennej. W 1948 roku Edward Tolman na podstawie obserwacji zachowania szczurów odnajdujących drogę w labiryncie wysunął śmiałą hipotezę, zakładającą, że w mózgu formowana jest swoista „kognitywna mapa". Byłaby to mentalna reprezentacja zewnętrznej przestrzeni, w której zapamiętywane fizyczne obiekty, koordynaty czy rozmiary oraz wzajemne relacje przestrzenne znajdują swoje odzwierciedlenie w aktywności określonych grup neuronów. Zwierzę może „przywołać" tę mapę i korzystać z niej w kreatywny sposób, na przykład wyznaczając skróty lub dodając nowe elementy. Za sprawą badań Donalda Hebba, Jerzego Konorskiego i innych pionierów współczesnej neurobiologii zdawano sobie już wtedy sprawę, że proces uczenia się jest wynikiem zmian w sile połączeń pomiędzy neuronami w mózgu. Nie było jednak wówczas możliwe ustalenie w jakiej strukturze owa mapa miałaby się znajdować, jakie cechy zewnętrznego środowiska się na nią składają, a także jak przebiega proces jej kodowania i odtwarzania w sieci neuronalnej. Na nowe tory teorię tę pchnęła obserwacja niezwykle osobliwego przypadku neurologicznego, systematycznie opisywanego przez ponad pół wieku począwszy od roku 1957. 27-letni pacjent, znany w literaturze pod inicjałami H. M.[1] poddany został operacji usunięcia części płata skroniowego, gdzie znajdowało się ognisko wyjątkowo uciążliwej epilepsji. Badaniem niezwykłego pacjenta zajęła się grupa psychiatrów i psychologów pod kierownictwem Brendy Milner. Zaobserwowano u niego niemal całkowitą niemożność formowania nowych trwałych wspomnień. Jednocześnie prostsze formy pamięci, jak uczenie proceduralne (rysowanie, posługiwanie się nowymi narzędziami, gra na instrumentach itp.) pozostały nienaruszone. Zauważono również, że drastycznie pogorszyła się jego pamięć przestrzenna. Wśród usuniętych w trakcie operacji struktur znajdował się niewielki obszar kształtem zbliżony do konika morskiego i dlatego nazwany łacińską nazwą tej ryby – Hippocampus, po polsku hipokamp. Jak sugerowały badania, to właśnie tam kodowana była owa mentalna mapa. W latach 60. XX w. w laboratorium Jamesa Rancka opracowano technikę, która umożliwiła dokładniejsze zweryfikowanie hipotezy Tolmana. Do mózgu szczura wprowadzano elektrodę zrobioną z niezwykle cienkiego izolowanego drucika wolframowego (o średnicy 10–20 mikronów), którego zakończenie znajdowało się tuż przy błonie losowo wybranego neuronu. Drucik podłączony był do wzmacniacza, a następnie do aparatury pomiarowej. Kiedy ów neuron generował potencjał czynnościowy (a więc był aktywny) jego błona ulegała depolaryzacji, a system wykrywał niewielkie zmiany napięcia. W 1967 roku, w University College w Londynie, John O'Keefe rozpoczął z użyciem tej techniki systematyczne badania nad funkcją hipokampa u swobodnie biegającego szczura. Okazało się, że niektóre z monitorowanych komórek nerwowych aktywowane były tylko i wyłącznie, gdy zwierzę znajdowało się w ściśle określonym miejscu w obrębie pola doświadczalnego. Jednoczesna rejestracja wielu komórek ukazywała obraz swoistej mozaiki, w której dla każdego fragmentu przestrzeni odwiedzanej przez szczura można było zarejestrować choć jeden aktywny neuron. Neurony te nazwano komórkami miejsca (ang. *place cells*), zaś obszary, na których każda z komórek wykazywała maksymalną aktywność – polami miejsca (ang. *place fields*). Specyficzność komórek miejsca była niezmienna

[1] Pełne nazwisko pacjenta, Henry Molaison, zostało ujawnione dopiero po jego śmierci w 2008 roku. Mózg H. M. został utrwalony i poddany sekcji. Obecnie jest przedmiotem szczegółowych analiz histologicznych mających na celu ustalenie rozmiaru uszkodzeń tkanki nerwowej.

dopóki nie zmieniało się środowisko eksperymentalne. W nowych pomieszczeniach hipokamp generował nowe, unikalne mapy. Co ważne, po powrocie system był w stanie przywołać wcześniejszy układ pól miejsca, co bez wątpienia oznaczało, iż hipokamp potrafi zapamiętywać poszczególne środowiska. Badania O'Keefa zwieńczone zostały w 1978 opublikowaniem książki „The hippocampus as a cognitive map". Współautor monografii, Lynn Nadel, był przyjacielem O'Keefa jeszcze ze studiów doktoranckich na Uniwersytecie McGill w Kanadzie. Po obronie doktoratu rozpoczął staż naukowy w Instytucie Fizjologii w Pradze, gdzie funkcjonował niezwykle prężny zespół pod kierownictwem Jana Bureša. Niestety, inwazja militarna, która zakończyła „praską wiosnę", zmusiła go do pośpiesznego opuszczenia Czech niespełna rok po rozpoczęciu badań. Znalazł schronienie właśnie w Londynie, gdzie walnie przyczynił się do powstania i rozwoju koncepcji „mapy kognitywnej". Książka O'Keefa i Nadela do dziś stanowi wzorzec kolejno przez te obszary jest w jakiś sposób przetwarzana i modyfikowana. Pierwszy z podregionów, zakręt zębaty, doczekał się analizy anatomicznej nieomal równocześnie z odkryciem komórek miejsca.

W 1971 David Marr zasugerował, że równolegle biegnące włókna nerwowe, brak połączeń bocznych i potężne synapsy mogłyby służyć do separacji (ortogonalizacji) sygnałów wejściowych i umożliwiać kodowanie dużej ilości odrębnych bodźców bez ich nakładania. Ta koncepcja znalazła potwierdzenie w późniejszych badaniach Bruce McNaughtona i Richarda Morrisa. Badacze ci znali już dobrze koncepcję mapy kognitywnej, co umożliwiło właściwą interpretację spostrzeżeń Marra. Co interesujące, w latach 90. XX w. wykazano, że w zakręcie zębatym dojrzałego mózgu ciągle generowane są nowe komórki nerwowe. Te świeżo powstałe neurony natychmiast włączają się w sieć i preferencyjnie kodują nowe wspomnienia – każde o unikalnej treści. Kolejne pole hipokampa, CA3, otrzymuje informację od zakrętu



Ryc. 1. Mapa kognitywna w mózgu szczura. **A.** Cztery typy komórek przetwarzających informację przestrzenną. Podczas gdy szczur eksploruje środowisko w poszukiwaniu pożywienia, komórki siatki (S) odmierzają przestrzeń, komórki granicy (G) informują o przeszkodach, zaś komórki kierunku głowy (K) przekazują informację o orientacji. Informacja od tych trzech rodzajów neuronów składa się na aktywność komórek miejsca (M), które precyzyjnie informują szczura o zajmowanej pozycji. Mapy termiczne pokazują rozkład aktywności poszczególnych neuronów w poszczególnych położeniach w polu eksperymentalnym (S, G, M) lub preferowany kierunek głowy na osi współrzędnych (K). **B.** Anatomia hipokampa i kory śródwęchowej szczura. Informacja od komórek siatki, kierunku i granicy (S/G/K) z kory śródwęchowej (MEC, ang. *medial entorhinal cortex*) trafia do zakrętu zębatego (DG, ang. *dentate gyrus*), gdzie generowane są komórki miejsca (M), a poszczególne ślady pamięci ulegają separacji. Zakręt zębaty przekazuje informację do pola CA3, które poprzez układ połączeń wzajemnych umożliwia rozpoznanie niekompletnego bodźca. Przetworzony sygnał trafia następnie do pola CA1, gdzie następuje jego porównanie z bezpośrednią informacją od MEC i wygenerowanie odpowiedzi behawioralnej. Szczegółowe objaśnienie znajduje się w tekście.

wizjonerskiego podejścia do nauki oraz przykład brawurowego połączenia koncepcji z zakresu filozofii i psychologii z wynikami badań podstawowych. Hipokamp natomiast na wiele lat pozostał obiektem intensywnych badań nad pamięcią przestrzenną. Pierwszą intrygującą kwestią było istnienie w tej strukturze co najmniej trzech podregionów o zupełnie odmiennej budowie. Sugerowało to, że informacja przechodząca zębatego, ale charakteryzuje się zupełnie odmienną budową. Komórki nerwowe w tej strukturze połączone są pomiędzy sobą licznymi synapsami. Stymulacja jednego neuronu wywołuje aktywność u całej grupy wzajemnie połączonych sąsiadów. Z punktu widzenia mechanizmów pamięci umożliwia to odtworzenie całego wspomnienia na podstawie jednego tylko elementu. Takie zjawisko często obserwujemy w życiu

codziennym, gdy jedna wskazówka (zapach perfum, dawno niesłyszana melodia, znajome pomieszczenie) jest w stanie przywołać całe bogate wspomnienie sprzed lat. W świecie zwierząt zjawisko to może również posiadać ogromną wartość adaptacyjną, umożliwiając właściwą reakcję na niepełny bodziec. Pole CA3 wysyła projekcje do regionu CA1. Neurony tej struktury otrzymują jednocześnie bezpośredni sygnał spoza hipokampa, dość zbliżony do tego, który trafia do zakrętu zębatego. To umożliwia hipokampowi ostateczne porównanie zawartości mapy kognitywnej z postrzeganą rzeczywistością i podjęcie działania na podstawie zgromadzonego doświadczenia (gdy zawartość mapy jest adekwatna do obserwowanej rzeczywistości) albo też utworzenie nowego wspomnienia (gdy mapa nie zawiera jeszcze przydatnych treści). Co ciekawe, ów bezpośredni sygnał docierający do CA1 jest wystarczający do wygenerowania specyficznej aktywności neuronów w tej strukturze. Po eksperymentalnym przecięciu połączenia z CA3, w CA1 dalej można wykryć komórki miejsca, aczkolwiek w tak uszkodzonym mózgu nie zachodzi uczenie przestrzenne. To oznacza, że „mentalna mapa" nie jest wcale tworzona w obrębie hipokampa i że struktura ta zajmuje się raczej przechowywaniem i obróbką informacji przestrzennej otrzymanej z zewnątrz. Skąd zatem i w jakiej formie informacja dociera do zakrętu zębatego? Naturalnym kandydatem był niewielki obszar kory mózgowej bezpośrednio przylegający do hipokampa: kora śródwęchowa. Jednak wyśledzenie szczegółowych połączeń anatomicznych między korą śródwęchową a hipokampem nie było zadaniem łatwym. Dopiero w latach 90. XX w. udało się szczegółowo opisać miejsce, z którego informacja trafia do zakrętu zębatego. Umieszczenie tam elektrod było nie lada wyzwaniem. Udało się to dopiero na początku kolejnego stulecia zespołowi kierowanemu przez małżeństwo May-Britt i Edvarda Moserów, przy współudziale specjalisty od neuroanatomii Menno Wittera. Zaobserwowany przez nich wzór aktywności neuronalnej był zdumiewający i zupełnie nieoczekiwany. W trakcie eksploracji pola doświadczalnego przez szczura monitorowany neuron na przemian „odzywał się" lub „milczał", lecz po pewnym czasie dało się zauważyć, że jego aktywność nie była przypadkowa, ale tworzyła wyspy, które układały się w niemal idealną heksagonalną siatkę, niczym plaster miodu (Ryc. 1A). Istnienie tak regularnego wzoru sugerowało, że w korze śródwęchowej funkcjonują mechanizmy neuronalne umożliwiające nieprzerwane odmierzanie przestrzeni. Wzór siatki ciągnął się praktycznie w nieskończoność, pokrywając każdy fragment powierzchni dostępny zwierzęciu. Rozpoczęto badania nad właściwościami komórek siatki (ang. *grid cells*) i szybko ustalono, że sąsiadujące komórki różnią się fazą (a więc położeniem miejsc, w których występuje szczytowa aktywność), jednak mają wspólną orientację oraz rozmiar siatki, co sugerowało istnienie jednorodnej populacji. Dokładniejsze pomiary wykazały jednak, że w korze śródwęchowej szczura występują aż cztery niezależne zbiory tych komórek (zwane modułami). Każdy z nich charakteryzuje się odmiennym rozmiarem siatki (od kilku centymetrów w populacji zlokalizowanej grzbietowo do ok. metra u komórek w części brzusznej) oraz niezależną jej orientacją. Natychmiast zorientowano się, że takie funkcjonowanie komórek siatki mogłyby nie tylko umożliwić odmierzanie przestrzeni, ale także w prosty sposób generować aktywność specyficznych komórek miejsca w hipokampie. Nakładanie periodycznych wzorów siatki o odmiennej fazie, skali i orientacji w prosty sposób prowadzić może do powstania unikalnych pól miejsca. Nieco upraszczając, mechanizm ten byłby podobny do zamka szyfrowego, w którym możliwe jest uzyskanie 10 000 kombinacji z wykorzystaniem czterech pozycji. Jak się ponadto okazało, nie tylko komórki siatki uczestniczą w tym procesie. W korze śródwęchowej odkryto jeszcze dwa inne typy neuronów o aktywności modulowanej przez bodźce przestrzenne. Pierwszy z nich to zarejestrowane w 2008 roku przez Moserów komórki granicy (ang. *border cells* lub *boundary cells*). Reagują one na zbliżenie się do fizycznej granicy dzielącej środowisko. Drugi typ to działające niczym kompas komórki kierunku głowy (ang. *head direction cells*), odkryte dużo wcześniej, bo już w 1985 przez pioniera przyżyciowej elektrofizjologii Rancka i jego ucznia Jeffreya Taube. Wszystkie trzy typy neuronów znajdują się w tym samym obszarze kory śródwęchowej, często rejestrowane są też komórki o właściwościach mieszanych. Wszystkie też wysyłają swe aksony do hipokampa (Ryc. 1B). To właśnie ich wypadkowa aktywność generuje specyficzność komórek miejsca w tej strukturze. Hipokamp wraz z korą śródwęchową stanowią zatem centralną część systemu lokalizacji przestrzennej i nawigacji, nazywanego czasem „GPS w mózgu". Rozszyfrowanie kodu neuronalnego, którym się ów system posługuje z pewnością należy do największych odkryć ostatnich 50 lat.

Mózgi ssaków mają bardzo zbliżoną ogólną budowę, dlatego można było z dużym prawdopodobieństwem założyć, iż opisane powyżej mechanizmy są bardzo podobne dla całej gromady. Niemniej jednak mózg człowieka stanowi niewątpliwy ewenement w świecie zwierząt. Wspomniany już pacjent H. M. po usunięciu hipokampa cierpiał nie tylko na problemy

z pamięcią przestrzenną. O wiele bardziej dolegliwa była niemożność przywołania zdarzeń z kilku lat poprzedzających operację, a także niezdolność do formowania nowych wspomnień. Dotyczyło to przede wszystkim pamięci epizodycznej, a więc tych wspomnień, które w sposób najbardziej jaskrawy stanowią o unikalności jednostki ludzkiej. Wydaje się zatem, że nasz hipokamp nie ogranicza się tylko do kodowania geometrycznych parametrów przestrzeni, ale dodaje do nich szereg innych atrybutów, związanych ze stanami emocjonalnymi, skomplikowanymi relacjami socjalnymi, otaczającymi nas wytworami kultury i sztuki oraz produktami techniki. Wszystkie te aspekty składają się na pamięć epizodyczną człowieka, z pewnością o wiele bogatszą niż obserwowana u zwierząt doświadczalnych. Czy zatem ludzki hipokamp funkcjonuje podobnie do szczurzego? Odpowiedź na to pytanie wydawała się niezwykle skomplikowana. Eksperymentalne umieszczenie drucika wolframowego w ludzkim mózgu jest techniką wielce inwazyjną i niebezpieczną. Jednak istnieje grupa pacjentów, którym procedura ta może uratować życie. To współcześni odpowiednicy H. M., a więc chorzy na padaczkę, u których ognisko choroby znajduje się w płacie skroniowym. Dziś przed podjęciem decyzji o operacji precyzyjnie lokalizuje się aktywność epileptyczną, aby jak najbardziej zminimalizować obszar przeznaczony do usunięcia. Osiąga się to poprzez implantację elektrod, które w okresie poprzedzającym operację monitorują niepożądane sygnały z hipokampa oraz przylegających obszarów korowych. Jednak przy odrobinie inwencji, wykorzystując technikę wirtualnej rzeczywistości, można w łóżku szpitalnym przeprowadzić eksperyment odwołujący się do pionierskich doświadczeń Johna O'Keefe. Doświadczenia takie rutynowo wykonuje się na Wydziale Neurochirurgii Uniwersytetu Kalifornijskiego w Los Angeles, pod kierownictwem Itzhaka Frieda. Poruszający się w wirtualnym mieście pacjenci nie doświadczają tylu bodźców zmysłowych, co normalni przechodnie w prawdziwej rzeczywistości, ale symulacja jest wystarczająco realistyczna, aby zarejestrować zarówno aktywność komórek miejsca jak i komórek siatki, dokładnie tak, jak w modelu szczurzym. Potwierdziła się zatem hipoteza, że odkryte przez O'Keefe i Moserów mechanizmy są uniwersalne w świecie ssaków.

Ubiegłoroczną nagrodę Nobla trudno jest określić jako ściśle „medyczną". Obecny stan wiedzy nie otwiera dziś zbyt wielu dróg do praktycznego wykorzystania wiedzy na temat kodowania informacji przestrzennej w mózgu. Czy oznacza to, że nagroda przyznana została na wyrost? Z całą pewnością tak nie jest. Podstawowa wiedza na temat funkcjonowania ludzkiego mózgu będzie odgrywała coraz większą rolę w psychiatrii, psychologii i neurologii. Dziś wiemy na pewno, że hipokamp oraz kora śródwęchowa odgrywają centralną rolę w kodowaniu, indeksowaniu, przetwarzaniu i odtwarzaniu form pamięci, które są kluczowe dla funkcjonowania człowieka na wielu płaszczyznach. Pod względem funkcjonalnym system ten musi być zatem niezwykle sprawny i niezawodny, pomimo tego, że niemal cały czas operuje na granicy swej wydolności. Niestety, właśnie dlatego w wielu stanach patologicznych to właśnie hipokamp i jego okolice są pierwszymi ofiarami. Oprócz wspomnianej już epilepsji, której ognisko niezwykle często znajduje się w płacie skroniowym, również choroba Alzheimera boleśnie dotyka obszar kory śródwęchowej i hipokampa. Jednym z najwcześniej dostrzeganych i najbardziej dolegliwych objawów klinicznych tego schorzenia jest utrata zdolności do orientacji w terenie, która ma miejsce najprawdopodobniej na skutek utraty znacznego odsetka neuronów w korze śródwęchowej. Ostatnie fazy tej choroby to niemal całkowita utrata wspomnień oraz dezintegracja tożsamości będąca efektem postępującej degeneracji hipokampa. Najnowsze badania sugerują również, że także w patologii schizofrenii oraz autyzmu można wykryć nieprawidłowości w funkcjonowaniu hipokampa. W mysim modelu autyzmu zaobserwowano, że neurony zakrętu zębatego mają uboższe i mniej rozwinięte drzewka dendrytyczne (czyli struktury odpowiedzialne za odbieranie informacji z kory śródwęchowej). To potencjalnie oznaczałoby zmniejszoną zdolność do kodowania skomplikowanego, wieloelementowego obrazu świata zewnętrznego u osób dotkniętych tym zaburzeniem. Z kolei w schizofrenii nieprawidłowo wydaje się funkcjonować system „odkodowywania" pamięci oparty na interakcji pomiędzy zakrętem zębatym a polem CA3 (opisany w jednym z poprzednich paragrafów). Nadmierna aktywacja neuronów w CA3 sprzyja odtwarzaniu fałszywych, nieistniejących wspomnień, które wydają się realne, pomimo tego, iż nie pasują do postrzeganej rzeczywistości. W ten sposób mogłyby powstawać urojenia i halucynacje, charakterystyczne dla tego schorzenia. Jak zatem widać z powyższych przykładów, każda, niewielka nawet zmiana w funkcjonowaniu hipokampa ma przełożenie na zdrowie psychiczne i zdolności kognitywne. Dlatego właśnie gruntowne poznanie tego regionu mózgu wydaje się być najlepszą drogą do przyszłych terapii i interwencji, zaś przed badaczami stoi jeszcze wiele niezwykłych wyzwań.

Dr Rafał Czajkowski, Pracownia Modeli Zwierzęcych, Centrum Neurobiologii, Instytut Biologii Doświadczalnej PAN, Warszawa. E-mail: r.czajkowski@nencki.gov.pl.