

NEVROBIOLOŠKE OSNOVE SPOMINA

Marko Živin in Peter Pregelj***

POVZETEK

Spomin je intimno povezan z učenjem. Učenje je pridobivanje znanja o svetu, ki nas obdaja. Spomin pa nam omogoča priklic in izražanje naučenega znanja, veščin in podoživljanje osebnih izkušenj. Učenje in spomin nenehno spreminjata naše vedenje, prek vedenja pa okolje, v katerem delujemo. Učenje in spomin določata našo osebnost, saj smo v glavnem to, kar znamo in česar se spomnimo. Preučevanje spomina je področje na stičišču kognitivnih znanosti, nevrofiziologije in molekularne biologije. Danes že poznamo nekatere molekularne mehanizme, ki bi lahko bili podlaga za kratkotrajni in dolgotrajni spomin na celični in na sistemski ravni. Vse večje poznavanje mehanizmov delovanja spomina nam daje upanje, da bomo lahko v prihodnosti bolj učinkovito zdravili motnje spomina pri različnih vrstah demence.

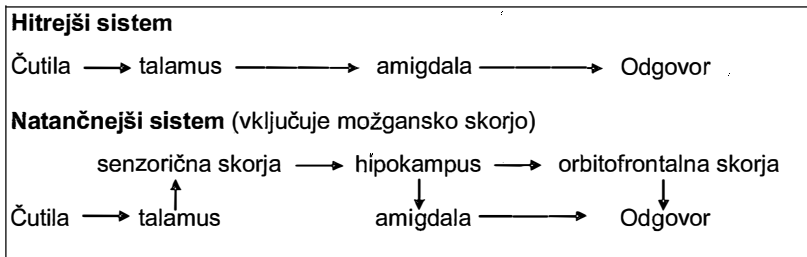
UVOD

Pogledi na spomin in spominske procese so različni. V prispevku bomo z nevrobiološkega vidika poskušali osvetliti nekaj molekularnih, celičnih in sistemskih mehanizmov, ki so udeleženi pri teh procesih. Spomin nam omogoča ohranjati z učenjem pridobljeno znanje o svetu, ki nas obdaja. Spomin so procesi, ki to znanje zakodirajo, utrdijo, shranijo in prikličejo. Seveda pa je spomin pomemben tudi pri odgovoru posameznika na dražljaje iz okolja. Zaželeno je, da posameznik na dražljaje iz okolja odgovori hitro in natančno.

Izgleda, da hiter odgovor omogočajo posamezna področja v osrednjem živčnem sistemu, v primeru potrebe po natančnem odgovoru pa se aktivirajo dodatna področja, ki vključujejo tudi možgansko skorjo. Oba sistema odgovorov na dražljaje iz okolja vključujeta področja, ki jih povezujemo z različnimi vrstami spomina (Slika 1).

* Doc. Dr. Marko Živin, dr.med., Inštitut za patološko fiziologijo, Zaloška 4, 1000 Ljubljana. E-naslov: zivin@mf.uni-lj.si

** Asist. dr. Peter Pregelj, dr.med., Psihiatrična klinika, Studenec 48, 1260 Ljubljana-Polje. E-naslov: pregelj5r@yahoo.com



Slika 1. Odgovor organizma na dražljaje iz okolja in področja, ki jih povezujemo z različnimi vrstami spomina.

Učenje in spomin sta podlaga za posameznikovo individualnost, saj je interakcija med geni, ki posameznika določajo ter okoljem v katerem se le – ta nahaja, neponovljiva.

PREUČEVANJE UČENJA IN SPOMINA NA ŽIVALSKIH MODELIH

Genetski, nevrofiziološki in nevrokemični mehanizmi, ki so podlaga za učenje in spomin, so pri teh dveh mentalnih dejavnostih bolj raziskani kot mehanizmi, ki so podlaga za mišljenje, jezik ali zavest. To je v veliki meri posledica raziskav na relativno preprostih živalskih modelih. Tako danes za nekatere zamisli o delovanju spomina, ki sicer izhajajo iz kognitivne psihologije, najdemo vzporednice na celični in molekularni ravni. Že na tej ravni se na primer ločijo mehanizmi, ki omogočajo kratkotrajni oziroma dolgotrajni spomin. Ker so z uporabo inhibitorjev sinteze proteinov preprečili nastanek dolgotrajnega, ne pa tudi kratkotrajnega spomina, so sklepali, da je za nastanek dolgotrajnega spomina (konsolidacija spomina) potrebna sinteza novih proteinov, pri nastanku kratkotrajnega spomina pa je potrebna sprememba delovanja proteinov, ki so med učenjem že prisotni.

Na molekularni ravni znamo razložiti tudi zmanjšano odzivanje na neškodljive dražljaje (habitucijo) oz. povečano odzivanje na škodljive dražljaje (senzitizacijo) ter učenje s pogojevanjem. Učenje s pogojevanjem je nazorno opisal fiziolog Ivan Pavlov. Če nevtralnemu dražljaju (pogojni dražljaj – zvonjenje zvonca), neposredno sledi naravni dražljaj, ki izzove fiziološki odgovor (brezpogojni dražljaj – hrana, ki pri lačnem psu sproži slinjenje), bo po večkratni ponovitvi sosledja pogojni dražljaj-brezpogojni dražljaj, pogojni dražljaj sam sprožil fiziološki odgovor (zvonjenju sledi slinjenje, čeprav psu ne damo hrane). Teoretske osnove pri iskanju nevrobioloških vzporednic za omenjene pojave je podal psiholog Donald Hebb. Ena od njegovih hipotez je bila, da se sinaptični prenos med presinaptičnim in postsinaptičnim nevronom okrepi, kadar sta oba vzdražena hkrati. Kadar akson nevrona A večkratno draži neuron B, to privede do takšnih sprememb v enem ali v obeh nevronih, da postane draženje prek nevrona A bolj učinkovito od draženja prek drugih nevronov, ki sestavljajo sinapse z nevronom B.

VRSTE SPOMINA

Delitev spomina na posamezne vrste je nekoliko umetna, saj se različne oblike lahko prepletajo ali med seboj pretvarjajo. Vseeno pa taka delitev omogoča razumevanje vloge posameznih predelov osrednjega živčnega sistema pri tvorbi spomina kot tudi razumevanje motenj, ki ta področja prizadenejo. Po trajanju ločimo kratkotrajni in dolgotrajni spomin. Eksplicitni (deklarativni) spomin je tisti, ki se ga zavedamo in ga lahko izrazimo z besedami. Človek se lahko spomni dejstev naučenih iz knjig (semantični spomin), ali opiše dogodke iz svojega življenja (epizodični spomin). Deklarativni spomin je fleksibilen, saj omogoča povezovanje posameznih dejstev in/ali dogodkov. Kadar pa se spomin izrazi nezavedno, pravimo, da je impliciten (nedeklarativen). Je tog in bolj neposredno vezan na dražljaje, ki ga izzovejo. Obstoj implicitnega spomina nam kaže olajšano odzivanje ob ponovnem stiku z dražljajem (facilitacija, angl. priming). Lahko se na primer spomnimo besede le, če nam kdo pomaga z začetnimi črkami. Prav tako je zavestni napor odsoten pri veččinah in navadah (motorični spomin, proceduralni spomin). Pri klasičnem in operantnem učenju s pogojevanjem nastanejo preproste oblike asociativnega spomina. Še bolj preproste so neasociativne oblike spomina, kot sta habituacija ali senzitivacija. Zavesten napor pri priklicu spomina je pogosto prisoten na začetku učenja, kasneje pa izgine. Po drugi strani pa lahko nezavedne oblike spomina uporabljamo povsem zavestno.

PODROČJA V OSREDNJEM ŽIVČNEM SISTEMU IN SPOMIN

Možganski predeli, ki sodelujejo pri nastanku, shranitvi in priklicu različnih vrst spomina, so pri človeku le deloma poznani. Oprelitev vrst spomina in vloge posameznih možganskih predelov so sprva omogočile raziskave pri bolnikih z možganskimi poškodbami. V učbenikih pogosto naletimo na ilustrativen primer bolnika H.M., ki so mu pri zdravljenju epilepsije na obeh straneh možganov operativno odstranili temporalni reženi s hipokampusom vred. Bolnik je imel hude spominske motnje (amnezija), pri čemer je imel prizadet predvsem deklarativni spomin, ohranjen pa je imel spomin za neposredno dogajanje (delovni spomin), vendar le do preusmeritve pozornosti. Po drugi strani pa je imel dobro ohranjen spomin za dogodke, ki so se zgodili davno pred operacijo.

Lokalizacijo posameznih spominskih funkcij so kasneje raziskovali tudi na poskusnih živalih; npr. z eksperimentalnimi možganskimi okvarami ali prek lokalizacije izražanja genov, ki so se med učenjem aktivirali. Nekatere tehnike, ki omogočajo raziskave lokalizacije spomina, je mogoče uporabiti tudi pri ljudeh, ki so pri polni zavesti, kot je to pri električni stimulaciji možganskih predelov med operativnim zdravljenjem epilepsije ali pri uporabi neinvazivnih tehnik, kot sta funkcijsko slikanje možganov z magnetno resonanco oz. s pozitronsko emisijsko tomografijo.

Na podlagi zgoraj opisanih metod so posamezne vrste spomina povezali s posameznimi področji v osrednjem živčnem sistemu (Tabela 1).

Tabela 1. Vrste spomina in odgovarjajoče področje osrednjega živčnega sistema.

Vrsta spomina	Področje osrednjega živčnega sistema
Deklarativni spomin	Medialni temporalni reženj
Facilitacija (priming)	Neokorteks
Klasično in operantno pogojevanje ter proceduralni spomin	Bazalni gangliji
Emocionalni spomin	Amigdala
Motorični spomin	Mali možgani
Senzitizacija in habituacija	Primarne senzorične poti
Refleksni odgovori skeletne miškulature	Mali možgani in hrbtenjača

Kot že omenjeno, se posamezne vrste spomina med sabo prepletajo, kar je verjetno posledica funkcionalnih povezav med omenjenimi področji v osrednjem živčnem sistemu. Nekateri zato menijo, da so posamezne vrste spomina izraz delovanja celotnega osrednjega živčnega sistema in ne le posameznih delov.

HIPOKAMPUS V PROCESU UČENJA IN SPOMINA

Največ raziskav učenja in spomina pri sesalcih je bilo narejenih na modelih, pri katerih so preučevali vlogo hipokampusa. Zato sta anatomsko in nevrokemična sestava hipokampusa že dobro raziskani. Tok živčnih dražljajev skozi hipokampus poteka kot enosmerna zanka: iz asociacijskih področij možganske skorje vzporedno prek parahipokampalne in peririnalne skorje v entorinalno skorjo, od tu pa po perforantni poti v dentatni girus hipokampusa. Zrnasti nevroni dentatnega girusa so z mahastimi vlakni povezani s piramidnimi nevroni v področju CA3, ti pa so s Schaffer-jevimi kolateralami povezani s piramidnimi nevroni v področju CA1. Eferentne povezave iz hipokampusa potekajo prek subikuluma v entorinalno skorjo, od tu pa vzporedno prek parahipokampalne in peririnalne skorje nazaj v asociacijska področja možganske skorje.

Nekateri molekularni mehanizmi, ki imajo za posledico spremembe učinkovitosti sinaptičnega prevajanja dražljajev v hipokampusu med učenjem, so na celični ravni zelo podobni mehanizmom facilitacije sinaptičnega prenosa, ki so jih opisali pri drugih živalskih vrstah. Neaktivnost sinaps ima za posledico habituacijo sinaptičnega prenosa (ang. long term depression, LTD), aktivnost pa senzitizacijo sinaptičnega prenosa (ang. long term potentiation, LTP). Opisali so tako neasociacijske oblike LTP sinaps med mahastimi vlakni zrnastih celic in piramidnimi nevroni v CA3, kot asociacijske oblike LTP, pri katerih so udeleženi receptorji NMDA LTP sinaps med Schaffer-jevimi kolateralami piramidnih nevronov CA3 in dendriti piramidnih nevronov v CA1. Analogije so še

posebno očitne pri mehanizmih, ki omogočajo nastanek in konsolidacijo LTP, saj tudi v tem primeru nastopata signalna pot, katere sekundarni prenašalec je cAMP, ki prek fosforilacije sinaptičnih proteinov omogoča kratkotrajno ojačitev sinaptične prevodnosti (ang. early LTP) in molekularno stikalo CREB (ang. cAMP regulatory element binding protein), ki prek indukcije prepisovanja genov omogoča dalj časa trajajočo (24 ur) ojačitev sinaptične prevodnosti (ang. late LTP). V zadnjem času omenjajo tudi pomen lokalnega, od nevrnske aktivnosti odvisnega prevajanja mRNK v presinaptičnih nevrnih in postsinaptičnih dendritih. Lokalna indukcija sinteze proteinov bi lahko bila pomembna tako pri retrogradni signalizaciji v jedro, kot pri lokalnem ojačevanju sproščanja živčnih prenašalcev.

Vlogo receptorjev NMDA za nastanek asociacijskega LTP so na primer preučevali pri odraslih transgenih miškah, kjer so z dodajanjem doksiciklina v hrano akutno preprečili izražanje receptorjev NMDA v področju CA1 hipokampusa. Po selektivni preprečitvi izražanja receptorjev NMDA v področju CA1 hipokampusa so transgene živali imele težave pri prostorskem spominu.

Hipokampus oživčujejo holinergični septohipokampalni nevroni, ki v njem vzdržujejo holinergični tonus. Degenerativna okvara teh nevronov, značilna tudi za Alzheimerjevo bolezen (AB), zniža holinergični tonus v hipokampusu, kar privede do motnje prostorskega spomina pri živalih. Tako so živali, ki smo jim z injiciranjem zaviralca muskarinskih acetilholinskih receptorjev skopolamina znižali holinergični tonus, imele okvarjen prostorski spomin. Spomin se je popravil, če smo poleg skopolamina injicirali še reverzibilne zaviralce encima acetilholinesteraze (AChE). Zaviralci AChE s preprečevanjem razgradnje acetilholina dvigujejo holinergični tonus, zato se zaviralci AChE uporabljajo za zdravljenje spominskih motenj pri AB.

Eno od hipotez o vlogi hipokampusa pri konsolidaciji spomina so razvili na podlagi simulacij z nevrnskimi mrežami. Znano je, da na celični ravni konsolidacija LTP poteče že v 24 urah, okvara hipokampusa pa lahko onemogoči nastanek dolgotrajnega spomina še nekaj tednov po učenju. Zato so sklepali, da je vloga hipokampusa v tem, da posamezne spominske zapise najprej zakodira. Menijo, da hipokampus spominski zapis najprej utrdi, nato pa ga posreduje možganski skorji. Utrjevanje spominskih zapisov morda poteka med spanjem, ko naključni dražljaji, ki jih spontano ustvari možganska skorja, obudijo posamezne spominske zapise v hipokampusu in jih s tem okrepijo. Ko se spominski zapis trajno zakodira v možganski skorji, je naloga hipokampusa opravljena.

Ker ima hipokampus le prehodno vlogo pri utrjevanju spominskih zapisov, je umestno vprašanje, kaj se z zapisi dogaja v hipokampusu potem, ko se zakodirajo v možganski skorji. Nekateri raziskovalci usodo spominskih zapisov v hipokampusu razlagajo s fenomenom obnavljanja zrnastih nevronov v dentatnem girusu. Ti nevroni so vstopni nevroni v hipokampus, zato bi njihovo obnavljanje lahko povzročilo razgradnjo starih spominskih zapisov ter napravilo prostor za nove.

ZAKLJUČEK

Hitri napredek nevrobioloških raziskav na področju spomina nam daje upanje, da bomo lahko v prihodnosti bolj učinkovito zdravili motnje spomina pri različnih vrstah demence in preprečevali nekatere motnje, ki so morda posledica učenja neprilagojenih vedenjskih vzorcev.

LITERATURA

1. Beggs JM, Brown TH, Byrne JH, Crow T, LeDoux JE, LeBar K, Thompson RF. Learning and memory: Basic mechanisms. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, editors. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic press; 1999. p. 1411-1454.
2. Eichenbaum HB, Cahill LF, Gluck MA, Hasselmo ME, Keil FC, Martin AJ, McGaugh JL, Murre J, Myers C, Petrides M, Roozendaal B, Schacter DL, Simons DJ, Smith WC, Williams CL. Learning and memory: System analysis. In: Zigmond MJ, Bloom FE, Landis SC, Roberts JL, Squire LR, editors. *Fundamental neuroscience*. San Diego: Academic press; 1999. p. 1411-1454.
3. Kandel ER, Kupfermann I, Iversen S: Learning and memory. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health professions division; 2000. p. 1227-1246.
4. Kandel ER: Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM, editors. *Principles of neural science*. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health professions division; 2000. p. 1227-1246.