

2014 års Nobelpris i fysiologi eller medicin

Nobelpristagarna har utforskat hjärnans inre GPS



HANS FORSSBERG, professor, överläkare, institutionen för kvinnors och barns hälsa, Astrid Lindgrens barnsjukhus; adjungerad ledamot
Hans.Forssberg@ki.se



OLE KIEHN, professor, institutionen för neurovetenskap; ledamot Ole.Kiehn@ki.se
båda Karolinska institutet och Karolinska institutets Nobelkommitté, Stockholm

Förmågan att orientera i omgivningen, dvs hitta vägen till kända ställen och hem igen, är basala förmågor med stort överlevnadsvärde för både djur och människor. Lokalsinnet gör det möjligt att bestämma var vi är. När vi ska ta oss till en plats använder vi en »mental karta« över omgivningen för att hitta fram.

Förmågan att navigera har engagerat filosofer och forskare under flera århundraden. Den tyska filosofen Immanuel Kant hävdade i slutet av 1700-talet att vissa förmågor, däribland rumsuppfattning och lokalsinne, var medfödda och inte beroende av erfarenhet för att utvecklas.

När den experimentella psykologin utvecklades på 1900-talet blev det möjligt att studera beteenden på ett nytt sätt. Den amerikanska psykologen Edward Tolman undersökte hur råttor letade sig fram i en labyrint. Han kom till slutsatsen att de använder sig av en »inre kognitiv karta« för att hitta rätt.

John O'Keefe hittar platsceller

John O'Keefe var fascinerad av hur hjärnan styrde beteenden och började på 1960-talet att registrera aktivitet i hjärnan med en nyutvecklad metod som gjorde det möjligt att registrera signaler från enskilda nervceller när djuren rörde sig fritt. När han registrerade från celler i hippocampus upptäckte han något helt oväntat. En typ av celler aktiverades varje gång som råttan passerade en viss plats, men inte annars. Han kallade dessa celler för »place cells« (platsceller).

Genom försök kunde O'Keefe visa att dessa cellers aktiveringsmönster inte uppstod genom en enkel sensorisk stimulering, utan att de representerade en komplex gestalt av rummet. Olika platsceller aktiverades vid olika platser, och en kombination av aktivitet i flera platsceller byggde en inre karta som representerade ett speciellt område.

Han visade att hippocampus innehåller ett flertal kartor över ett stort antal miljöer. Ett specifikt område representerades alltså av en specifik serie av platsceller, medan andra kombinationer representerade andra områden. Han kunde senare visa att kombinationerna av platscellsaktivitet för speciella områden kunde sparas och att platscellerna därmed kunde ha en minnesfunktion.

Paret Moser registrerar rutnätsceller

O'Keefes upptäckt väckte stor uppmärksamhet och initierade intensiv forskningsaktivitet, där forskarna försökte förstå hur platscellerna fick information som gjorde det möjligt att representera och spara olika omgivningar.

Trettio år senare registrerade May-Britt och Edvard Moser från nervceller i mediala entorinala cortex, ett område som ligger intill hippocampus och som sänder nervbanor till det område där platscellerna finns. När de registrerade från vissa celler gjorde de ett överraskande fynd. En typ av celler aktiverades när råttan passerade en viss position, men den aktiverades också när råttan passerade andra positioner.

När de satte samman alla positioner där cellen var aktiv fann de att cellen aktiverades i ett geometriskt sexkantigt rutnät. De kallade därför cellerna för »grid cells« (rutnätsceller). Rutnätet i varje cell hade sin speciella skala, fas och orientering. Cellerna var organiserade i funktionella moduler, där mellanrummet i rutnätet varierade från några få centimeter till meter, vilket innebar att de kunde täcka ett spektrum från små till stora rum.

Moduler med små avstånd fanns i de posteriora delarna av entorinala cortex,

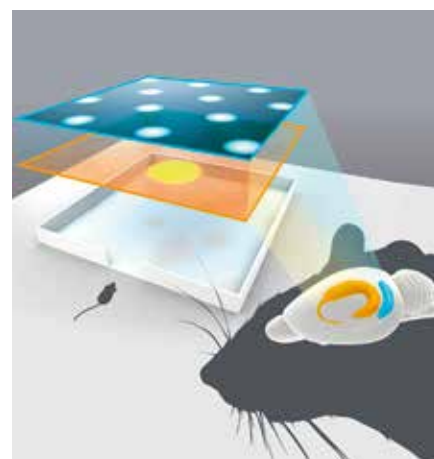


Illustration: Mattias Karién

Figur 1. Bilden visar hur rutnätsceller i entorinala cortex bildar ett koordinatsystem och platsceller i hippocampus markerar positioner och hur dessa två mentala kartor tillsammans gör det möjligt att känna igen omgivningen och hitta rätt.

medan skalan ökade i de ventrala delarna. Skalan ökade från modul till modul med en faktor 1,42, vilket motsvaras av kvadratroten ur 2. Hjärnan verkade ha en inbyggd kapacitet att konstruera geometriska serier och att använda skalafaktorn 1,42 som en matematisk konstant.

Entorinala-hippokampala nätverket

May-Britt och Edvard Moser visade senare att rutnätscellerna är inbäddade i ett nätverk av nervceller i mediala entorinala cortex som också innehåller »head direction cells« (huvudriktningsceller) och »border cells« (gränsceller). Huvudriktningscellerna fungerar som

SAMMANFATTAT

Årets Nobelpris i fysiologi eller medicin tilldelas John O'Keefe samt May-Britt Moser och Edvard Moser för deras upptäckter av hjärnceller som möjliggör rumsuppfattning och navigering.

O'Keefe upptäckte platsceller i hippocampus som signalerar position i omgivningen och som gör det möjligt att lagra rumsliga minnen.

May-Britt och Edvard Moser upptäckte rutnätsceller i mediala entorinala cortex som förser hjärnan med ett internt koordinatsystem som kan användas för positionering och navigering.

en inre kompass och aktiveras enbart när huvudet riktas åt ett visst håll. Dessa celler beskrevs först av en amerikansk forskare, James Ranck, i mitten av 1980-talet i en annan struktur av hjärnan. Gränsceller aktiveras när djuret kommer nära en vägg som har en viss riktning. De hade predicerats av O'Keefe och hans medarbetare baserat på matematisk modellering av hur platscellerna aktiverades, men det var Mosers som upptäckte båda dessa celltyper i mediala entorinala kortex och som visade att de projicerade till platsceller i hippocampus.

De kunde också visa att flera celler hade aktiveringsmönster som var en kombination av huvudriktnings-, gräns- och rutnätsceller, och att alla dessa celltyper gemensamt skapade aktiveringsmönstret i platscellerna.

Förekomsten av platsceller i hippocampus och samlokaliseringen av rutnätsceller, huvudriktningsceller och gränsceller i mediala entorinala kortex tyder på att hjärnan har två »kartor«. Den ena kartan (cellerna i entorinala kortex) uttrycker ett metriskt koordinatsystem som kan användas generellt i alla omgivningar, medan den andra kartan, som representeras av platscellerna i hippocampus, är specifikt bunden till en viss omgivning (Figur 1).

Plats- och rutnätsceller hos människa
Upptäckten av rutnäts- och platsceller gjordes på råttor, men liknande typer av celler har identifierats i andra djurarter inklusive fladdermöss och människa.

Förra året rapporterades försök på patienter med epilepsi som preoperativt undersöktes med elektrofysiologisk registrering från enskilda nervceller. De fick genomföra försök i »virtual reality« på en dator, där uppgiften var att navigera och finna objekt i ett landskap. Nervceller med rutnätsliknande aktiveringsmönster kunde identifieras i entorinala kortex. De specialiserade cellerna har sålunda utvecklats tidigt under evolutionen och sedan konserverats under utvecklingen fram till människa,

vilket visar hur viktigt och funktionellt detta system är.

Koppling till episodiskt minne

Sedan tidigare har det varit känt att hippocampus och entorinala kortex har stor betydelse för vårt minne. Sedan 1950-talet har Brenda Milner, en forskare i Montreal, publicerat en serie av forskningsrapporter om patienten HM, som fick sina två hippocampi bortopererade på grund av svår epilepsi. Operationen förorsakade defekter i förmågan att lagra nya minnen, medan minnen från tiden före operationen fanns kvar. HM fungerade väl på cocktailpartyn, eftersom hans korttidsminne fungerade under några minuter och hans intelligens (IQ) var intakt.

Det finns olika typer av minnen, varav episodiska minnen beskriver personliga upplevelser av personer eller objekt (vad) samt platsen (var) och tiden (när) för händelsen. Likheter mellan navigering och episodiska minnen – att de finns i samma strukturer i hjärnan och att navigering sker efter ett »fysiskt« spår, medan episodiskt minne kan liknas vid ett »mentalt« minnes-spår – har föranlett forskare att spekulera att samma neurala nätverk används.

Senare studier har gett stöd för att kombinationer av platsceller kan utgöra den neurala komponenten i episodiskt minne. Aktiveringsmönstret i platscellerna ändrades när råttor associerade ett föremål med en plats, och andelen aktiva celler ökade när råttan hade lärt sig att koppla samman objekt och plats. Forskare har också visat att aktiviteten i platscellerna kan förutsäga vart djuret ska gå och registrera varifrån det kommer.

Kan få stor klinisk betydelse

Åldrande och demens innebär en gradvis försämring av kognitiva processer, inkluderande rumsförmåga och minne. Studier av hjärnans anatomi hos patienter med lindrig kognitiv störning och Alzheimers sjukdom har visat atrofi av

entorinala kortex och hippocampus och att volymförlusten är associerad med kliniska symtom och minskad minnesförmåga.

Upptäckten av de neurala nätverken med platsceller och rutnätsceller kan därför få stor betydelse för att bättre förstå hur de kognitiva processerna påverkas vid olika hjärnsjukdomar.

Upptäckterna av platsceller och rutnätsceller av John O'Keefe respektive May-Britt och Edvard Moser är ett genombrott, eftersom de visar hur komplexa kognitiva funktioner representeras av aktivitet i specifika neurala nätverk. Aktiviteten i det entorinala-hippokampala nätverket formar en inre karta som fungerar som ett positioneringssystem, som används för rumsuppfattning och navigering.

Upptäckterna har också öppnat vägen för att studera andra komplexa kognitiva funktioner, som minne, tänkande och planering – förmågor som påverkas vid många olika hjärnsjukdomar.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

LÄS MER Artikel sidan 1758

REFERENSER

- O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Res.* 1971;34: 171-5.
- O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Exp Neurol.* 1976;51:78-109.
- Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science.* 2004;305:1258-64.
- Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of a spatial map in the entorhinal cortex. *Nature.* 2005;436:801-6.
- Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, Moser EI. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in entorhinal cortex. *Science.* 2006;312: 758-62.

SE ÄVEN

För fullständig referenslista och mer utförlig bakgrundstext hänvisas till Karolinska institutets Nobelkommittés webbplats: <http://www.nobelprizemedicine.org>

Vad tycker du?

Skriv en läsarkommentar!

Alla artiklar kan kommenteras på Läkartidningen.se

Utmanande saklig

Läkartidningen