

Nobeli preemia füsioloogias ja meditsiinis 2014. aastal

Ülla Linnamägi – TÜ närvikliinik

Sel aastal Nobeli preemia saanud teadlased on püüdnud vastata küsimusele, mis on filosoofe huvitanud sajandeid. 200 aastat tagasi väitis Immanuel Kant, et mõned vaimsed võimed on inimesele antud *a priori*, sõltumata teadmistest ja eelnevast kogemusest. Ta vaatles ruumi mõistet loomupärase vaimu algelemendina, mis aitab maailma tajuda. See mõttekäik haakub osaliselt ka nüüdsete ajuteadlaste avastatuga.

John O’Keefe, May-Britt Moser ja Edvard I. Moser said 2014. aasta Nobeli preemia füsioloogias ja meditsiinis teadustegevuse eest aju positsioneerimissüsteemi rakkude avastamisel.

Kuidas leida teed ühest ruumipunktist teise ja kuidas on võimalik see info salvestada ajju sellisel moel, et leida kohe tee ka järgmisel korral? Selle aasta Nobeli preemia laureaate teadustöö tulemusena on kirjeldatud aju asuvat sisemist orienteerumise- ja koordinaatide süsteemi. Avaramalt vaadatud astuti nobelistide avastuste abil samm lähemale kõrgema vaimutegevuse rakulistest mehhanismidest arusaamisele (1).

MILLISE AJU OSAGA TAJUME END ÜMBRITSEVAT RUUMI?

Juba 1960. aastate lõpus paelus John O’Keefe’i teema, mis tõenäoliselt huvitab paljusid: mil viisil kontrollib aju käitumist. Ta asus seda uurima, valides meetodikaks neurofüsioloogia. 1971. aastal avaldas John O’Keefe esimese artikli, kus ta rottidel tehtud katseseeriale toetudes kirjeldas ruumis orienteerumisega seotud piirkonda hipokampuses. Uurimismetoodika oli praeguste võimalustega võrreldes algeline. Sel ajal olid uurimisvahendiks ajju implanteeritud plaatinaelektroodid, mis fikseeriti hambatsemendiga kolju külge. Nende abil registreeriti rotil ruumis orienteerumise ajal hipokampuses impulsid. Katseloom liikus ruumis, otsides talle huvipakkuvaid

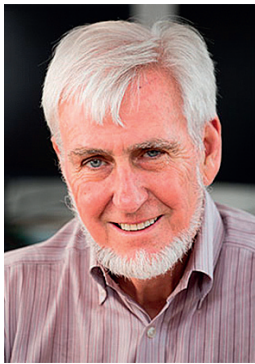
lõhnu. Kui see piirkond aju kahjustati, siis kadus või aeglustus märkimisväärselt väljaõpitud liikumine soovitud objekti suunas. Samuti leiti, et teatud tüüpi närvirakud aktiveerusid alati, kui katseloom asus ruumi teatud kindlas osas, ja teised rakud siis, kui loom asus teises konkreetses kohas. Piirkond tuvastati histoloogilise uuringuga, täpsustati, kus elektrood aju oli asunud. O’Keefe’i järelalus neist uuringutest oli, et need tuvastatud n-ö kohtrakud (ingl *place-cells*) moodustavadki ruumilise kaardi aju (2).

Ta näitas, kuidas need kohtrakud mitte ainult ei registreeri nägemissisendit, vaid ehitavad sellele toetudes üles ka sisemise kaardi keskkonnast. O’Keefe järelalus, et hipokampus ei tekita mitte ühe kaarti, vaid neid kujuneb mitmeid, kuna muudetud ruumilises keskkonnas viibides tekivad erinevad aktiveerumismustrid ja aju kujunevad nn kognitiivsed kaardid (3).

MILLISED RAKUD AJUS OSALEVAD ASUKOHA MÄÄRAMISEL?

Mitmekümne aasta möödudes jätkasid May-Britt Moser ja Edvard Moser seda uurimissuunda ning lisandus olulist infot ja teadmisi võtmeelementide kohta aju positsioneerimissüsteemis. Selleks ajaks olid uurimismeetodid oluliselt täiustunud. Oldi võimalised registreerima juba üksikneuronite aktivatsiooni ja rakkudevahelisi ühendusteid. Kasutati endiselt ajju implanteeritud elektroode, nüüd juba mikroelektroode, mis salvestasid rakkude aktiivsust ja olid ühenduses üliväikse registreeriva seadmega.

Uurijad kaardistasid hipokampuse ühendusteid ja leidsid aktiveerumismustri kõrvalasetseva entorinaalse ajukoorega. Nad identifitseerisid närviraku tüübi, mille nimetasid võrkrakuks (ingl *grid cell*). Need rakud tekitavad omavahel seostudes võrgustiku, s.t koordinaatsüsteemi, mis võimaldab määrata täpse asukoha ruumis (4).



John O'Keefe



May-Britt Moser



Edvard I. Moser

KES NAD ON?

John O'Keefe on sündinud USAs New Yorgis ning tal on nii Ameerika kui ka Briti kodakondsus. Ta kaitses doktoriväitekirja füsioloogilises psühholoogias McGilli Ülikoolis Kanadas 1967. aastal. Pärast seda suundus ta järeldoktori õppesse Suurbritanniasse Londoni Ülikooli Kolledžisse. Ta on jäänud sellesse ülikooli ning aastal 1987 määrati ta kognitiivse neuroteaduse professoriks. John O'Keefe juhib praegu Londoni Ülikoolis oma teaduskeskust (*Sainsbury Wellcome Centre in Neural Circuits and Behaviour*).

Praegu 51-aastane May-Britt Moser ja ta 52-aastane abikaasa Edvard Moser tutvusid 1990ndatel järel doktoritena O'Keefe'i laboris, kus õppisid katseloomade, s.t rottide ajast tulevate signaalide registreerimist.

M-B. Moser on sündinud Norras Fosnavågis ning on ka praegu Norra kodanik. Ta õppis Oslo Ülikoolis koos oma tulevase abikaasa ja kaaslaureaadiga psühholoogiat ning sai doktorikraadi neuropsühholoogias 1995. aastal. Oma järeldoktoriõppe läbis ta Edinburghi Ülikoolis ning on endiselt külalisteadlane Londoni Ülikoolis. 1996. aastal jätkas ta tööd Trondheimis Norra Teaduse ja Tehnoloogia Ülikoolis. Ta määrati 2000. aastal neuroteaduste professoriks ning on praegu Trondheimis teaduskeskuse (*Centre for Neural Computation*) juhataja.

E. I. Moser on sündinud 1962. aastal Norras Ålesundis. Ta sai doktorikraadi neurofüsioloogias 1995. aastal Oslo Ülikoolis. Oma järeldoktoriõpingud sooritas ta kõigepealt Edinburghi Ülikoolis ning hiljem külalisteadlasena John O'Keefe'i laboris Londonis. Aastal 1996 jätkas ta teadlastegevust Trondheimis Norra Teaduse ja Tehnoloogia Ülikoolis, alates 1998. aastast professorina, kus ta on Kavli neuroteaduste instituudi (*Institute for Systems Neuroscience*) juhataja.

May-Britt Moser on 11. naine, kes on saanud Nobeli preemia meditsiini valdkonnas. Koos abikaasaga on nad nobelistidest viies abielupaar. Esimeseks olid perekond Marie ja Pierre Curie, kes jagasid preemiat füüsikas 1903. aastal. Nende tütar Irene ja ta abikaasa Frédéric Joliot said koos preemia keemiavaldkonnas 1935. aastal

Järgnenud uurimuses näidati, kuidas koht- ja võrkrakud teevad võimalikuks ruumis liikumise ja orienteerumise ning kuidas leida tee ka keerulises keskkonnas. See rakutüüp asub entorinaalse ajukoore mediaalses osas (5), mille olulisust ruumis orienteerumisel pidas võtmepiirkonnaks juba J. O'Keefe 1971. aastal (2). M. B. ja I. Moseri uurimuses näidati, et see piirkond võib olla välisest keskkonnast sõltumatu ruumilise koordinaatsüsteemi alus. Et määrata, kuidas info asukohast, suunast ja vahemaast on integreeritud võrkrakkude võrgustikku, salvestati katseloomadel iga konkreetse entorinaalse ajukoore rakukihi aktiivsus. II rakukihis oli võrkrakud domineerivaks. Koos teiste entorinaalpiirkonna rakkudega, mis tunnevad ära pea asendi ning ruumi piirid, moodustavad need võrgustiku kohtrakkudega hipokampus (6). Vt joonis.

MILLINE ON SELLE UURIMISTÖÖ TÄHENDUS EDASPIDISEKS?

Kuidas on saadud teadmised rakendatavad või üle kantavad inimesele, meditsiini üldisemalt?

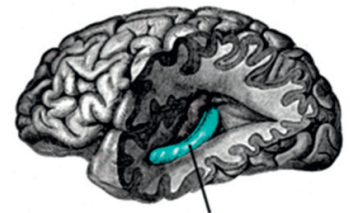
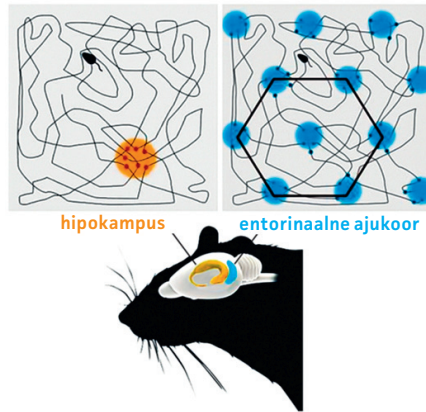
Hiljutistes uuringutes nüüdisaegsete visualiseerimistehnikatega ja ka neil isikuil, kellel on olnud neurokirurgiline sekkumine, on leitud tõendeid, et kohtrakud ja võrkrakud ning võrgustikud on olemas ka inimesel. Kui need piirkonnad saavad haiguse tõttu kahjustatud, siis on võimalik sellega seletada Alzheimeri tõve ja ka teiste ajuhaiguste sümptomeid.

Aju positsioneerimissüsteemi sedastamine on toonud paradigma muutuse meie arusaamises, kuidas selleks spetsialiseerunud rakkude koostöö võimaldab kõrgemaid kognitiivseid funktsioone. See avas uued suunad, et aru saada teistest kognitiivsetest protsessidest – mälust, mõtlemisest ja tegevuse planeerimisest.

Alzheimeri tõve puhul on haiguse varases staadiumis esimene ründepunkt ajus just hipokampus, entorinaalne ajukoore ja teised sellega külgnevad ajupiirkonnad. See võib olla põhjuseks, miks selle diagnoosiga inimesed kipuvad eksima ja näiteks ei tunne ära isegi oma kodu.

Ja lõpetuseks, mida on õppida nobelistidelt? Tehnilised võimalused ja meetodid aina paranevad. 30aastase ajaintervalliga tehtud teadusavastused on põhiolemuselt samad, samm edasi on astunud just paranenud meetodika arvelt.

Filosoof jõudis sajandite eest oma mõttekäigus ajuteadlasega sarnase arusaamani ilma mõõtmisvõimaluste ja katseteta, pelgalt mõtlemisega. Võib tunduda, et reaalteaduslikus ajakirjas sellise lause väljütlemine ei ole sobiv, sest mida ei ole tõestatud, seda ei saa väita, aga see on võimalik. Nobeli preemia saamine sõltub ju eeskätt mõtlemisoskusest.



hipokampus

KIRJANDUS

1. The 2014 Nobel Prize in Physiology or Medicine - Press Release. Nobelprize.org. Nobel Media AB 2014. Web. 28 Oct 2014. http://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/2014/press.html.
2. O'Keefe J, Dostrovsky J. The hippocampus as a spatial map. Preliminary evidence from unit activity in the freely-moving rat. *Brain Research* 1971;34:171-5.
3. O'Keefe J. Place units in the hippocampus of the freely moving rat. *Experimental Neurology* 1976;51:78-109.
4. Hafting T, Fyhn M, Molden S, Moser MB, Moser EI. Microstructure of spatial map in the entorhinal cortex. *Nature* 2005;436:801-6.
5. Fyhn M, Molden S, Witter MP, Moser EI, Moser MB. Spatial representation in the entorhinal cortex. *Science* 2004;305:1258-64.
6. Sargolini F, Fyhn M, Hafting T, McNaughton BL, Witter MP, Moser MB, Moser EI. Conjunctive representation of position, direction, and velocity in the entorhinal cortex. *Science* 2006;312:758-62.

Joonis. Kui rott (must ovaal) liigub labori katseruumis, aktiveeruvad kohtkrakud, kui loom satub teatud ruumpunkti (oranž ala). Samal ajal aktiveerub üks võrkkrakk entorinaalses ajukooses, kui katseloom jõuab kohta kindlas kuusnurkses kujundis (sinised alad). Võrdlusena on joonisel näidatud samade piirkondade paiknemine inimajus.

Ühe kognitiivse võime paranemine võib viia teise halvenemiseni

Inimesel võib olla väga hea võime suures keerulise liiklusega linnas orienteeruda. Londoni taksojuhtidel tehtud uuringud näitasid, et neil oli hipokampuse maht suurem kui kontrollrühmal (1).

Samas arvestasid teadlased võimalusega, et erinevus võib olla mõjutatud ka teistest teguritest, näiteks autojuhtimiskogemusest ja -stressist. Seetõttu uuriti selle võimalikku mõju ja võrreldi taksojuhte bussijuhtidega. Nende ametite erinevus on, et bussijuhid liikleavad ettemääratud trajektooriga. Leiti, et võrreldes bussijuhtidega on taksojuhtidel hallaine maht suurem hipokampuse tagumises osas, eesosas aga nendest väiksem. Kui analüüsiti andmeid, arvestades tegureid, mis võivad esineda mõlema töö puhul, näiteks stress ja juhtimisstaaž, siis leiti, et staaž oli statistilisel

selt olulisel seoses parempoolse hipokampuse mahu suurenemisega ainult taksojuhtidel. Samas selgus rühmi võrreldes, et võime omandada uut nägemis-ruumilist infot ja seda meelde jätta oli taksojuhtidel halvem kui bussijuhtidel. Sellele toetudes oletati, et parem orienteerumisvõime võib tulla mõne teise võime arvelt (2).

Kuigi läbilõikeuuringud on informatiivsed, peab põhjuslikust hindama longituuduuringutega. Seetõttu jätkati uurimusi, et hinnata õppimise mõju. Uuringurühmaks olid taksojuhiõppe läbinud 79 inimest, kellest ainult 31 osutusid eksamil edukaks ja neid võrreldi omavahel. Uuringus oli ka kontrollrühm, kellele vastavat õpet ei tehtud. Alguses ja lõpus hinnati hipokampuse mahtu ja tehti neuropsühholoogilised testid. Algul olid nii hipokampuse maht kui ka mälu-testid rühmades samad. Pärast õpet oli edukatel hipokampuse tagumise osa maht oluliselt suure-

nenud, seda ei ilmnenud läbikukkunudtel ega kontrollrühmal. Eesmises hipokampuses sellist erinevust ei ilmnenud. Huvitavaks osutus, et läbikukkunudte mõned teised kognitiivsed võimed olid aga paremad, näiteks nägemis-ruumiliste stiimulite meelepidamisel. Kas see tähendab, et üks funktsioon paranes teiste arvelt? Olulisim uurimuse tulemus oli siiski see, et hipokampus saab õppimisprotsessis muutuda (3). Siit arendati edasi mõtet, et neurogenees hipokampuses on võimalik. Varem valitses teadmine, et seda ei esine.

KIRJANDUS

1. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS, et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *PNAS* 2000; 97:4398-403.
2. Maguire EA, Woollett K, Spiers HJ. London taxi drivers and bus drivers: a structural MRI and neuropsychological analysis. *Hippocampus* 2006;16:1091-101.
3. Woollett K, Maguire EA. Acquiring "the knowledge" of London's layout drives structural brain changes. *Curr Biol* 2011;21:2109-14.