

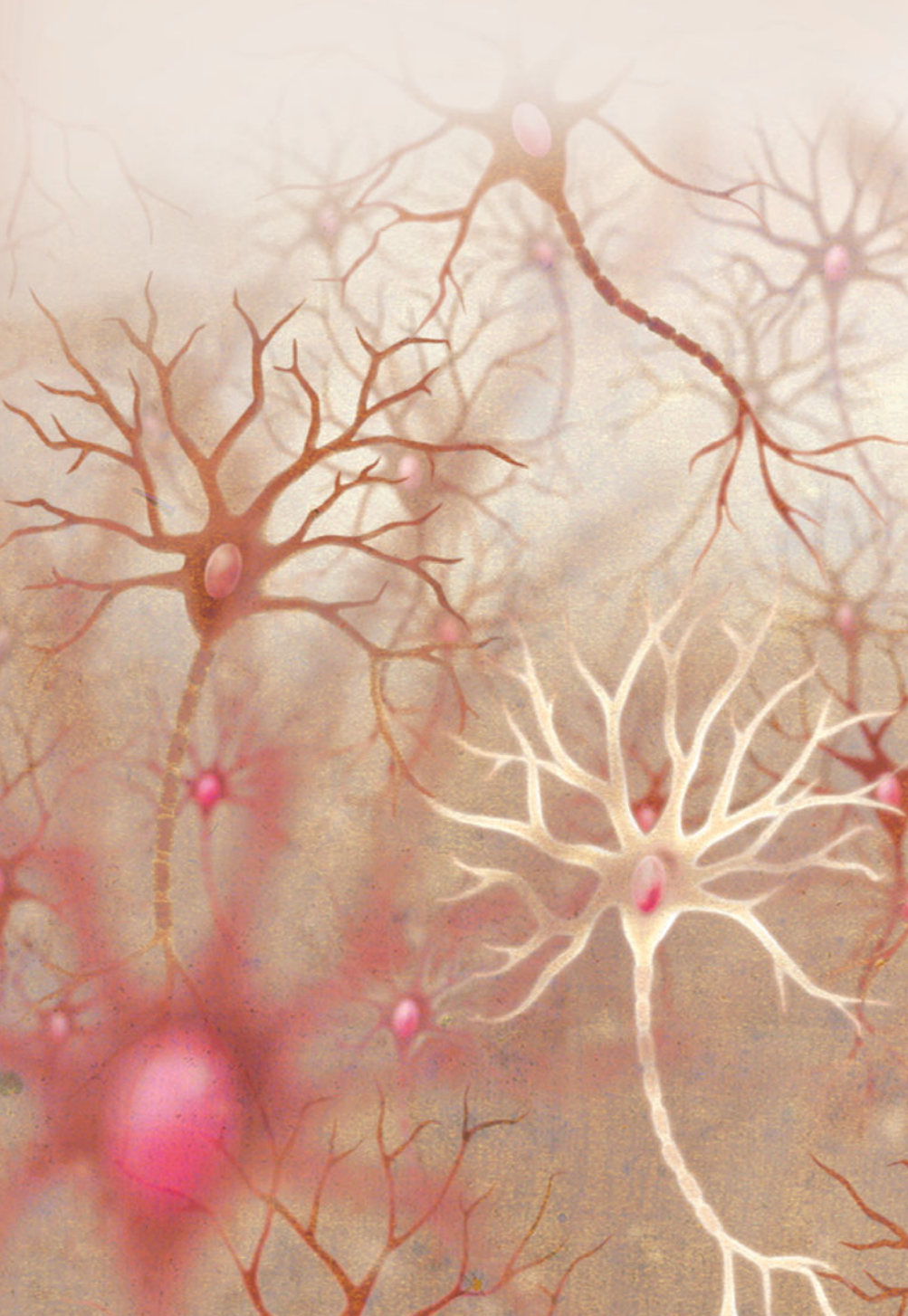
Učenje, spomin in čustva

Bolnik H. M., ki je bil dolgo časa znan samo po svojih začetnicah, je v 20. stoletju pripeljal do ene najpomembnejših prelomnic v znanosti o možganih: razumevanja, da kompleksne funkcije, kot sta učenje in spomin, temeljijo na številnih bioloških procesih in terjajo usklajeno delovanje različnih možganskih regij.

Po udarcu v glavo v otroštvu je Henry Molaison (H. M.) začel doživljati hude epileptične napade. Osemnajst let pozneje se njegovo stanje še vedno ni pomembno izboljšalo, zato se je odločil sodelovati v posebnem eksperimentalnem postopku. Odstranili so dele njegovih srednjih (medialnih) senčnih režnjev, vključno z večino obeh hipokampusov. Čeprav je bilo epileptičnih napadov manj, je Molaison razvil trajno **amnezijo**. Tako se je lahko spomnil prizorov iz svojega otroštva, nekaterih dejstev o svojih starših in zgodovinskih dogodkov, ki so se zgodili pred njegovo operacijo, vendar ni mogel oblikovati novih zavestnih spominov.

Če je Molaison srečal nekoga, ki je nato zapustil prostor, se v nekaj minutah te osebe ali njunega srečanja več ni spomnil. Vse vidike svojega vsakdanjika, kot so pitje, obrok ali sprehod, je izkusil kot prve znova in znova. Kljub temu so njegov intelekt, osebnost in zaznavanje ostali nespremenjeni, hkrati pa je lahko pridobil nove motorične spretnosti. Sčasoma je postal bolj spreten pri nalogah, kot je sledenje vzorcem (recimo oblika zvezde) med opazovanjem gibov svoje roke v ogledalu, četudi se nikoli ni spomnil, da bi to nalogo opravljal že kdaj prej.

Nevroznanstveniki so ga preučevali vse do leta 2008, ko je umrl v 82. letu starosti, kar skupaj nanese približno 50 let raziskovanja. Nekatere Molaisonove dobro ohranjene sposob-



nosti in določene oviranosti so nakazale verjetno vlogo hipokampusa in parahipokampalne regije pri pretvorbi kratkoročnih spominov v dolgoročne. To spoznanje je utrla pot za nadaljnje raziskovanje možganskih omrežij, ki kodirajo zavestne in nezavedne spomine.

UČENJE IN SPOMIN

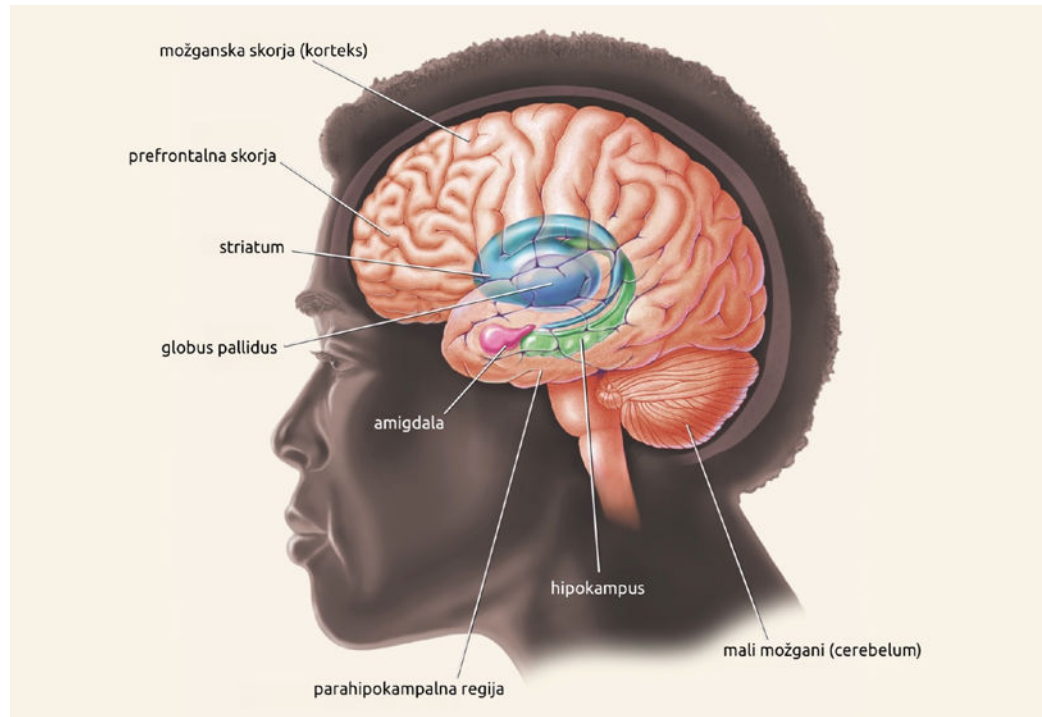


Naše razumevanje učenja in spomina še zdaleč ni popolno, vendar pa raziskovalci odkrivajo vedno več novih zanimivih podrobnosti o mehanizmih, omejitvah in arhitekturi oblikovanja spomina, ki nam pomagajo pri razumevanju teh procesov.

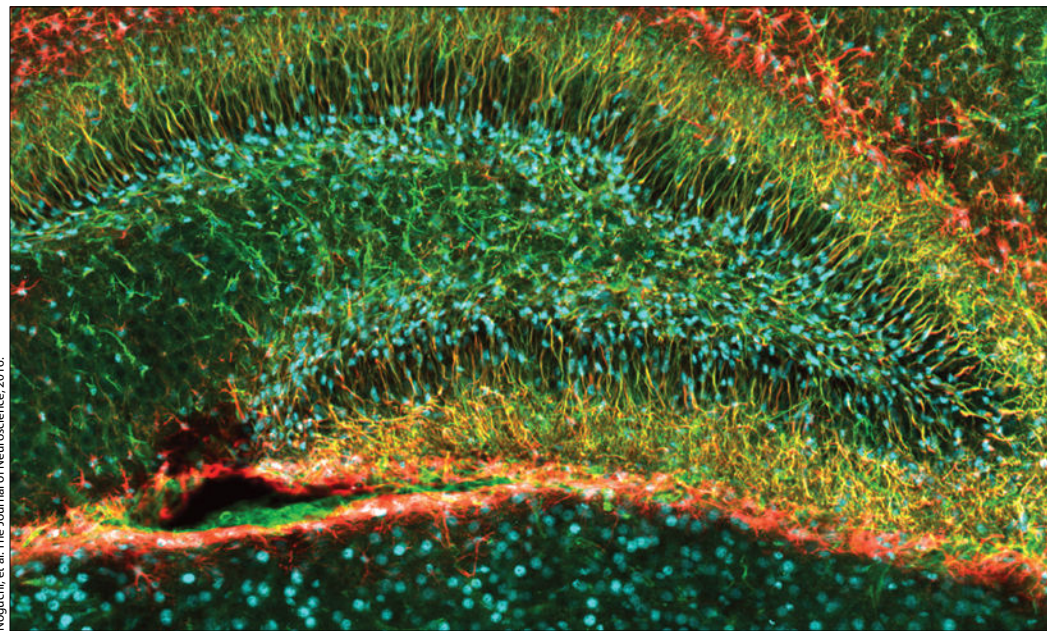
Znanstveniki zdaj, delno tudi po zaslugi pacienta H. M., vedo, da medialni temporalni režanj, ki vključuje hipokampus in parahipokampalne regije, sodeluje z drugimi regijami možganske skorje pri oblikovanju, organiziranju, utrjevanju in priklicu spominov. Možganska skorja, najbolj zunanja plast možganov s štirimi glavnimi režnji (čelni, senčni, zatilni in temenski), obdeluje senzorične informacije, kot so voh, okus, vid in zvok. Asociativne regije v skorji (korteksu) potem združujejo te senzorične vnose, kar nam omogoči razumevanje našega okolja in kodiranje spominov.

Deklarativni spomin

Deklarativni spomin je spomin za dejstva, podatke in dogodke. Takšni zavestni (eksplicitni) spomini nosijo ime deklarativni spomini, ker lahko informacije zavestno prikličemo in opišemo. Delimo jih na semantične in epizodične. **Semantični spomini** so sestavljeni iz dejstev, idej in konceptov, ki smo jih nabrali o svetu, kot so imena državnih prestolnic, definicije besed, razumevanje računskih operacij in datumi zgodovinskih dogodkov. Ta vrsta spomina



Obstajajo številne vrste spomina, ki jih obdelajo različne regije možganov. Hipokampus, parahipokampalna regija in deli možganske skorje sodelujejo pri ustvarjanju spominov na dejstva in dogodke. Za druge vrste spominov, kot so čustveni ali proceduralni spomini, skrbijo drugi deli možganov, vključno z amigdalo, striatumom in malimi možgani.



Noguchi, et al. The Journal of Neuroscience, 2016.

Dentatni girus, del hipokampusa, odgovoren za spomine na dogodke, je eno redkih področij odraslih možganov, kjer poteka nevrogenza. Ta slika mišjega dentatnega girusa prikazuje novonastale celice, označene z modro, skupaj s podpornimi glija celicami, označenimi z rdečo, ki bodo mladim nevronom pomagale pri selitvi do njihove končne destinacije. Nekatere izmed novonastalih celic bodo dozorele in postale različne vrste nevronov v dentatnem girusu, kjer bodo imele pomembno vlogo pri učenju in spominu.

vključuje več kortikalnih regij, kar precej oddaljenih od hipokampusa. **Epizodični spomini** pa so edinstvene predstave o osebnih izkušnjah, recimo spominjanje prizorov, zvokov, časa, prostora in čustev, povezanih z izkušnjo.

Zanimivo je, da čustveni pomen, pripisan spominom na osebne dogodke in izkušnje, hrani in upravlja amigdala. Slednja je parna struktura, sestavljena iz dveh regij v obliki mandljev (izraz amigdala izhaja iz grške besede za mandelj), ki uravnava odzive »boja ali bega«,

nov, so kratkoročni spomini omejeni na relativno majhne količine podatkov za kratek časovni obseg. Ti podatki so sicer dostopni, ko jih obdelujemo in upravljamo, vendar pa izginejo že po nekaj sekundah, če jih ne shranimo v dolgoročni spomin.

Nekatere vidike delovnega spomina usklajuje **prefrontalna skorja** (angl. *prefrontal cortex* - PFC), sprednji del čelnega režnja možganske skorje, ki prav tako nadzoruje pozornost, odločanje in dolgoročno načrtovanje. Posebna

imenovane "prostorske celice" (angl. *place cells*) v hipokampusu so aktivne med premikanjem ljudi skozi znano hišo ali sobo ali med premikanjem podgane po znanem labirintu. Raziskovalci so ugotovili tudi, da miši, ki se znajdejo v labirintu, prikazujejo specifična zaporedja nevronske aktivnosti za zavoje v desno ali levo. Ti vzorci postajajo bolj in bolj razločni, ko se živali dodobra naučijo potek labirinta. V nekaterih raziskavah zasledimo celo spremembe v hipokampusu po učenju zapletenih navigacijskih poti.

»Mrežne celice« (angl. *grid cells*) se nahajajo v entorinalnem korteksu, območju blizu hipokampusa. Ne kodirajo točno določenih lokacij, temveč predstavljajo koordinate, ki možganom omogočajo, da sledijo položaju v prostoru brez orientacijskih točk ali zunanjih znakov.

Nedeklarativni spomin

Nedeklarativni spomin, znan tudi pod imenom implicitni ali proceduralni spomin, se shrani in priključuje brez zavestnega napora. To vrsto spomina uporabljamo med izvajanjem naučenih motoričnih spretnosti, kot sta govorjenje ali vožnja s kolesom. Pacient H. M. te vrste spomina ni izgubil, kar je razvidno iz njegove sposobnosti pridobivanja novih motoričnih veščin, čeprav se tega procesa učenja ni nikoli zavestno spomnil.

Dejstvo, da H. M. in drugi ljudje z amnezijo kažejo pomanjkljivosti pri nekaterih vrstah spomina, pri drugih pa ne, nam pove, da so različne vrste spominov shranjene v ločenih, vendar medsebojno povezanih regijah možganov. Učenje motoričnih spretnosti recimo vključuje številna področja možganov, izmed katerih so tri še posebej pomembna: bazalni gangliji (regija, ki hrani navade), prefrontalni korteks

Zdi se, da imajo možgani neomejeno zmogljivost za hranjenje dolgoročnih spominov, medtem ko so kratkoročni spomini omejeni na relativno majhne količine podatkov za kratek časovni obseg.

povezane s preživetjem. Parahipokampalna regija prav tako pomaga hipokampusu pri kodiranju komponente »kaj?«, ki govori o vsebini dogodka ali izkušnje epizodnih spominov, namesto komponent »kje?« ali »kdaj?«.

Do sedaj opisana vrsta spomina je **dolgoročna** oblika deklarativnega spomina, ki je shranjena v številnih kortikalnih področjih. H. M. je lahko priklical svoje dolgoročne spomine pred operacijo, ni pa mogel oblikovati novih.

V nasprotju s tem je **delovni spomin** začasna vrsta deklarativnega spomina. Je ena izmed oblik **kratkoročnega spomina**, ki omogoča shranjevanje telefonske številke, vsote, vidnih podob ali drugih podatkov, potrebnih v sedanosti in bližnji prihodnosti. Medtem ko se zdi, da imajo možgani neomejeno zmogljivost za hranjenje dolgoročnih spomi-

področja PFC upravljajo z informacijami iz dolgoročnega spomina in usklajujejo delovni spomin iz različnih možganskih regij. Funkcijske slikovne preiskave možganov izkazujejo, da je PFC še posebej aktivna, ko se osredotočimo na zapornitev telefonske številke ali podobnih dražljajev. Raziskave na živalih kažejo, da se nevroni v PFC prožijo v rafalih, s čemer ohranjajo informacije aktivne v delovnem spominu. H. M. te vrste spomina recimo ni izgubil.

Prostorski spomin je še ena vrsta deklarativnega spomina. To je bilo ugotovljeno v raziskavah, ki so pokazale, da so nekatera področja v možganih in celo posamezni nevroni namenjeni obdelavi te posebne vrste informacij. Navigacijski spomini, vključeni v ustvarjanje mentalnih zemljevidov, so recimo vezani na posebne vrste nevronov. Tako

in mali možgani (področje na zadnji strani možganov, ki sodeluje pri nadzoru izvajanja gibov in koordinaciji).

Shranjevanje spominov v sinapsah



Človeški možgani so sposobni oblikovati spomine in se v odziv na izkušnje tudi preoblikovati, saj se takrat v sinapsah dogajajo pomembne spremembe možganskih vezij. Sinapse so drobne vrzeli, preko katerih nevroni komunicirajo s pomočjo kemičnih in električnih signalov, njihovo sposobnost preoblikovanja pa imenujemo **sinaptična plastičnost**. Kodiranje novega dolgoročnega spomina vključuje trajne spremembe v številu in obliki sinaps, pa tudi v količini sproščenega neurotransmiterja in številu receptorjev na postsinaptični membrani.

Pri prenosu informacij presinaptični nevron (pošiljatelj) pretvori električni signal v sproščanje kemičnih prenašalcev, imenovanih neurotransmiterji, ki se širijo čez sinaptično špranjo do postsinaptičnega nevrona (sprejemnik). Membrana postsinaptičnih nevronov vsebuje beljakovine, imenovane receptorji, na katere se lahko vežejo neurotransmiterji. Njihova vezava na receptorje sproži kaskado molekularnih dogodkov, ki pretvorijo sporočilo nazaj v električni signal. Vezani neurotransmiterji se nato sprostijo z receptorjev, pri čemer se bodisi reciklirajo nazaj v presinaptični terminal bodisi encimsko razgradijo, kar postsinaptičnim receptorjem omogoči sprejem novih signalov iz presinaptičnega nevrona.

Znanstveniki so odkrili že veliko informacij o preoblikovanju presinaptičnih in postsinaptičnih nevronov. Morski polž (lat. *aplysia californica*) je bil zaradi relativno nizkega števila

živčnih celic in posledično enostavne opazovanja pomemben živalski model za prve nevroznanstvenike, ki so preučevali sinaptično plastičnost. Raziskovalci so v ustreznih živčnih celicah tega organizma identificirali kemične in strukturne spremembe, ki so povezane s preprostimi oblikami učenja in spomina. Raziskave na gensko spremenjenih miših pa so pokazale, da nekatere spremembe v izražanju genov olajšajo oz. omogočijo dolgoročne spremembe sinaptične strukture. Geni, ki uravnavajo vrsto glutamatnega receptorja (N-metil-d-aspartat oz. NMDA), in molekula, imenovana vezavni protein odzivnega elementa za cAMP oz. molekula CREB, so še posebej pomembni pri oblikovanju dolgoročnih spominov.

Za sinaptično plastičnost sta ključna dva nasprotujoča si procesa: **dolgoročna ojačitev** (angl. *long-term potentiation* - LTP) in dolgoročna depresija (angl. *long-term depression* - LTD). LTP je dolgotrajno povečanje sinaptične moči, ki se pojavi v mnogih možganskih regijah, predvsem v hipokampusu; nasprotno pa LTD zmanjša učinkovitost sinapse. Izkušnje tako fizično spremenijo naše možgane prek LTP, kar se je v številnih raziskavah na živalih in ljudeh izkazalo kot bistveno za utrjevanje dolgoročnega spomina.

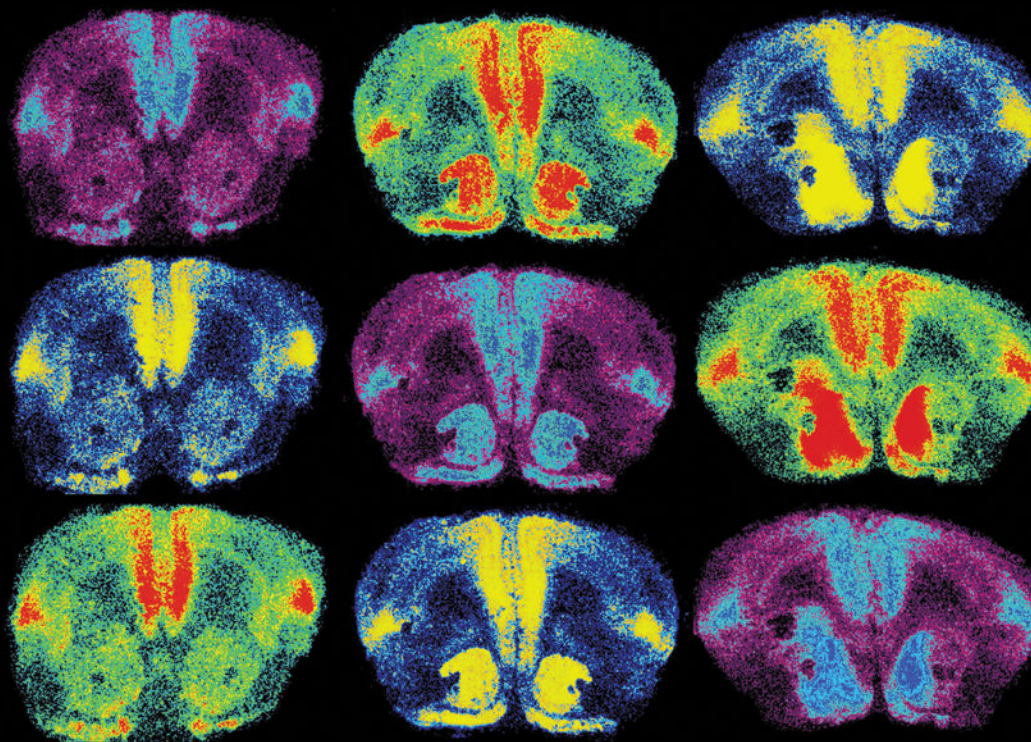
Medtem ko so LTP sicer zaznali v različnih regijah možganov, so ga najobsežneje preučevali v hipokampusu, predelu možganov, ki je povezan s kodiranjem novih spominov. Natančen mehanizem LTP se razlikuje glede na vrsto nevronov, vendar na splošno vključuje povečanje števila glutamatnih receptorjev na postsinaptičnem nevronu. Glutamat je najpogostejši neurotransmiter v živčnem sistemu sesalcev in se veže na več različnih vrst receptorjev. Razreda

receptorjev za glutamat, NMDA in AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kislina), sta ionska kanala. Ko ti kanali vežejo glutamat, omogočijo kalcijevim in natrijevim ionom, da tečejo v notranjost celice. Povečanje števila receptorjev na postsinaptični celici okrepi sinapso, saj omogoči vstop več električno prevodnih ionov.

Kalcijevi ioni delujejo tudi kot sekundarni obveščevalci, opredeljeni kot signalne molekule, ki sprožijo verigo molekularnih dogodkov znotraj celic. LTP poveča koncentracijo kalcijevih ionov v postsinaptični celici, medtem ko jo LTD poveča v veliko manjši meri. Različne koncentracije kalcija potem aktivirajo različne encime: proteinske kinaze v primeru LTP ali fosfataze pri LTD. Ti encimi spremenijo sinapso, zaradi česar ta postane bolj ali manj učinkovita pri posredovanju živčnih impulzov.

Niz molekularnih dogodkov stabilizira sinaptične spremembe pri LTP. Povečanje kalcijevih ionov v postsinaptični celici aktivira molekule cikličnega adenozin monofosfata (cAMP). To posledično aktivira več vrst encimov, izmed katerih nekateri povečajo število sinaptičnih receptorjev, kar naredi sinapso bolj občutljivo za neurotransmiterje. Poleg tega nadaljnja stimulacija skozi ponavljajoče se izkušnje aktivira molekulo, imenovano CREB, ki deluje v jedru nevrona in »vklopi« vrsto genov, od katerih mnogi usmerjajo sintezo beljakovin. Med številnimi proizvedenimi proteini so tudi nevrotrofini, ki spodbujajo rast sinapse in strukturnih elementov, s čimer stabilizirajo povečano občutljivost na neurotransmiterje.

Omenjena molekularna kaskada je bistvena za to, da spomini postanejo dolgoročni. Trenutno



Oksitocin je nevrotansmitter, ki je tesno povezana z občutkom ljubezni. Da bi preučili nekaj tako edinstvenega, kot je ljubezen, raziskovalci pod drobnogled postavljajo možgane prerijskih voluharic, ki z enim partnerjem preživijo vse življenje. Na zgornji sliki lahko, označene s svetlo modro, rdečo in rumeno barvo, zasledimo receptorje za oksitocin. Ob umetnem povečanju števila receptorjev za oksitocin v možganih (desni stolpec) so si samice hitreje izbrale partnerja.

veljavna hipoteza pravi, da so deklarativni spomini kodirani v hipokampusu, nato pa preneseni v čelni reženj za dolgoročno shranjevanje in utrjevanje. Raziskave kažejo, da hipokampus sčasoma postane manj pomemben za pridobivanje ali priklic starejših spominov, saj to nalogo prevzame čelna skorja.

Zaradi novih vpogledov v molekularne mehanizme, na katerih temelji spomin, lahko farmacevtski in tehnološki napredek morda omogoči umetno spreminjanje sinaptične plastičnosti. Za motnje, ki so v prvi vrsti posledica spremenjenega delovanja sinaps, bi lahko tako razvili nova zdravljenja, recimo izkoreninili škodljive spomine, povezane s posttravmatsko stresno motnjo (PTSM), ali pa povečali naše sposobnosti učenja in pomnjenja.

ČUSTVA



V čustvenem spominu, ki velja za eno izmed vrst nedeklarativnega spomina, se naučeni čustveni odzivi po ponavljajoči se izpostavljenosti vežejo na dražljaje. V sedemdesetih letih 20. stoletja je antropolog Paul Ekman identificiral šest osnovnih čustev: jeza, strah, presenečenje, gnus, veselje in žalost. Čeprav si znanstveniki dandanes niso enotni glede natančnega števila in lastnosti človeških čustev ter glede skladnosti čustev v različnih kulturah ali celo glede samih definicij čustev, so njihove raziskave vseeno povezale nekatera nevrnska vezja s fiziološkimi odzivi. Ti nam pomagajo preživeti, komunicirati, postavljati cilje in sprožiti dejanja.

Anatomija čustev

Možganske strukture, ki so najtesneje povezane s čustvi, so

amigdala, insula ali insularna skorja in periakveduktalna sivina, ki se nahaja v srednjih možganih. Nevroni iz prefrontalnega korteksa, amigdale in insularnega korteksa projicirajo v periakveduktalno sivino, ki pošilja informacije nazaj v osrednje jedro amigdale, hkrati pa pošilja projekcije tudi v talamus, hipotalamus, možgansko deblo in globoke plasti hrbtenjače.

Amigdala združuje čustva, čustveno vedenje in motivacijo. To pomeni, da interpretira strah, pomaga razlikovati prijatelje od sovražnikov, prepozna družbene nagrade in kako jih doseči. Zelo poznana vrsta učenja, ki je odvisna od amigdale, je klasično pogojevanje, ki povezuje dražljaj z nagrado ali kaznijo.

Preko insule pride do doživljanja gnusa, recimo do močne negativne reakcije na neprijeten vonj, ki lahko posameznike zaščiti pred zaužitjem

strupa ali pokvarjene hrane. Insula naj bi bila vpletena tudi v občutenje in pričakovanje bolečine, čeprav njena natančna vloga pri tem ni v celoti opredeljena. Omenjena struktura sprejema vnose celotnega sistema oz. telesa in ustvarja subjektivne občutke o njih. Na ta način povezuje občutke, notranja fiziološka stanja, socialna čustva in zavestna dejanja.

Periakveduktalna sivina se nahaja v regiji, kjer na vhodne senzorične informacije delujejo višji možganski centri. Povezana je z zaznavanjem bolečine in tudi odzivi na stres, vključno z obrambnim in reproduktivnim vedenjem, navezanostjo na mater in tesnobo. V njej so tudi dobro zastopani receptorji za snovi, kot sta morfij in oksikodon, ki lahko omilijo bolečino.

Motivacija: afektivno odločanje

Človeška dejanja narekujejo potrebe, med drugim hranjenje, spanje, spolnost, izogibanje bolečini in nagrade, vendar naša dejanja niso vedno logična. Čeprav je malo znanega o tem, kako točno možgani pretvarjajo občutke v odločitve, so raziskovalci uspeli razviti teoretične modele o odločanju. Posebna vrsta tega procesa, afektivno odločanje, vključuje izbire v tveganjih in negotovih razmerah. Aktualno področje nevroznanstvenih raziskav preiskuje, kako možgani uravnavajo nagrado in tveganje ter kako čustveno stanje vpliva na to ravnovesje.

Odločanje, osredotočeno na čustva, se s starostjo spreminja. Stranska prefrontalna skorja (angl. *prefrontal cortex*, PFC), pomembna pri samoregulaciji, postopoma dozori pri mladostnikih, kar predstavlja najverjetnejši razlog za spremembe v prej omenjenem odločanju. Razvijajoči

se možgani najstnikov in visoka želja po sprejemanju s strani vrstnikov so lahko povezani z njihovo večjo toleranco do tveganega vedenja. Starejši odrasli lahko prav tako sprejemajo bolj tvegane odločitve, saj se funkcija PFC s starostjo zmanjšuje.

Motivacija: dopamin in možganska omrežja za nagrajevanje

Čeprav razmeroma malo nevronov v osrednjem živčnem sistemu sesalcev proizvaja neurotransmitter dopamin, ti dopaminergični nevroni vseeno vplivajo na več možganskih funkcij. Med drugim tudi na hoteno gibanje in številne vedenjske procese, kot so razpoloženje, nagrajevanje, zasvojenost, stres in spomin.

Ko je nekaj zelo nagrajujoče, obstaja večja možnost zapomnitve. Razlog za to najdemo v vplivu dopamina na sinapse tekom celotne poti za procesiranje nagrad (hipokampus, amigdala in prefrontalni korteks), v kateri ustvari čustvene asociacije z nagradami. Mezolimbčna pot, ki je vključena v kognitivno obdelavo nagrad in motivacije, je recimo glavna pot za dopamin, ki povezuje ventralno tegmentalno področje srednjih možganov (VTA) z *nucleusom accumbensom*. Nevroni, ki sproščajo dopamin, se aktivirajo v pričakovanju nagrade.

Presenetljivo je, da na čustveno reakcijo najmočneje ne vpliva nagrada sama, temveč pričakovanje nagrade. Učenje, povezano z nagrajevanjem, se pojavi kot odziv na nekaj nepričakovanega, kar zasedimo v situacijah, ko se dejanska nagrada razlikuje od predvidene. Če je nagrada večja od pričakovane, se izločanje dopamina poveča. Če pa je nagrada manjša od pričakovane, se

izločanje dopamina zmanjša. Nasprotno pa vnaprej pravilno napovedana nagrada ne izzove sprememb v signalizaciji oz. izločanju dopamina.

Nedavne raziskave kažejo, da se dopaminergični odzivi med ljudmi razlikujejo. Možgani nekaterih se močneje odzivajo na nagrade kot na kazni, medtem ko se drugi močneje odzivajo na kazni. Ugotovitve pričajo tudi o vpletenosti amigdale v različnih vidikih učenja z nagrajevanjem in motivacije. Raziskovalci z Univerze Vanderbilt pa so prav tako ugotovili, da imajo tisti, ki so bolj pripravljeni trdo delati, močnejše signaliziranje dopamina v striatumu in prefrontalnem korteksu. Obe omenjeni področji vplivata na motivacijo in nagrajevanje.

Medtem ko sistem nagrajevanja v možganih običajno okrepi vedenje, povezano z nagradami, in prepreči vedenje, ki vodi v kaznovanje, lahko odkloni v zgradbi ali delovanju tega nevronskega vezja prispevajo k neprijetni agresivnosti. Ta je pogosto simptom nekaterih nevropsihiatričnih motenj. Primer tega je lateralna habenula, glavno vozlišče v sistemu nagrajevanja, ki kodira kaznovanje z zaviranjem sproščanja dopamina. Disfunkcija tega področja je povezana z motnjami, ki vključujejo neustrezno agresivnost. Tudi amigdala je povezana z negativnimi čustvi. Stimulacija nekaterih področij lahko sproži bes in agresivnost, medtem ko odstranitev določenih delov amigdale naredi laboratorijske živali bolj krotke. Nedavne raziskave na laboratorijskih živalih so prav tako pokazale, da je lahko agresivnost posledica neustrezne aktivacije možganskih sistemov za procesiranje nagrade kot odgovor na nasilne socialne dražljaje. ■