

Spoznanja o možganih

UVOD V ZGRADBO IN DELOVANJE MOŽGANOV IN ŽIVČEVJA

Slovenski prevod spremljajoče publikacije spletišča BrainFacts.org ter del kompleta materialov za promocijo nevroznanosti in skrbi za zdravje možganov (skupaj z družabno igro Živčkanje)



Spoznanja o možganih

UVOD V DELOVANJE MOŽGANOV IN ŽIVČEVJA

Izvirnik, publikacija BrainFacts, je spremljajoča publikacija spletišča
BrainFacts.org, pobude



za prosto širjenje informacij ter izobraževanje o možganih in živčevju.

AVTORJI PREVODOV IN RECENZENTI

Poln seznam avtorjev izvirnih poglavij, recenzentov in drugih članov uredniške ekipe je dostopen na strani št. 2 osme izdaje publikacije BrainFacts na spletišču BrainFacts.org.

Za slovenske prevode in priredbe poglavij so poskrbele: 0 (Uvod) Lana Blinc, 1 (Temeljne značilnosti možganov) Lana Blinc, 2 (Občutja in zaznava) Nika Merkuš, 3 (Gibanje) Nika Merkuš, 4 (Učenje, spomin in čustva) Nika Merkuš, 5 (Razmišljanje, načrtovanje in jezik) Ida Muc, 6 (Razvijajoči se možgani) Ida Muc, 7 (Možgani dojenčkov, otrok in mladostnikov) Anja Levačič, 8 (Odrasli in starajoči se možgani) Anja Levačič, 9 (Možganska stanja) Ajda Centa, 10 (Telo v ravnovesju) Ajda Centa, 11 (Razvojne motnje) Jasna Kopač, 12 (Duševne motnje) Jasna Kopač, 13 (Odvisnost) Jasna Kopač, 14 (Poškodbe in bolezni) Lana Blinc, 15 (Nevrodegenerativne bolezni) Lana Blinc, 16 (Raziskovalni pristopi) Maja Bresjanac, 17 (Spopadanje z izzivi človeštva) Lana Blinc, 18 (Nevroznanost in družba) Anja Levačič. Recenzijo so izvedle: Lana Blinc, Maja Bresjanac, Ajda Centa, Jasna Kopač, Anja Levačič, Nika Merkuš, Ida Muc.

Prevod, urejanje in dopolnitev slovarja: Lana Blinc, Maja Bresjanac, Jasna Kopač.

Lektura: Jasna Kopač.

Za konstruktivne komentarje v prid berljivosti in razumljivosti besedila ter pomoč pri snovanju in izboljšavah družabne igre Živčkanje se iskreno zahvaljujemo Mateji Drolec Novak. Sliko o možganskih ritmih in prehodih med različnimi fazami spanja v poglavju 9 je oblikovala Sara Mušič Žetko.

1. digitalna izdaja

SiNAPSA, Slovensko društvo za nevroznanost, Ljubljana, 2025

Prevod dela Brain Facts: A primer on the brain and the nervous system. Society for Neuroscience. 8th ed.

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 225410307

ISBN 978-961-95519-4-3 (PDF)

Kazalo

UVOD	4
POGLAVJE 1 Temeljne značilnosti možganov	10
POGLAVJE 2 Občutja in zaznava	18
POGLAVJE 3 Gibanje.....	26
POGLAVJE 4 Učenje, spomin in čustva	32
POGLAVJE 5 Razmišljanje, načrtovanje in jezik	38
POGLAVJE 6 Razvijajoči se možgani	44
POGLAVJE 7 Možgani dojenčkov, otrok in mladostnikov	49
POGLAVJE 8 Odrasli in starajoči se možgani	53
POGLAVJE 9 Možganska stanja	59
POGLAVJE 10 Telo v ravnovesju.....	66
POGLAVJE 11 Razvojne motnje	71
POGLAVJE 12 Duševne motnje	76
POGLAVJE 13 Odvisnost	81
POGLAVJE 14 Poškodbe in bolezni.....	88
POGLAVJE 15 Nevrodegenerativne bolezni	96
POGLAVJE 16 Raziskovalni pristopi.....	105
POGLAVJE 17 Spopadanje z izzivi človeštva.....	112
POGLAVJE 18 Nevroznanost in družba.....	118
SLOVAR	122
DODATNI VIRI IN UPORABNE POVEZAVE	128
STVARNO KAZALO	129

Uvod

Nabor znanja o možganih, živčevju in nas samih zaradi nevroznanstvenih napredkov skokovito narašča, zato je spremljanje vsakega novega odkritja pogosto zahtevno. Ravno v času pisanja te knjižice so mednarodno nagrado za raziskovanje možganov (The Brain Prize) za leto 2017 prejeli nevroznanstveniki, katerih odkritja razlagajo sistem učenja in nagrajevanja v možganih ter tako prispevajo k razumevanju sprožilcev nezaželenih vedenjskih vzorcev, na primer kompulzivnega hazardiranja ter odvisnosti od prepovedanih drog in alkohola. Istega leta je bila Nobelova nagrada za medicino in fiziologijo podeljena raziskovalcem, ki so razkrili delovanje cirkadianega ritma ali telesne ure, podelitev nagrade The Brain Prize za leto 2018 pa je prepoznala dosežke na področju razumevanja nevrodegenerativnih bolezni, kot sta Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen.

Čeprav se odkritja ne zgodijo čez noč, se jih je od zadnje izdaje Spoznanj o možganih nabralo kar precej. Knjižica ponuja priložnost za umirjeno, postopno spoznavanje osnov, ki predstavljajo temelj za raziskovanje in odkritja v nevroznanosti. Ta, že osma izdaja, predstavlja nabor najbolj ažurnih uvidov in naslavlja tudi področja v nevroznanosti, ki se šele razvijajo.

Temelj vsakega novega spoznanja je znanje, nabrano skozi več kot stoletje preučevanja možganov. Člani Društva za nevroznanost (angl. *Society for Neuroscience*) so jih pred več kot desetletjem izrazili kot osem Osnovnih nevroznanstvenih konceptov, ki naj bi jih bralci spoznali ter tako pridobili boljše razumevanje delovanja možganov. Ti osnovni koncepti predstavljajo izhodiščno znanje, v katerega bralci lahko umestijo dodatna spoznanja – tako kot se spoznanja o cirkadianih ritmih, na primer, umeščajo v kontekst znanja o tem, da možgani za obdelovanje informacij uporabljajo določena nevronska omrežja. Vloga učenja in nagrajevanja pri vedenjskih vzorcih, kot sta kompulzivno hazardiranje in razvoj odvisnosti, odraža osnovno načelo, da možgani prihodnje dogodke napovedujejo s kombinacijo sklepanja, čustvovanja, spominov in domišljije.

Osnovni koncepti naj bralcem torej služijo kot opora pri umeščanju novih spoznanj v širši nevroznanstveni okvir in kot vodnik pri čedalje boljšem uvidu v podrobnosti o delovanju možganov. V ta namen smo jih oblikovali kot platnico, ki je lahko uporabna tudi kot knjižno kazalo.

OSNOVNI NEVROZNANSTVENI KONCEPTI



Možgani so zapleteni

Človeške možgane sestavlja približno 86 milijard živčnih celic ali nevronov, ki jih, v nasprotju z zmotnim, a razširjenim prepričanjem, da večinoma uporabljamo le njihov manjši delež, vseskozi uporabljamo v celoti.

Vsaka izmed teh celic pošilja električne signale več tisoč drugim celicam ter tako ustvarja nešteto omrežij, ki skupaj z nevroni v perifernem živčevju tvorijo živčni sistem. Slednji se je skozi milijone let razvil iz dokaj skromnih začetkov, zato živčne sisteme glist, vinskih mušic, cebric, močeradov, miši, opic in ljudi kljub razlikam povezujejo njihove osnovne značilnosti. Živčevje je ključno za usklajeno delovanje različnih

organskih sistemov, na primer srca, ožilja, prebavil in imunskega sistema. Njegova kompleksnost ponuja tudi številne možnosti motenj v njegovem delovanju, od Alzheimerjeve bolezni do depresije. Po nekaterih ocenah se bo četrtna svetovnega prebivalstva v življenju soočila z diagnozo nevrolške ali psihiatrične bolezni, kar pomeni ogromno finančno in družbeno breme, temelj za učinkovito naslavljanje tega izziva pa je razumevanje delovanja možganov in živčevja.



Kako se nevroni sporazumevajo?

Možgani lahko kot nadzorni center telesa delujejo zato, ker se nevroni med seboj sporazumevajo, s čimer pošiljajo sporočila po celotnem telesu ter nam tako omogočajo celostno delovanje, od mišljenja do gibanja. Za pošiljanje sporočil med nevroni so pomembni tako kemijski kot električni signali.

Udarec v nožni palec sproži električne signale, akcijske potenciale, v senzoričnih nevronih, ki se hitro širijo do sinaps, kot pravimo stikom med živčnimi celicami. Tam se ustavijo in pretvorijo v kemijska sporočila, ki lahko (glede na vrsto sporočilne molekule) sprožijo ali zavrejo

nastanek novih akcijskih potencialov v postsinaptičnih nevronih.

To se dogaja znova in znova, ponavljajoča aktivnost pa ojača sinapse in prispeva k večji verjetnosti za uspešen prenos sporočila. Pomembne informacije se tako prenesejo naprej, manj pomembne pa ne, kar možganom omogoča učenje in prilagajanje na spremembe v okolju.



Kako možgani obdelujejo informacije?

Živčevje je sestavljeno iz omrežij nevronov, ki po njih pošiljajo informacije v različne dele možganov in telesa ter so tako odgovorni za vsako misel, dejanje, izrečeno besedo in čustvo. Senzorična omrežja prenašajo signale iz čutil do možganov, motorična omrežja možganom omogočajo upravljanje z mišicami, preprosta omrežja pa prispevajo k refleksnim odzivom.

Višje umske sposobnosti, kot so spomin, sprejemanje odločitev in dojetanje sveta, zahtevajo kompleksnejša omrežja.

Vsa omrežja se oblikujejo še pred rojstvom, ko geni v razvijajočih se možganih usmerjajo razvoj živčnih celic. Spremembe v nevronih in njihovih povezavah z drugimi nevroni, ki nastanejo na podlagi novih izkušenj, pa enostavna omrežja preoblikujejo v kompleksna. Ta proces večinoma poteka v otroštvu, vendar so tudi odrasli možgani sposobni učenja in prilagajanja.



Kako izkušnje oblikujejo možgane?

Rodimo se z večino nevronov, ki jih bomo kdajkoli imeli, vendar se povezave med njimi lahko spreminjajo glede na to, kako jih uporabljamo – pojav, ki ga nevroznanstveniki imenujejo (nevro)plastičnost. Pri učenju novega jezika ali veščine se nekatere povezave okrepijo, druge ošibijo, nekatere pa se celo pojavijo tam, kjer jih prej ni bilo. Vsaka nova izkušnja prispeva k temu, da smo mi in naši možgani edinstveni.

Ta sposobnost prilagajanja je ključna zlasti takrat, ko pride do poškodb ali okvar, saj preusmerjene povezave lahko prispevajo

k ohranjanju ali povrnitvi izgubljenih sposobnosti. Žal je okrevanje velikokrat počasno, ob tem pa število nevronov sčasoma upada tudi v zdravih možganih. V času razvoja nastane presežek nevronov, v zgodnjem življenju pa s procesom, ki mu pravimo sinaptično kleščanje, možgani ohranijo predvsem tiste, ki so potrebni in ki jih uporabljamo, zato sta telesna in umska dejavnost osnovni pogoj za zdravje možganov.



Mišljenje, načrtovanje in reševanje nalog

Množica (okoli 86 milijard) nevronov možganom daje sposobnost razumevanja sveta, načrtovanja ter reševanja nalog in izzivov, za vse naštetu pa je nujno potrebna ustrezna obdelava razpoložljivih informacij. Z združevanjem prilivov iz vseh čutil v možganih tako nastaja podoba zunanjega sveta, s sklepanjem in intuicijo pa si jo lahko smiselno razlagamo.

Možgani tvorijo in uporabljajo čustva – vrednostne sodbe, ki pripomorejo k ustreznemu odzivanju na dogodke. Oblikovano predstavo o dogajanju povezujejo s čustvi in tako ustvarjajo spomine, te pa shranju-

jejo, se iz njih učijo in naučeno uporabljajo v novih okoliščinah. Z dodatkom domišljije lahko predvidevajo tudi prihodnje dogodke, sprejemajo odločitve in načrtujejo prihodnost, vsi naštetih procesi pa skupaj tvorijo zavest. Z drugimi besedami: prav usklajeno delovanje milijard povezav je tisto, kar možganom vsakega posameznika omogoča razumevanje sveta, načrtovanje prihodnosti in razvoj njihovih edinstvenih značilnosti.



Moč jezika

Ena izmed edinstvenih lastnosti človeštva je naša nadarjenost za medsebojno sporazumevanje. Najsi gre za obsežno in podrobno predavanje ali enostavno, zbadljivo šalo, človeško jezikovno izražanje izkazuje višjo raven kompleksnosti kot sporazumevanje drugih živali – in tudi pri tem so naši možgani ključnega pomena.

Človeški možgani imajo v primerjavi z možgani drugih živali zelo obsežno skorjo, zapolnjeno z nevralnimi vezji, udeleženi pri jezikovnem sporazumevanju. Nevroni senčnih, temenskih in čelnih režnjev tvorijo omrežja, ki tolmačijo tako zvoke kot sim-

bole. Ista omrežja sodelujejo pri sestavljanju in iskanju besed, njihovi pretvorbi v zvoke ter razumevanju zvokov, ki jih slišimo v odziv. Naši možgani so že od rojstva dalje edinstveno prilagojeni učenju jezikov, ki obogatijo naše mišljenje in ustvarjalnost, nam omogočajo izmenjavo idej in informacij, deljenje lastnih opažanj ter odpirajo pot drugim, da na naših temeljih gradijo dalje. Prav to je skozi čas botrovalo nastanku človeške kulture in vsem izumom sodobnega sveta.



Vir vedoželjnosti

Marsikdo ne ve, da možgani za svoje delovanje porabijo toliko energije, kot povprečna LED žarnica (približno 25 vatov), ali pa, da se v njih nahaja približno 10.000 različnih vrst nevronov. Dejstvo, da smo to izvedeli in da nas to sploh zanima, lahko pripišemo še eni posebnosti naših možganov: radovednosti.

Vedoželjnost in radovednost nas spremljata od otroštva ter nam dajeta zagon za iskanje odgovorov na vprašanja o tem, kako deluje svet okoli nas, naše telo in naši možgani. Prav o slednjih smo se, po zaslugi nevroznanstvenih napredkov v zadnjih dvesto letih, veliko naučili: čedalje bolje spoznavamo, kako nevroni delujejo na molekularni ravni in kako nam prek nešteto povezav, ki jih tvorijo,

omogočajo hojo, govor, učenje in mišljenje. Učimo se tudi, zakaj se je sladkorju tako težko upreti, kako telesna dejavnost koristi možganom in zakaj se preprosto moramo popraskati, ko nas kaj srbi.

Spotoma smo pridobili tudi dragocene uvide, ki nam omogočajo spopadanje s številnimi izzivi človeštva: na voljo imamo zdravila za lajšanje bolečine in simptomov Parkinsonove bolezni, kar pa ne pomeni, da ne stremimo k razvoju boljših. Čedalje bolje razumemo tudi tegobe, kot sta depresija in Alzheimerjeva bolezen, vendar na številna vprašanja še nimamo odgovorov, zato je pred nami še veliko dela.



Kako raziskovanje prispeva k boljšemu zdravju

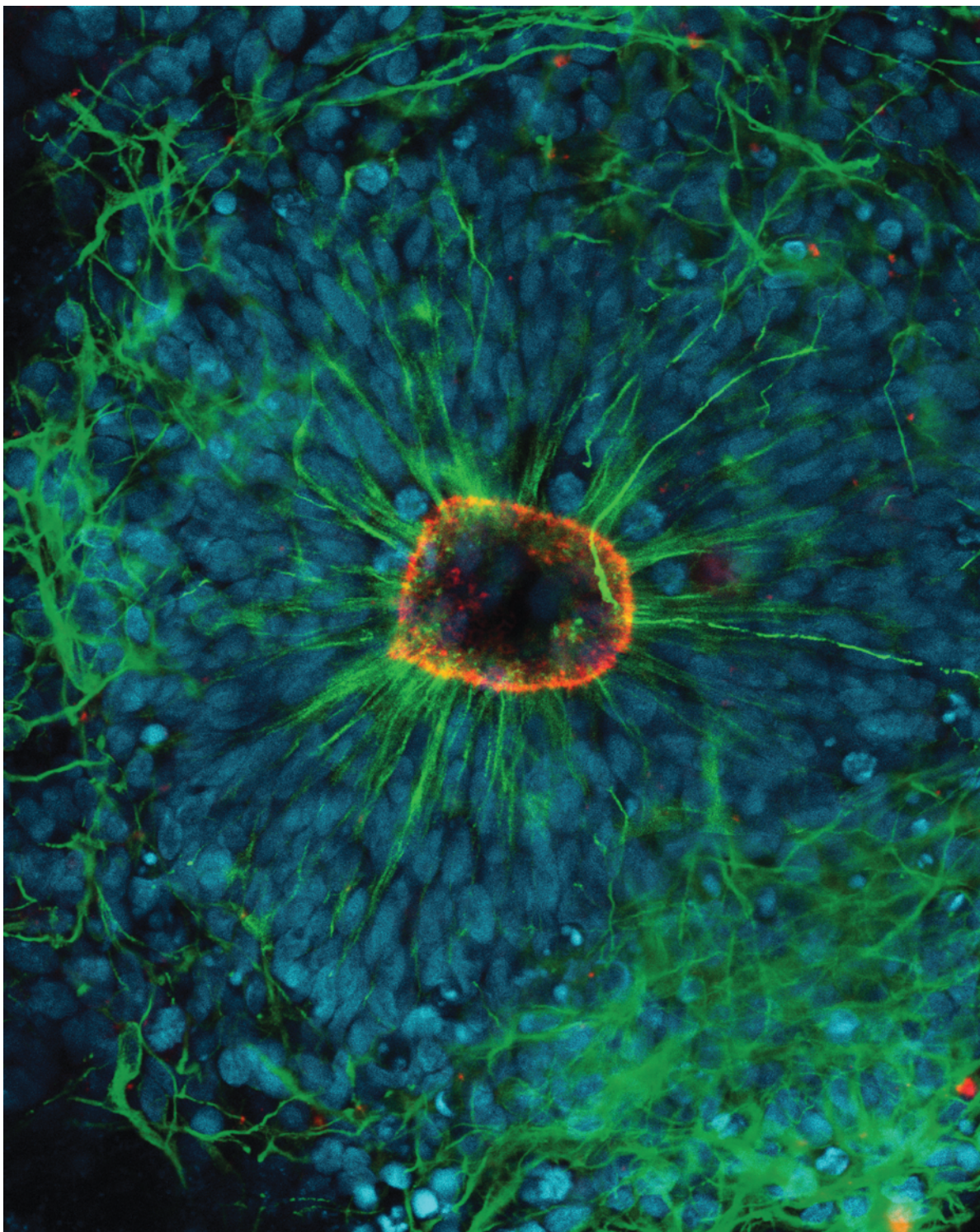
Po ocenah Združenih narodov se z diagnozo nevrološke ali psihiatrične motnje, kot so Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen ter depresija, spopada četrtna svetovnega prebivalstva. Te motnje vsako leto v večji meri prispevajo k invalidnosti kot srčni infarkti, različne oblike rakov ter okužbe s HIV/AIDS, botrujejo hudemu trpljenju ter bolnike oropajo zdravja in samostojnosti. Stroški zdravljenja in oskrbe zgolj v Združenih državah Amerike presegajo 1,5 bilijonov USD. Te številke so, skupaj z življenjskimi zgodbami bolnikov, glavno gonilo za doseganje napredkov v nevroznanstvenem raziskovanju.

Nevroznanstveniki raziskujejo biologijo živčnih celic in možganov pri živalih in ljudeh z namenom boljšega razumevanja bolezenskih procesov in razvoja zdravil. Ob odkritju obetavnega načina zdravljenja se povežejo z drugimi zdravstvenimi strokovnjaki ter skupaj temeljito preizkusijo, ali zdravilo deluje – najprej na živalih, kasneje pa tudi na ljudeh. Če se izkaže, da je zdravilo varno in učinkovito, sledi odobri-

tev za uporabo z namenom zdravljenja določene(-ih) bolezni. Raziskovalci so z opisanim postopkom v zadnjih desetletjih že velikokrat pomembno prispevali k lajšanju tegob, ki jih bolnikom predstavljajo različne duševne in nevrološke motnje.

V petdesetih in šestdesetih letih 20. stoletja se je tako uveljavilo zdravljenje z Levodopo, ki je milijonom bolnikov omogočila določeno mero nadzora nad simptomi in znaki Parkinsonove bolezni, v devetdesetih letih pa je po enakem postopku sledila vpeljava selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina za zdravljenje depresije.

Danes je nevroznanost napredovala do točke, ko si v bližnji prihodnosti z nekaj upanja lahko obetamo nove načine zdravljenja številnih motenj, od Alzheimerjeve bolezni in epilepsije do shizofrenije. Ker gre za področje, kjer vsako odkritje lahko pomeni nov pristop za lajšanje trpljenja, nadaljnje raziskovanje ni zgolj poklic, temveč obveza.



Coulthard, et al. Journal of Neuroscience, 2017.

Za raziskovanje človeških možganov je lahko uporabna tudi petrijevka. Slika prikazuje nevrnalno rozeto, model razvijajočih se človeških možganov, s katerim raziskovalci preučujejo rojstvo novih nevronov.

V središču rozete so izvirne celice, ki se delijo in spreminjajo v nevrone in glijo. Rdeči obroč je prikaz povezav med izvornimi celicami, novorojeni nevrone in celice glije pa se iz središča rozete širijo navzven proti zunanjemu robu možganov (označeno z zeleno barvo), pri čemer jim izvirne celice služijo kot ogrodje in opora. Predstavljeni model raziskovalcem omogoča opazovanje procesov v ozadju samih začetkov razvoja človeških možganov.

Temeljne značilnosti možganov

Možgani so nadzorni center telesa, sestavljeni iz več milijard nevronov. Ti sprejemajo in možganom posredujejo sporočila o dogajanju znotraj in v okolici telesa, nato pa, s prevajanjem v drugo smer, omogočajo usklajeno izvedbo ustreznega odziva: zavedne in nezavedne gibe, misli, čustvovanje in pomnjenje. Možgani lahko vse to izvajajo sočasno, kot marsikdo med nami verjetno ve iz lastnih izkušenj: met žoge ne ovira pogovora s prijateljem, načrtovanje večerje med nakupovanjem in sanjarjenje o vožnji z balonom na poti v službo pa sta mala malica. In kaj je tisto, kar možganom omogoča neovirano sočasno izvajanje tako številnih nalog? Organizacija v enote, prilagojene posameznim nalogam in sposobnostim.

ZGRADBA MOŽGANOV



Največjemu delu človeških možganov pravimo **veliki možgani (cerebrum)** in ga delimo na dve polobli, levo in desno. Povezujejo ju snopi živčnih vlaken, ki med eno in drugo poloblo prenašajo informacije, največji snop, ki po izgledu spominja na most med poloblama, pa se imenuje prečnik ali **corpus callosum**.

Močno nagubanemu povrhnjemu sloju cerebruma pravimo **možganska skorja**. Gube povečujejo njeno površino, zato se vanjo lahko spravi več nevronov, to pa prispeva k večji zmogljivosti možganov. Na podoben način kot geografi in raziskovalci za opis celin uporabljajo mejnike, kot so reke in gorovja, tudi nevroznanstveniki vsako možgansko poloblo na podlagi najglobljih gub v možganski skorji ločujejo na režnje – dele skorje, ki sodelujejo pri različnih nalogah. Takšen »možganski zemljevid« se utegne izkazati za uporabnega tudi ob branju

nadaljnjih poglavij pričuje knjižice.

Čelna (frontalna) režnja se nahajata na sprednjem delu možganov, tik nad očmi, in sodelujeta pri usklajevanju hotenih gibov, govora, spomina in čustvovanja, višjih umskih sposobnosti (na primer načrtovanja in reševanja nalog) ter številnih vidikih posameznikove osebnosti.

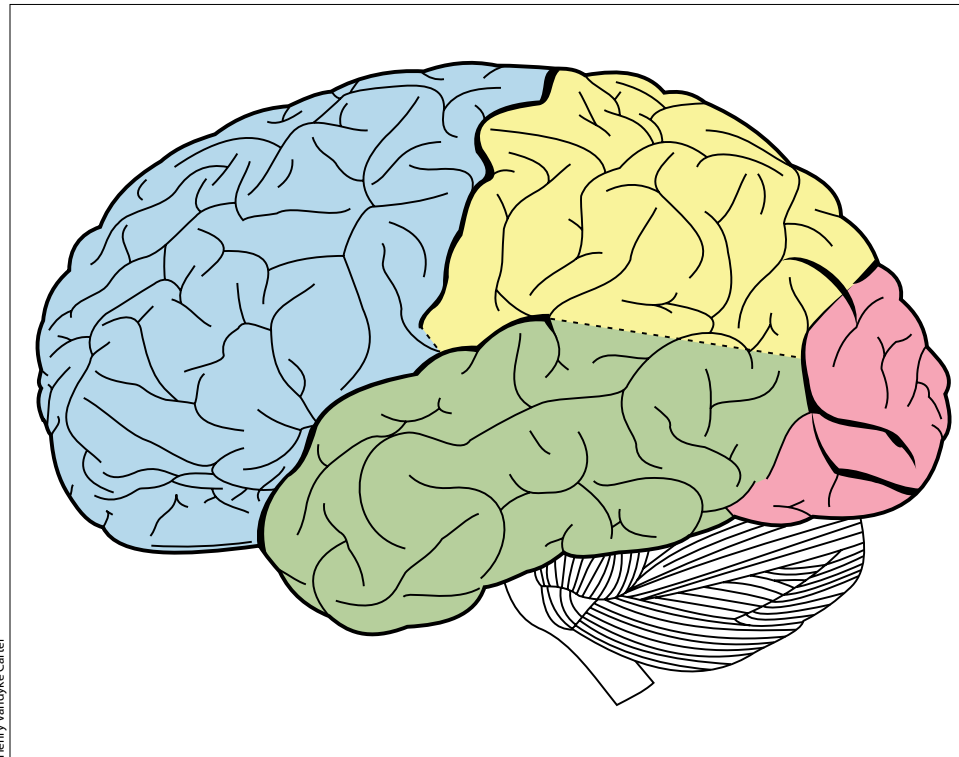
Temenska (parietalna) režnja se nahajata na vrhu možganov, takoj za čelnima režnjema, in obdelujeta čutne prilive iz kože, jezika, pa tudi nekatere vidike vidnih zaznav.

Na zadnjem delu možganov se nahajata **zatilna (okcipitalna) režnja**, ki obdelujeta vidne dražljaje, prepoznavata barve in oblike ter jih združujeta v zapleteno vidno zaznavo.

Senčna (temporalna) režnja se nahajata ob straneh možganov, v ravni oči (delno pa tudi nižje), ter prav tako sodelujeta pri nekaterih vidikih obdelave vidnih, dodatno pa tudi slušnih zaznav. V njuni globini, pod možgansko skorjo, se na vsaki strani nahajata **hipokampus**, ki sodeluje pri tvorbi novih spominov, in **amigdala**, ki spominom doda čustveno prvino.

Hipokampus in amigdala sta del **limbičnega sistema**, skupine struktur v globini možganov, ki sodelujejo pri uravnavanju čustev in motivacije. Drugi deli limbičnega sistema so še **talamus**, ki obdeluje in ostalim delom možganov posreduje informacije o čutnih prilivih, in **hipotalamus**, ki s hormonskimi signali, ki jih pošilja **hipofizi**, uravnava številne vidike delovanja telesa. Vse našteje strukture skupaj z možgansko skorjo tvorijo **prednje možgane (proencefalon)**.

Srednji možgani (mezencefalon) se nahajajo pod talamusom in vsebujejo posebne skupine nevronov, ki skrbijo za usklajene očesne gibe, mežikanje, ostrenje vida ter prožijo refleksne od-



Slika prikazuje osnovne štiri režnje možganske skorje. Čelni reženj, udeležen pri pozornosti, načrtovanju in sprejemanju odločitev, je obarvan modro. Senčni reženj, udeležen pri razumevanju in tvorbi jezika, pomnjenju in čustvovanju, je obraven zeleno. Temenski reženj, ki združuje in obdeluje čutne prilive, je označen z rumeno barvo, zatilni reženj, ki sodeluje pri oblikovanju vidnih zaznav, pa z rožnato barvo.

zive na zvočne dražljaje (npr. odskok ob nepričakovanem, glasnem zvoku). Drugi deli srednjih možganov zavirajo nehotene gibe in sodelujejo pri usklajevanju čutnih prilivov s finim nadzorom gibov, kar nam omogoča pisanje s svinčnikom ali igranje glasbila.

Nekatera izmed teh področij, skupaj z določenimi predeli prednjih možganov, tvorijo skupek struktur, imenovan **bazalni gangliji**, ki prispeva k uravnavanju zapletenih gibov.

Zadnji del možganov (rombencefalon) je udeležen pri nadzoru ravni krvnega sladkorja in spanca ter vključuje nekatere dele osrednjega živčevja, ki prispevajo k nadzoru gibov. **Mali možgani (cerebellum)** se nahajajo pod zatilnima režnjema in so po prostornini drugi največji del osrednjega živčevja, saj vsebujejo več kot polovico vseh živčnih celic,

ki ga tvorijo. Tudi zanje so značilne vijuge, gube, delitev na dve polobli in sodelovanje pri številnih procesih (na primer usklajenem izvajanju hotenih gibov in učenju novih gibalnih veščin, pomembno vlogo pa igrajo tudi pri dojemanju prostora in časa). Okvare malih možganov se lahko kažejo z značilno sunkovito, aritmično hojo in nezmožnostjo natančnega približanja kazalca konici nosu.

Pod malimi možgani se nahaja **pons**, ki vpliva na dihanje in držo. V zadnji del možganov uvrščamo tudi **podaljšano hrbtenjačo (medullo)**, ki povezuje možgane in hrbtenjačo ter vsebuje nevarna omrežja, ki uravnajo osnovne življenjske procese, kot so dihanje, bitje srca in požiranje. Srednji možgani, pons in medulla skupaj tvorijo **možgansko deblo**.

RAZVOJ MOŽGANOV



Težko je verjeti, da se je tako zapleten organ, kot so (človeški) možgani, razvil iz preproste strukture, ki spominja na cev. Možgani najstarejših vretenčarjev so bili najbrž precej podobni škrgoustkinim – komaj kaj več od razširitve v votli nevrolni cevi, ki poteka vzdolž njenega hrbtišča. Kljub temu, da so navidezno enostavni, pa tudi škrgoustkini možgani vsebujejo specializirana področja živčnih celic, ki obdelujejo določene vrste dražljajev, kot je prisotnost svetlobe ali kemijskih spojin v vodi. V najzgodnejšem obdobju razvoja so bili tudi človeški možgani zgolj preprosta cev, še danes pa jih delimo na enaka področja kot možgane naših predhodnikov.

»Možganski del« nevroalne cevi zgodnjih vretenčarjev se je z naraščajočim številom nevronov izoblikoval v tri ločene izbokline, ki so se kasneje razvile v prednje, srednje in zadnje možgane. Področje za zaznavo prisotnosti kemijskih spojin v prednjih možganih se je razvilo v **olfaktorni bulbus**, z razvojem očesnih struktur pa so se področja za zaznavo svetlobnih dražljajev razširila in začela obdelovati bolj zapletene vidne zaznave. Pojav malih možganov je sledil razvoju zadnjih možganov in dopolnil nabor področij, udeleženih pri pobegu pred plenilci in umeščanju telesa v prostor – oboje je za ribo, ki plava po vodi, precej pomembnejše kot za škrgoustko, ki večino življenja preživi zakopana v mulj.

Področja, ki so lahko hitro obdelala vidne in slušne dražljaje ter uskladila ustrezen odziv (pobeg, prehranjevanje ali parjenje), so se pri vretenčarjih razvijala naprej. To je sčasoma privedlo do povečanja prednjih možganov in razvoja možganskih polobel. Pri zgodnjih sesalcih se je skorja velikih in

malih možganov še dodatno razširila in z večjim številom slojev živčnih celic, urejenih v vijuge, omogočila razvoj bolj zapletenih in zmogljivih tkiv.

NEVRALNA OMREŽJA



Informacije med različnimi predeli možganov potujejo po verigah živčnih celic, ki jih lahko prenašajo čez dolge razdalje. Če so živčna vlakna, ki povezujejo določena področja možganov, urejena v snope, jim pravimo trakti. Primeri večjih traktov vključujejo **prečnik ali corpus callosum**, ki povezuje možganski polobli, in nekoliko manjšo prednjo komisuro, ki prenaša informacije med levim in desnim senčnim režnjem.

Skupina traktov, ki povezuje niz možganskih področij, se imenuje nevroalna omrežje. Nevralna omrežja usmerjajo signale ter omogočajo njihovo obdelavo in organizacijo informacij v delčku sekunde.

Kaj se na primer dogaja v možganih med gledanjem filma? Možgani množico premikajočih se oblik pretvorijo v prepoznavne like in ozadje. Proces se začne s fotoreceptorji, celicami v mrežnici, ki prožijo električne signale ob osvetlitvi s svetlobo določenih valovnih dolžin. Ko ti signali dosežejo vidni živec, po njem potujejo po optičnem traktu v talamus, kjer se nevroni odzivajo na obliko, barvo ali premikanje predmetov na platnu ter posredujejo svoje signale v primarno vidno skorjo v zatilnem režnju zadnjega dela možganov. Živčne celice v primarni vidni skorji zaznavajo robove predmetov v vidnem polju in združujejo prilive iz obeh vidnih živcev, s čimer ustvarijo tridimenzionalno podobo zunanjega sveta, ta pa se še dodatno izpili v dveh vzporednih poteh procesiranja: v prvi nevroni senčnih režnjev prepoznajo in opredelijo predmete, v drugi pa

nevroni temenskih režnjev zaznajo njihovo prostorsko lego – in vse naštetu ponazarja le obdelavo vidnih dražljajev! Razvoj nove tehnologije, ki nam omogoča opazovanje aktivnosti različnih možganskih področij pri izvajanju različnih nalog, ponuja čedalje boljši uvid v to, kateri deli možganov sodelujejo pri katerih procesih.

Aktivnost možganskih omrežij ustvarja možganske ritme

Komunikacija med vidno skorjo in talamusom je dvosmerna, kar obdelavo vidnih dražljajev združi z obdelavo drugih zaznav – gre za primer talamokortikalne zanke. Potovanje nevronskega signala skozi talamus in skorjo ustvarja ritmična nihanja električne aktivnosti, ki jih lahko zaznamo z **elektronecefalografom (EEG)** in jih imenujemo **možganski ritmi**. Slednje glede na njihovo obliko v elektroencefalografskem zapisu ločimo v štiri kategorije.

V budnih možganih se običajno pojavljajo ritmi alfa in beta. Prvi nastajajo predvsem v temenskih in zatilnih režnjih ob zaprtih očeh in v sproščenem stanju, zanje pa je značilna frekvenca med 8 in 13 Hz (hertz je mera za frekvenco; 1 Hz je enako 1 nihaj ali cikel na sekundo). Ritmi beta so nekoliko hitrejši, saj njihova frekvenca znaša med 14 in 30 Hz, in se značilno pojavljajo nad čelnimi in temenskimi režnji med obdelavo čutnih zaznav ali osredotočenim izvajanjem naloge. Ritmi theta in delta se značilno pojavljajo med spanjem. Prvi so s frekvenco med 4 in 7 Hz počasnejši od ritmov alfa, ritmi delta, ki so značilni za globok spanec, pa so še počasnejši, saj njihova frekvenca običajno znaša manj kot 3,5 Hz. Ritmi alfa in delta so običajno večje amplitude od ritmov beta in theta,

razpon vseh naštetih ritmov pa je, če jih merimo z elektrodami na lasišču, v območju mikrovoltov (μV): 20-200 μV pri ritmih alfa in delta ter 5-10 μV pri ritmih beta in theta.

Nevralna omrežja organizirajo in povezujejo informacije

Možgani in hrbtenjača vsebujejo številna nevralna omrežja, ki vključujejo spinalne trakte (zaporedja nevronov, ki prenašajo informacije

kst. Povratne zanke, ki zajemajo poti med hipokampusom in senzorično skorjo, omogočajo prepoznavo znanih ali opredelitev doslej neznanih prilivov iz okolja. Sorodna omrežja, ki hipotalamus povezujejo s talamusom, omogočajo vpliv spominov na zavestno vedenje in nezavedne telesne odzive. Refleksne zanke so vezja, ki odziv sprožijo, še preden se ga zavemo, in so pod lokalnim nadzorom informacijskih prilivov v in iz

nekoliko spremeni in vsebuje čedalje več kompleksnih informacij, to pa nam omogoča, da v množici ljudi prepoznamo babičin obraz ali predvidimo, kam moramo steči, da bi ujeli žogo.

Čeprav naj bi bil vsak stolpec v možganski skorji posvečen posamezni in točno določeni nalogi, lahko na končni rezultat s svojo aktivnostjo vplivajo tudi stolpci v bližini, saj se nevroni v sosednjih stolpcih med seboj povezujejo. Če vsaka živčna celica deluje kot mikroprocesor, ki seštevava vse prilive, preden odda lasten signal, lahko moč prilivov iz okolice dinamično vpliva na izid tega procesa, to pa je verjetno tisto, kar možganom omogoča prožnost v prilagajanju različnim razmeram.

Živčne celice so urejene v sloje, razporejene po debelini skorje, podobno kot knjižne police v omari.

skozi možgansko deblo in hrbtenjačo, bodisi v smeri od čutnih receptorjev v koži in mišicah do talamusa in delov skorje, ki zaznava, kot sta dotik in pritisk, obdelajo; bodisi pa v obratni smeri, od možganskih področij, ki sodelujejo pri načrtovanju gibov, skozi možgansko deblo in hrbtenjačo do mišic, ki jih izvedejo). Druga nevralna omrežja nudijo povratne informacije, ki pripomorejo k ustreznejši obdelavi senzoričnih in motoričnih signalov. Bazalni gangliji so primer povratne zanke, ki informacije iz možganske skorje o načrtovanju giba pretvori v signale, ki se vrnejo v korteks in bodisi spodbudijo bodisi zavrejo proženje posameznih delov giba. Zanke, ki povezujejo možgansko deblo in male možgane, vplivajo na časovno zaporedje in moč motoričnih signalov, nekatere pa vključujejo tudi trakte iz možganske skorje, ki izvedbo giba obarvajo glede na okoljski ali čustveni kontekst.

hrbtenjače ali globokih možganskih področij ter skorje ne dosežejo.

NEURALNA VEZJA



Čeprav vsak del možganov analizira le omejen nabor prilivov, je osnovni mehanizem vselej enak: ko signal prispe do določenega področja možganov, se aktivirajo nevralna vezja – medsebojno povezani nevroni, ki vhodne prilive spremenijo v izhodne signale, ki jih lahko posredujejo drugim predelom možganov.

Možganska skorja je polna nevralnih vezij, saj so živčne celice urejene v sloje, razporejene po debelini skorje, podobno kot knjižne police v omari. Vezja so organizirana v stolpce, saj vsak nevron tvori stike z drugimi nevroni v slojih nad in pod seboj. Nevroni v enem stolpcu tako tvorijo verigo in drug drugemu posredujejo signale o informacijskih prilivih. Signal se ob vsakem prenosu

Ekscitatorni in inhibitorni nevroni

Vsak posamezni nevron je bodisi ekscitatoren bodisi inhibitoren. Večina, okoli 80 %, jih je **ekscitatornih**, kar pomeni, da s proženjem lastnih signalov povečujejo verjetnost proženja signalov v tarčnih nevronih. V številnih delih možganske skorje je najbolj zastopan ekscitatorni tip nevrona, t. i. piramidna celica, ki je ime dobila zaradi oblike celičnega telesa. Vsaka piramidna celica ima dve skupini razvejanih dendritov, eno na vrhu in drugo, krajšo, na bazi, ki zbira signale iz nevronov iz vseh slojev skorje. Iz telesa celice izrašča razvejan akson, ki en električni signal dostavi številnim tarčam. Preostalih 20 % **inhibitornih** nevronov s svojimi signali zmanjšuje aktivacijo tarčnih živčnih celic ter tako uravnava aktivnost vezja.

Vsako nevronske vezje vključuje ekscitatorne in inhibitorne nevrone. Živčne celice, ki vzdolž vezja prevajajo signale in jih naposled posredujejo tudi v oddaljena možganska področja,

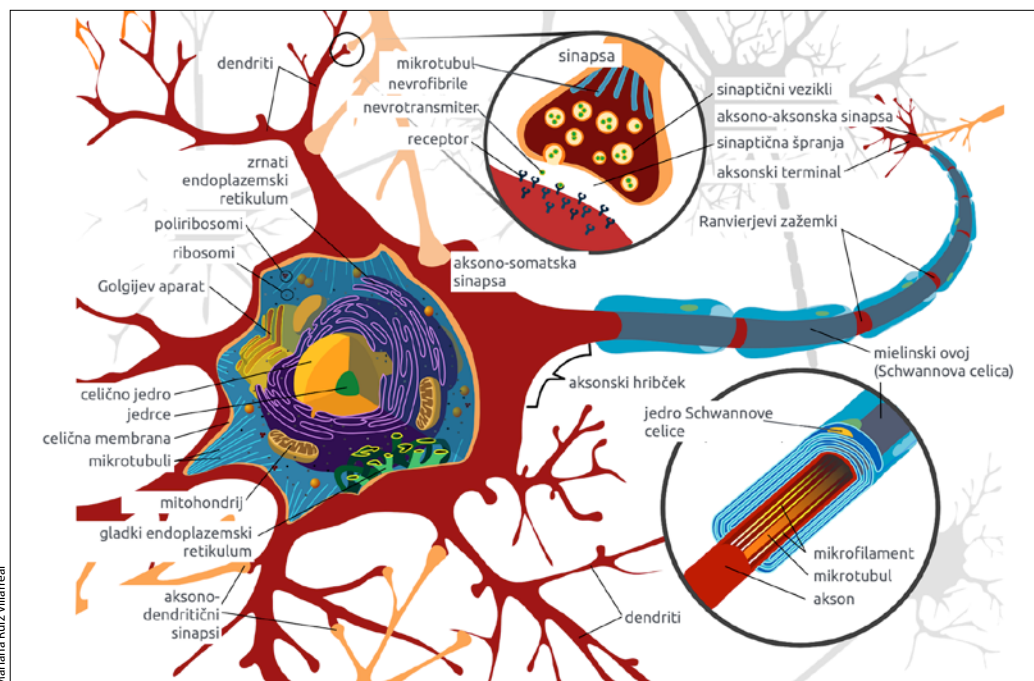
so običajno ekscitatorne, tiste, katerih signali potujejo do posameznih delov enega vezja, pa največkrat inhibitorne. Ravnesje med naštetima vrstama signalov je verjetno pomembno vpleteno v proces učenja, saj prispeva k temu, da v druge dele možganov in oddaljene dele telesa dospejo uravnavani signali in sporočila. Epileptični napadi in stanja, pri katerih se pojavljajo, so morda posledica neravnovesja v delovanju ekscitatornih in inhibitornih nevronov.

Nevroni so znotraj vezij lahko organizirani na različne načine, ki vsak po svoje vplivajo na to, kako posamezno vezje obdeluje informacije. V naprej usmerjenem inhibitornem vezju (angl. *feed-forward inhibitory circuit*) se inhibitorni internevroni povezujejo s sosednjimi vezji tako, da ekscitatorna aktivnost v enem stolpcu sočasno pošlje inhibitorne signale v sosednje stolpce in zmanjša njihovo aktivnost. V povratnem inhibitornem vezju pa ekscitatorni nevroni vzdružijo svoje tarče, med katerimi so tudi inhibitorni nevroni, usmerjeni proti predhodnim delom istega vezja. V obeh primerih gre za t. i. rekurentno nevronske omrežje, pri katerem živčne celice v medsebojno povezanih nevronskih vezjih druga drugi pošiljajo povratne signale.

NEVRONI IN GLIJA



Funkcijska enota nevrnalnih vezij in omrežij je **neuron**, specializirana celica, ki prevaja električne signale drugim nevromom, mišičnim vlaknom ali žlezam. Nevroni se med seboj razlikujejo po obliki in velikosti, vendar imajo vsi (**celično telo**, **dendrite** in **akson**). Telo celice, imenovano tudi **soma**, vsebuje celično jedro, večino citoplazme in mnoge molekule, ki izgrajujejo in na različne



To je **neuron**, gradnik živčevja. Nevroni so lahko različnih oblik in velikosti, vendar si delijo nekatere osnovne značilnosti. Celično jedro se nahaja v somi, telesu celice. Dendriti, ki izraščajo iz some, sprejemajo signale iz drugih nevronov v stikih, imenovanih sinapse. Neuron pošilja svoje signale vzdolž aksona, dolgega odrastka, ki se konča z aksonskimi terminali, iz katerih se sproščajo sporočilne molekule, imenovane **neurotransmiterji**.

konce celice dostavljajo beljakovine, ključne za njeno normalno delovanje. Dendriti so razvejani izrastki iz telesa celice, ki zbirajo vhodne signale iz drugih nevronov. Električni signali, ki jih pošilja posamezni nevron, potujejo vzdolž aksona – daljšega odrastka, ki se lahko tudi razveji in se naposled konča v aksonskih terminalih, kjer se signal čez sinapso prenese naslednji celici. Razpon dolžine aksonov znaša od delčka centimetra do več kot enega metra.

Nevrone vzdržujejo in podpirajo celice **glije**. Čeprav je dolgo veljalo, da je glije v možganih vsaj desetkrat več kot nevronov, nedavne raziskave kažejo, da je to razmerje v nekaterih predelih možganov (pri ljudeh in nekaterih drugih primatih) skoraj izenačeno – kljub temu pa drži, da se med posameznimi predeli možganov lahko precej razlikuje. V

osrednjem živčevju se nahajajo štirje osnovni tipi celic glije: **astrociti**, **mikroglija**, **ependimske celice** in **oligodendrociti**. Astrociti v možganih tvorijo omrežje, ki uravnava koncentracije ionov v okolici nevronov, jim dostavlja hranila in prispeva k uravnavanju nastajanja novih povezav med živčnimi celicami. Mikroglija so osrednje »imunske celice« osrednjega živčevja, ki s fagocitozo odstranjujejo celične odpadke in povzročitelje okužb, lahko pa tudi uravnavajo nastanek novih povezav med nevroni. Ependimske celice tvorijo likvor, tekočino, ki obdaja in ščiti osrednje živčevje, oligodendrociti pa prevajanje signalov vzdolž nevronov izboljšujejo tako, da tvorijo maščobno ovojnico okrog aksonov, imenovano **mielin**.

Ionski kanali in akcijski potenciali

Ioni so električno nabiti atomi,

ki lahko celično membrano nevrona prehajajo le skozi predorom podobne beljakovine, imenovane **ionski kanali**. Ti tvorijo pregrado, ki omogoča prehod zgolj nekaterim ionom, njihovo prehanje pa spremeni napetostni potencial med notranjostjo in zunanostjo celice ter tako vpliva na verjetnost, da se bo v nevronu sprožil električni signal.

Razlika med notranjostjo in zunanostjo celične membrane v neaktivnih nevronih sesalcev znaša približno -70 milivoltov (mV), kar pomeni, da je notranjost bolj negativna od zunanosti. Na ta **membranski potencial** vplivajo vhodni signali iz drugih nevronov znotraj posameznega nevrnega vezja, ki prek odpiranja različnih ionskih kanalov na dendritih lahko zmanjšajo negativnost membranskega potenciala (oziroma nevron **depolarizirajo**), ali pa jo povečajo (in nevron **hiperpolarizirajo**). Če seštevek vseh signalov iz dendritov preseže prag vzdražnosti membrane, se avtomatično odprejo napetostno-odvisni ionski kanali in sprožijo električni impulz, imenovan **akcijski potencial**, ki se vzdolž aksona prenese do naslednjega nevrona v vezju.

SINAPSE IN NEVROTRANSMITERJI



Signali se med živčnimi celicami prenašajo prek stikov, imenovanih **sinapse**. V večini vezij sinapsa vključuje konec aksona ene živčne celice, dendrit sosednjega nevrona in vmesni prostor, imenovan sinaptična špranja, čigar obstoj je bil z elektronskim mikroskopom potrjen šele okoli leta 1950. Špranja je dovolj široka, da neposredni prenos električnega impulza ni mogoč; namesto njega informacija potuje v obliki kemijskih signalov oziroma **nevrotransmitterjev**.

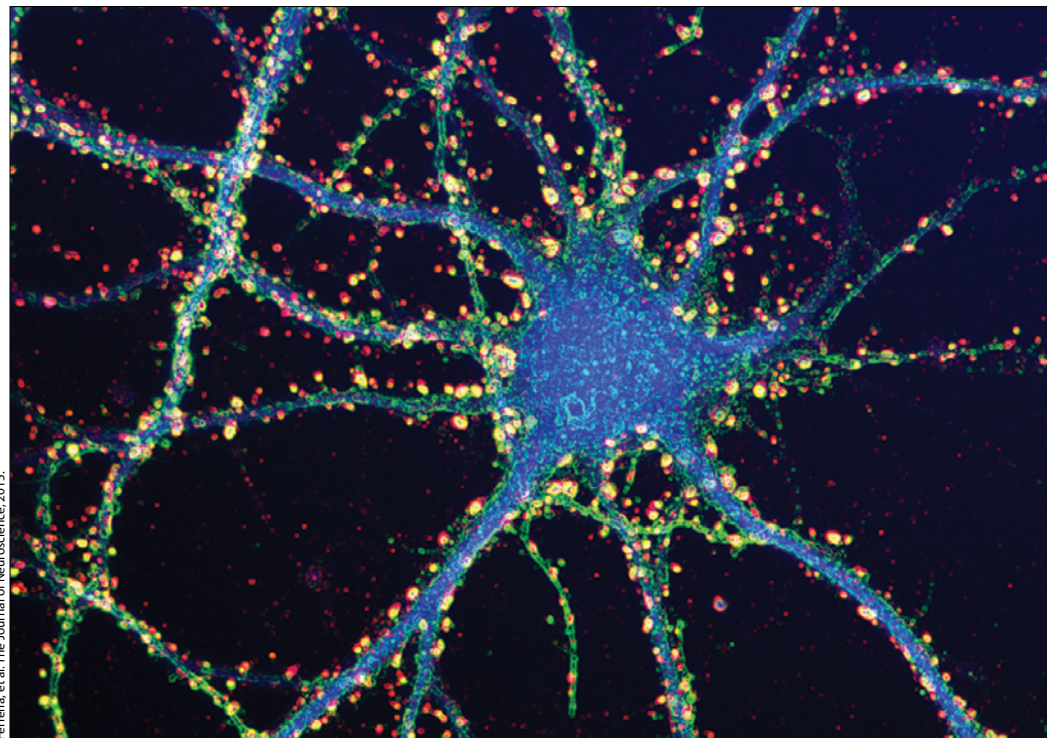
Ko akcijski potencial dospe do aksonskega terminala, sprememba

napetosti povzroči odprtje ionskih kanalov v membrani in prispeva k povečanju koncentracije kalcijevih ionov v celici. Njihova vezava na sinaptične vezikle (»pakete« nevrotransmitterjev, obdane z delom celične membrane) vodi v zlitje sinaptičnih veziklov z membrano nevrona in sprostitvev nevrotransmitterjev v sinaptično špranjo. Delci celične membrane se nato znova uvihajo in napolnijo s svežo pošiljko nevrotransmitterjev.

Številne snovi, vključno z aminokislinami, plini, majhnimi organskimi molekulami in kratkimi peptidi, lahko učinkujejo kot nevrotransmiterji. Nevroni lahko v aksonskem terminalu tvorijo majhne ne-peptidne molekule, kot sta dopamin in acetilholin, peptidni nevrotransmiterji pa lahko nastajajo zgolj v somi, saj se le tam nahajajo ribosomi. Vezikli, ki vsebujejo

nevrotransmiterje, brstijo iz stene Golgijevega aparata (celičnega organela, ki izdeluje in »pakira« beljakovine) in se vežejo na kinezine – posebne beljakovine, ki jih vzdolž aksonskega mikrotubulnega ogrodja »odvlečejo« do aksonskih terminalov.

Ko se sprostijo iz aksonskega terminala, nevrotransmiterji prečkajo sinaptično špranjo in dospejo do zunanje površine dendrita, ki pod mikroskopom zaradi obilice nevrotransmiterskih **receptorjev** izgleda nekoliko zadebeljeno in se zato imenuje postsinaptična zgostitev. Vsaka izmed molekul, ki igra vlogo nevrotransmiterja, se svojemu receptorju prilega tako, kot se ključ prilega ključavnici. Receptorji so sklopljeni z ionskimi kanali tako, da vezava nevrotransmiterja na receptor sproži njihovo odpiranje in spremeni membranski potencial postsinaptične



Ferreira, et al. The Journal of Neuroscience, 2015.

Dendriti, ki izraščajo iz telesa živčne celice, sprejemajo informacije iz drugih nevronov v stikih, imenovanih sinapse. Vsak posamezni dendrit lahko tvori na tisoče sinaps, ki skupaj ustvarjajo kompleksno vezje, ki uravnava delovanje možganov. Sinapse na prikazanem mišjem nevronu so označene z rumeno in rdečo barvo.

živčne celice. Astrociti v neposredni bližini iz sinaps odstranijo presežke nevrottransmitterjev, kar preprečuje prekomerno vezavo na receptorje.

V splošnem ločimo dva tipa postsinaptičnih receptorjev. Ionotropni receptorji so tisti, pri katerih se nevrottransmitter veže na del (sicer zaprtega) ionskega kanala in prek spremembe njegove tridimenzionalne zgradbe sproži njegovo odpiranje, kar

rajo membrano dendrita, inhibitorni nevroni pa nevrottransmitterje, ki jo hiperpolarizirajo. Najpogostejši i nevrottransmitter v možganih je **glutamat**, najpogostejši inhibitorni nevrottransmitter pa **gama-aminomaslena kislina** (angl. *gamma-aminobutyric acid* - **GABA**).

Glutamat je aminokislinski nevrottransmitter, ki kot ekscitatorni nevrottransmitter nastopa pri približno

RECEPTORJI IN MOLEKULSKA SIGNALIZACIJA

Nevroni imajo receptorje za številne molekule, ki različno vplivajo na njihovo delovanje in vključujejo: **hormone**, ki možganom posredujejo usmerjena sporočila o stanju in delovanju oddaljenih tkiv; **nevro-modulatorje**, med katere uvrščamo endokanabinoide (snovi, proizvedene v telesu, podobne tistim, ki izvirajo iz konoplje), ki zavirajo sproščanje nevrottransmitterjev; in **prostaglandine**, majhne maščobne molekule, ki povečajo občutljivost na bolečinske dražljaje in spremenijo odziv možganov na bolečino in vnetje.

Posamezni nevroni imajo receptorje za različne vrste hormonov in nevromodulatorjev, vendar njihova vezava vselej sproži zaporedje kemijskih reakcij znotraj celice. Proces se začne z vezavo hormona ali nevromodulatorja na ustrezni receptor. Če je slednji na površju celice, pride do spremembe v njegovi zgradbi in serije znotrajceličnih reakcij, ki signal ojačajo in spremenijo delovanje nevrona tako, da spremenijo membranski potencial, ali pa tako, da spremenijo aktivnost določenih encimov.

Če hormon ali nevromodulator lahko prehaja celično membrano, kar velja za steroidne hormone, kot sta estradiol ali kortizol, se receptor lahko nahaja tudi v somi nevrona. Vezava hormona ga spremeni v transkripcijski dejavnik, ki lahko prehaja v jedro celice, se veže na določene gene in vpliva na njihovo izražanje.

NEVRONI, GENI IN IZRAŽANJE GENOV

Nevroni se razlikujejo po številnih lastnostih, med katere prištevamo izgled in delovanje. Ločimo jih lahko tudi po vrsti nevrottransmitterjev, ki jih

Vsaka izmed molekul, ki igra vlogo nevrottransmitterja, se svojemu receptorju prilega tako, kot se ključ prilega ključavnici.

omogoči prehod ionov skozi celično membrano. Metabotropni receptorji so nekoliko bolj zapleteni, saj je nevrottransmitterski receptor ločen od ionskega kanala, povezuje pa ju kaskada biokemijskih reakcij, ki se sprožijo ob vezavi nevrottransmitterja na receptor. Ta odziv je počasnejši od odziva ionotropnih receptorjev in v postsinaptični celici sproži zaporedje dogodkov, ki lahko botrujejo odpiranju oddaljenih ionskih kanalov ali aktivaciji drugih molekul v celici.

Vezava nevrottransmitterjev na receptorje je kratkotrajna. Ko se konča, se ionski kanali vrnejo v mirovno stanje in prenehajo vplivati na membranski potencial živčne celice, nevrottransmitterji pa se bodisi razgradijo bodisi **ponovno privzamejo** v aksonski terminal presinaptične celice.

Ekscitatorni in inhibitorni nevroni se ločijo tudi po nevrottransmitterjih, ki jih izdelujejo. Ekscitatorni nevroni tvorijo nevrottransmitterje, ki odpirajo ionske kanale in depolarizi-

polovici vseh ekscitatornih sinaps v možganih. Veže se lahko na različne ionotropne receptorje, med katerimi so najpomembnejši AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kislina) in NMDA (N-metil-D-aspartat). Učinek aktivacije AMPA receptorjev je hiter in kratkotrajen, NMDA receptorji pa se aktivirajo počasneje in predvsem v odziv na več zaporednih akcijskih potencialov. Medsebojni vplivi teh dveh tipov receptorjev verjetno igrajo pomembno vlogo pri učenju in spominu.

GABA je najpomembnejši inhibitorni nevrottransmitter v možganih, ki se veže na dve skupini receptorjev, ionotropno in metabotropno. Ionotropni receptorji GABA so ionski kanali, ki v celico prepuščajo negativno nabite kloridne ione, metabotropni receptorji GABA pa odpirajo ionske kanale, ki iz celice prepuščajo pozitivno nabite kalijeve ione. V obeh primerih se znižata membranski potencial nevrona in verjetnost proženja akcijskega potenciala.

nevroni proizvajajo (in ki določajo, ali so njihovi signali ekscitatorni ali inhibični), ter po številu in tipu nevrotansmičerskih in nevromodulatorskih receptorjev. Prvi določajo občutljivost nevronov na učinke posameznih nevrotansmičerskih, drugi (npr. receptorji za nevromodulatorje in hormone, kot so vazopresin, estradiol ali kortizol) pa njihove odzive.

Vse celice v telesu, vključno z nevroni, vsebujejo enako DNK in enake gene. Razlike med celicami izhajajo iz razlik v izražanju posameznih genov (oziroma razlik v tem, iz katerih genov se tvorijo beljakovine, ki nato vplivajo na celično delovanje). Vsaka celica (ali tip celice) izgraja beljakovine iz malce drugačnega nabora genov.

Mehanizmi, ki določajo, kateri geni se izražajo v nevronih, so predmet številnih raziskav. Pogosto vključujejo kemijske spremembe kromatina oziroma DNK, ovite okoli posebnih beljakovin, kar olajša njeno shranjevanje v celičnem jedru. Genski zapis, iz katerega se aktivno tvorijo beljakovine, mora biti dostopen ustreznim encimom, zato se ta del DNK odvije (t. i. odvit kromatin); tisti del molekule DNK, ki v tem procesu ni udeležen, pa ostane tesno zvit. Kemijske spremembe, ki vplivajo na odvijanje in razkrivanje kromatinskih kompleksov, lahko aktivirajo ali utišajo izražanje genov na posameznem odseku DNK in

so običajno reverzibilne, kar nevronom omogoča prilagajanje na spremembe v okolju in hormonska sporočila.

Geni, ki vplivajo na zgradbo in delovanje nevronov, se lahko razlikujejo tudi med posamezniki. Genske različice ali aleli so posledica različnega zaporedja nukleotidov, ki tvorijo posamezni gen. Čeprav različni aleli načeloma nosijo zapis za isto beljakovino, lahko razlike v nukleotidnem zaporedju botrujejo razlikam v zgradbi beljakovine, ki vplivajo na njeno delovanje. Posamezni alel lahko nosi zapis za manj učinkovito obliko encima, nekateri aleli pa so povezani tudi s pojavom nevroloških bolezni: Tay-Sachsova bolezen je smrtna neurodegenerativna bolezen, ki jo povzroča mutacija v genu za del encima beta-heksozaminidaze A. Mutirana oblika encima je neučinkovita pri presnovi nekaterih maščobnih molekul, ki se zato kopičijo in okvarjajo živčne celice. Ker je primerov, pri katerih majhne spremembe v genskem zapisu pomembno vplivajo na delovanje možganov, zelo veliko, tehnološki napredki pa že omogočajo določevanje zaporedja nukleotidov v celotnem genskem zapisu posameznika, v naslednjem desetletju obstaja upanje za pomembne preboje v razumevanju genskih temeljev motenj v delovanju možganov. ■

Občutja in zaznava

Čutne organe si lahko predstavljamo kot okna možganov v zunanji svet, ki pa ne vsebuje dejanskih podob, zvokov, okusov in vonjav. Namesto tega nas obkrožajo različne vrste energije in molekul, ki jih moramo pretvoriti v zaznave ali občutke. Da bi takšna preobrazba delovala, naši čutni organi skozi proces transdukcije pretvorijo dražljaje, kot so svetlobni valovi ali molekule hrane, v električne signale. Ti se nato prenašajo preko številnih celic in vlaken v specializirana področja naših možganov, ki jih nato obdelajo in združijo v celostno zaznavo okolice.

VID

Vid tvorijo številni sočasni procesi, ki nam omogočajo, da vidimo dogajanje okrog nas, kar ga naredi enega izmed naših najzapletenejših čutov. Zato ni presenetljivo, da vidni sistem vključuje približno 30 odstotkov človeške možganske skorje, kar je več kot katerikoli drugo čutilo. Zaradi dolgega in podrobnega preučevanja zdaj o vidu vemo več kot o drugih zaznavnih sistemih. Znanje o pretvorbi svetlobne energije v električne signale izvira predvsem iz raziskav na vinskih mušicah (lat. *drosophila*) in miših. Višjo stopnjo vidnega procesiranja pa so raziskovalci preučevali na opicah in mačkah.

V številnih vidikih je vid podoben fotografiranju s staromodnim fotoaparatom. Svetloba prehaja skozi roženico in nato skozi zenico vstopi v oko. Šarenica s spreminjanjem velikosti zenice uravnava količino te vstopne svetlobe. Leča nato ukrivi svetlobne žarke tako, da padejo na del notranje površine očesnega zrkla, ki ga sestavljajo posebne celice, poznanega tudi pod imenom mrežnica. Toga roženica sicer opravi začetno ostrenje, leča pa

se lahko odebeli ali splošči, da so bližnji ali daljni predmeti na mrežnici še bolj izostreni. Podobno kot pri fotoaparatu, ki zajema fotografije na film, se vidni dražljaji preslikajo na mrežnico kot dvodimenzionalna obrnjena slika. Predmeti, ki se v našem okolju nahajajo na desni strani, so prikazani na levi strani mrežnice in obratno; objekti, ki se v okolju nahajajo zgoraj, so prikazani v spodnjem delu mrežnice in obratno. Ti signali so sprva obdelani v specializiranih celicah v več plasteh mrežnice, nato pa preko **optičnih živcev** potujejo v druge dele možganov, kjer so podvrženi nadaljnji integraciji in interpretaciji.

Triplastna mrežnica



Tri vrste nevronov v mrežnici, ki so **fotoreceptorji**, **internevroni** in **ganglijske celice**, so organizirane v več plasti. Preden te celice pošljejo informacije v možgane, se med seboj intenzivno sporazumevajo. Svetlobno občutljivi fotoreceptorji, znani pod imenom **paličnice** in **čepnice**, se nahajajo v najbolj obrobni plasti mrežnice. To pomeni, da svetloba po vstopu skozi roženico in lečo potuje skozi drugi dve plasti nevronov, šele nato pa doseže fotoreceptorje. Ganglijske celice in internevroni se ne odzivajo neposredno na svetlobo, ampak obdelujejo in posredujejo informacije iz fotoreceptorjev. Aksoni ganglijskih celic nato skupaj zapustijo mrežnico in tako tvorijo vidni živec.

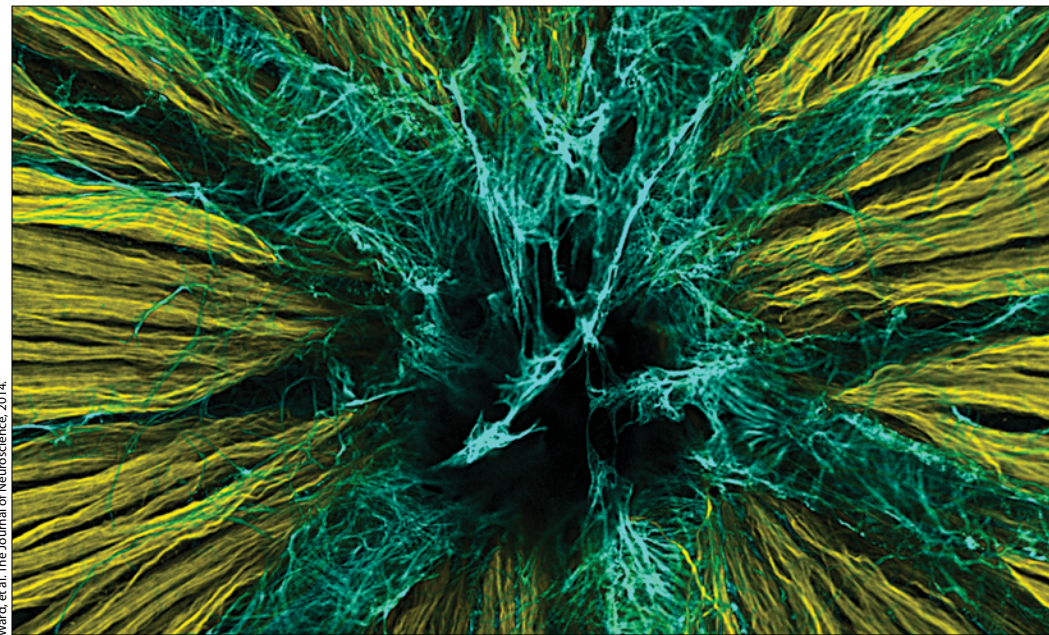
V človeškem očesu se nahaja približno 125 milijonov fotoreceptorjev, ki pretvorijo svetlobo v električne signale. Postopek pretvorbe ene oblike energije v drugo, poznan tudi pod imenom transdukcija, poteka v večini senzoričnih sistemov. Izredno občutljive paličnice, ki pri ljudeh predstavljajo približno 95 odstotkov

fotoreceptorjev, omogočajo vid tudi v medli svetlobi. Nasprotno pa se v čepnicah prične zaznava podrobnosti in barv, kar nam omogoča izvedbo dejavnosti, ki zahtevajo visoko ostrino vida. Človeško oko vsebuje tri vrste čepnic, ki se razlikujejo po občutljivosti na svetlobe različnih barv oziroma valovnih dolžin (rdeča, zelena ali modra). Njihove občutljivosti se deloma prekrivajo, pri čemer različne kombinacije aktivnosti čepnic posredujejo informacije o določeni barvi, kar omogoči zaznavo znanega barvnega spektra. Na ta način so človeške oči podobne računalniškim monitorjem, ki mešajo rdeče, zelene in modre barve, da ustvarijo milijone barv.

Središče mrežnice vsebuje veliko več čepnic kot druga področja, zato je vid tam ostrejši kot ob robovih. V čistem središču mrežnice je majhno območje, poznano tudi pod imenom **rumena pega**, kjer je gostota čepnic

najvišja. To območje, ki lahko razloči izredno majhne podrobnosti, vsebuje samo rdeče in zelene čepnice. Makula, ki jo sestavlja področje neposredno okoli rumene pege, pa je pomembna za branje in vožnjo. V Združenih državah Amerike in Evropi je propad ali degeneracija fotoreceptorjev v makuli, imenovana tudi makularna degeneracija, glavni vzrok slepote pri ljudeh, starejših od 55 let.

Nevroni v vsaki od treh plasti mrežnice običajno prejemajo informacije iz številnih celic v predhodnem sloju, vendar se skupno število celic, ki pošljejo informacije določeni celici, po mrežnici zelo razlikuje. V predelu makule z najvišjo ostrino vida vsaka ganglijska celica prejme signal (preko enega ali več internevronov) iz samo ene ali zelo malo čepnic, kar omogoča zaznavo zelo majhnih podrobnosti. Blizu robov mrežnice pa vsaka ganglijska celica sprejema signale iz več



Ward, et al. The Journal of Neuroscience, 2014.

V mrežnici pride do enega izmed prvih postankov vidnih informacij na poti do možganov. Na sliki mišje mrežnice so z rumeno označeni aksoni živčnih celic, ki nadaljujejo pot skozi s črno označeno majhno odprtino v zadnjem delu očesa preko optičnega živca do višjih centrov za vid. Še pred tem morajo aksoni prodreti skozi s modro označeno drugo plast celic, znanih kot astrociti, ki mrežnici zagotavljajo podporo s hranili.

fotoreceptorskih celic. Takšna konvergenca ali stekanje signalov pojasni nižjo ostrino perifernega vida. Del vidnega prostora, ki vzdraži posamezno ganglijsko celico, se imenuje njeno receptivno polje.

Kako so vidne informacije obdelane?

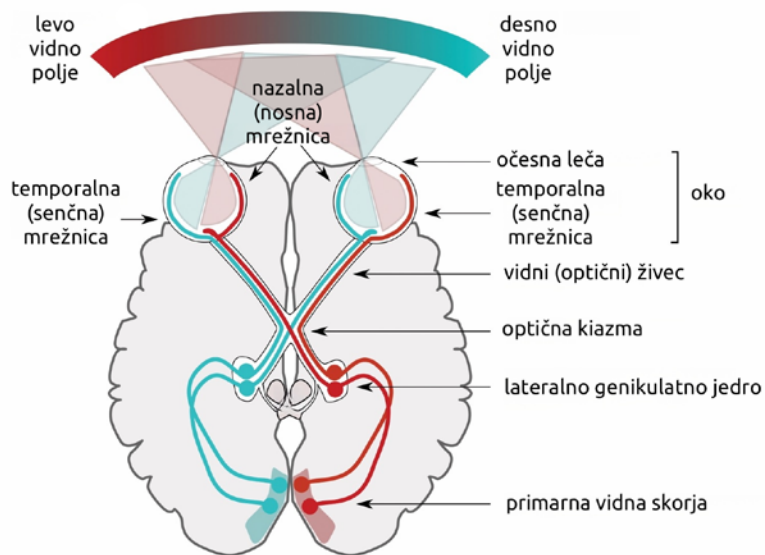


Ko odpremo oči, ločimo oblike, barve, kontraste in hitrost ter smer gibov. Svojo skodelico za kavo zlahka ločimo od kozarca marmelade. Lahko ugotovimo tudi, da drevo pred našim oknom stoji na miru, veverica pa se po njem premika (in ne obratno). Toda kako obdelamo preprosto dvodimenzionalno sliko na mrežnici, da pride do zaznave tako zapletenih podob?

Vizualno procesiranje se začne s primerjavo količin svetlobe, ki zadane majhna sosednja področja na mrežnici. Receptivna polja ganglijskih celic zagotavljajo popolno dvodimenzionalno predstavitev (ali zemljevid) vidnega prizora. Tako receptivno polje se aktivira, ko svetloba zadane majhen predel mrežnice, ki ustreza središču polja. Inhibira ali z drugimi besedami zavira pa se, ko svetloba zadane območje, ki obdaja samo središče. Če svetloba zadane celotno receptivno polje (središče in obrobje), se ganglijska celica šibko odzove. Ta antagonizem med središčem in obrobjem je prvi način, s katerim naš vidni sistem izboljša zaznavanje kontrasta, ki je ključen za prepoznavanje predmetov.

Živčna aktivnost v aksonih ganglijskih celic se prenaša preko optičnih živcev, ki zapustijo oko in nato potujejo proti možganom. Ker na tem delu mrežnice ni fotoreceptorjev, izstopna točka optičnega živca povzroči majhno "slepo pego" v vsakem očesu. Te manjkajoče informacije možgani

Miquel Perello Nieto.



Vid se začne s svetlobo, ki se odbije od predmeta, potuje skozi očesno lečo in zadane mrežnico na zadnji strani očesa. Receptorji v mrežnici pretvorijo svetlobo v električne signale, ki prenašajo informacije v centre za obdelavo vida v možganih.

kasneje nadomestijo z uporabo informacij iz drugega očesa. Na poti do možganov signali potujejo preko živčnih vlaken iz obeh oči, ki se najprej združita v presečišču, imenovanem **optična kiazma**. Vlakna, ki prenašajo informacije z leve strani mrežnice obeh oči, nadaljujejo pot po levi strani možganov; informacije z desne strani obeh mrežnic pa nadaljujejo pot po desni strani možganov. Vidne informacije nato potujejo skozi lateralno genikulatno jedro, eno izmed regij talamusa, in nato v primarno vidno skorjo v zadnjem delu možganov.

Vidna skorja: Plasti, koti in poti

Primarna vidna skorja, tanka plast živčnega tkiva, se nahaja v zatilnem režnju na zadnji strani možganov. Tako kot mrežnica je tudi ta predel sestavljen iz številnih plasti z gosto posajenimi celicami. Srednja plast primarne vidne skorje, ki sprejema sporočila iz talamusa, ima receptivna polja, podobna tistim v mrežnici, zato lahko tudi ohrani vidno sliko iz mrežnice. Celice nad in pod srednjo plastjo imajo kompleksnejša receptivna polja, ki zaznavajo dražljaje v obliki črt ali robov

s posebnimi usmeritvami. Določene celice se lahko tako najučinkoviteje odzovejo na črte ali robove pod točno določenim kotom ali premikajoče se v določeni smeri. Iz teh plasti celic novi procesni tokovi informacije prenešajo naprej proti drugim delom vidne skorje. Ko so vizualne informacije iz primarne vidne skorje združene v drugih področjih, postajajo receptivna polja vedno bolj zapletena in selektivna. Nekateri nevroni na višjih ravneh obdelave vidnih informacij se tako odzivajo samo na določene predmete in obraze.

Raziskave na opicah kažejo, da so vidni signali obdelani v več vzporednih, vendar medsebojno povezanih procesnih poteh. Dve od teh sta dorzalna pot, ki se usmeri navzgor proti temenskem režnju, in ventralna pot, ki se usmeri navzdol do senčnega režnja. Dolgo je veljalo, da te poti ločeno obdelujejo nezavedni vid, ki naj bi nato narekoval vedenje in zavestne vizualne izkušnje. Če bi videli psa teči po ulici, bi ventralni tok (ki nam odgovori na vprašanje »Kaj vidimo?«) združil informacije o obliki in barvi psa s spomini in izkušnjami, kar

potem omogoči prepoznavo znanega psa. Dorzalni tok (ki nam odgovori na vprašanje »Kje so vidni dražljaji?«) bi brez potrebe po zavestnem razmišljanju združil različne prostorske odnose, gibanje in časovno razporeditev, da bi ustvaril načrt našega vedenja. Lahko bi na primer zakričali "Stoj!". Vendar pa raziskovalci to strogo delitev dela postavljajo pod vprašaj, saj so raziskave pokazale, da lahko komunikacija med različnimi potmi dejansko ustvari zavestno izkušnjo. Pri tem ostaja jasno, da možgani ob prepoznavanju slike pridobijo informacije v več fazah, ki jih nato primerjajo s preteklimi izkušnjami in posredujejo višjim nivojem za obdelavo.

Oči so v parih

Binokularni vid, ki se nanaša na gledanje z dvema očesoma, nam omogoča zaznavanje globine ali treh dimenzij, saj vsako oko zazna predmet z nekoliko drugačnega kota. To deluje le, če se vidna polja oči prekrivajo in če sta obe očesi enako aktivni in pravilno poravnani. Oseba, ki škili, čemur s strokovnim izrazom pravimo strabizem, na primer razvije slabše zaznavanje globine. Informacije s perspektive vsakega očesa se ohranijo vse do primarne vidne skorje, kjer so potem nadalje obdelane. Dve očesi omogočata tudi preslikavo veliko večjega vidnega polja na primarno vidno skorjo. Zaradi križanja nekaterih živčnih vlaken v optični kiazmi signali levega vidnega polja končajo na desni strani možganov in obratno (ne glede na to, iz katerega očesa prihaja informacija). Podobna ureditev je prisotna tudi za gibanje in dotik, kjer je vsaka polovica velikih možganov prav tako odgovorna za obdelavo informacij nasprotni strani telesa.

Zdravljenje motenj vida



Številne raziskave na živalih so zagotovile vpogled v zdravljenje bolezni, ki prizadenejo vid. Raziskave na mačkah in opicah so nam na primer pomagale najti boljše terapije za strabizem. Otroci s strabizmom na začetku dobro vidijo na obe očesi, vendar ne morejo združiti slik, ki prihajajo iz njiju. Tako se začnejo bolj osredotočati na informacije iz enega očesa in pogosto izgubijo vid na drugem. V takih primerih je vid sicer mogoče obnoviti, vendar le, če se otrok zdravi dovolj zgodaj. Po starosti osmih let ali več taka nezdravljena slepota postane trajna. Še pred nekaj desetletji so oftalmologi za operacijo poravnave oči, predpis vaj ali uporabo očesnih prevez čakali na pacientovo dopolnjeno starost štirih let. Zdaj se strabizem lahko popravi veliko pred četrtem letom starosti, ko obstaja še večja verjetnost obnovitve normalnega vida.

Izguba pravilnega delovanja in odmiranje fotoreceptorjev sta ena izmed glavnih razlogov za razvoj različnih motenj, ki povzročajo slepoto, med katerimi jih je veliko težavno zdraviti. Obsežne genetske raziskave in uporaba modelnih organizmov so prepoznale različne genetske okvare, odgovorne za oslepitve. To odkrije je omogočilo načrtovanje genskih terapij ali terapij z matičnimi celicami, ki lahko obnovijo fotoreceptorje in tako pozdravijo genetsko slepoto. Genske terapije so nekaterim bolnikom z izgubo centralnega vida (npr. makularna degeneracija) ali drugimi oblikami slepote že omogočile, da bolje vidijo. Hkrati se raziskuje nov pristop zdravljenja slepote, ki je v osnovi zelo podoben uporabi polževih vsadkov za zdravljenje gluhosti. Zajema pošiljanje električnih signalov preko ganglijskih

celic neposredno v možgane, pri čemer se v nasprotju z večino že obstoječih zdravljenj ne poskuša obnoviti izgubljenih fotoreceptorjev.

SLUH

Sluh je eden naših najpomembnejših čutov, ki nas opozori na bližajoči se avtomobil in pove, od kod prihaja, še preden ga opazimo. Sluh je hkrati osrednjega pomena za socialne interakcije, saj nam z obdelavo in interpretacijo kompleksnih sporočil v obliki govora omogoča komunikacijo z drugimi. Tudi slušni sistem (podobno kot vidni) zazna različne lastnosti signalov, kot so višina, glasnost, trajanje in lokacija zvoka. Slušni sistem tako analizira kompleksne zvoke, ki jih razdeli na ločene komponente ali frekvence. Slednje nam omogoča sledenje določenim glasovom v pogovoru ali glasbilom ob poslušanju glasbe.

Me slišiš?

Ne glede na to, ali gre za neprijetno jutranjo budilko, melodijo zvonjenja na mobilnem telefonu ali najljubšo glasbo za tek, sluh vključuje niz številnih korakov, ki pretvorijo zvočne valove v električne signale. Živčne celice nato prenesejo te signale v možgane. Zvok v obliki valov zračnega tlaka doseže uhelj, kjer se valovi usmerijo v sluhovod in dosežejo bobnič. Te spremembe zračnega tlaka povzročijo nihanje bobniča, zvok pa se dodatno ojača prek vibracij ali nihanja treh drobnih kosti v srednjem ušesu: kladivca, nakovalca in stremenca. Stremence je zadnja kost in deluje kot majhen bat, ki pritiska na ovalno okence. Slednje je membrana, ki ločuje z zrakom napolnjeno srednje uho in s tekočino napolnjenega, spiralno zavitega polža. Naloga ovalnega okenca je pretvorba mehanskih vibracij stre-

menca v tlačne valove v tekočini **polža**, kjer jih specializirane receptorske celice, imenovane **dlačnice**, pretvorijo v električne signale.

Od valovanja zračnega tlaka do električnega signala



Elastična bazilarna membrana poteka vzdolž notranjosti polža kot vijugasta klančina, ki se spiralno vije od zunanjega zavoja blizu ovalnega okna, do najbolj notranjega zavoja. Po svoji dolžini je "uglašena" na različne frekvence oz. višine. Ko tekočina v polžu rahlo valovi, se bazilarna membrana premakne. Na višje zvoke (kot je škripanje) vibrira v bližini ovalnega okna, na nižje zvoke (kot je bas boben) pa bolj v središču.

Na vrhu vibrirajoče bazilarne membrane se nahajajo vrste majhnih dlačnic. Ko se membrana premika navzgor in navzdol, se stereociliji (izredno majhne dlačice) na dlačnicah upognejo proti tektorialni membrani. To upogibanje odpre majhne kanale v stereocilijih, kar omogoči vdor ionov iz tekočine, ki jih obkroža. Pri tem pride do pretvarjanja fizičnega gibanja v elektrokemični signal. Stimulirane dlačnice nato vzdražijo **slušni živec**, ki pošlje svoje električne signale naprej v možgansko deblo.

Naslednja postaja za obdelavo zvoka je talamus, znan tudi kot možganska »štafetna« postaja za senzorične informacije, ki slušne signale nato pošlje v slušni del možganske skorje. Po dolžini bazilarne membrane je postavljenih več tisoč dlačnic, izmed katerih se vsaka najmočneje odziva le na ozek razpon zvočnih frekvenc, odvisno od tega, kako daleč vzdolž polža se nahaja. Tako je vsako živčno vlakno, ki je povezano z dlačnicami, uglašeno na zelo specifične frekvence. Te informacije potujejo po živcu naprej v možgane.

Osmišljanje zvoka



Za izračun smeri in lokacije zvoka na poti do možganske skorje možgansko deblo in talamus uporabljata informacije iz obeh ušes. »Frekvenčni zemljevid« bazilarne membrane se vseskozi ohranja, med drugim tudi v primarni slušni skorji v senčnem režnju, kjer se različni slušni nevroni odzivajo na različne frekvence. Nekateri nevroni v možganski skorji pa se odzivajo na druge lastnosti zvoka, kot so intenzivnost, trajanje ali sprememba frekvence. Spet drugi nevroni so specializirani za kompleksne zvoke ali pa za različne kombinacije tonov. Na višjih ravneh obdelave, torej višje od primarne slušne skorje, so nevroni sposobni obdelovati harmonijo, ritem in melodijo ter združiti vrste slušnih informacij v glas ali instrument, ki ga lahko prepoznamo.

Kljub obdelovanju zvokov na obeh straneh možganov, je leva he-

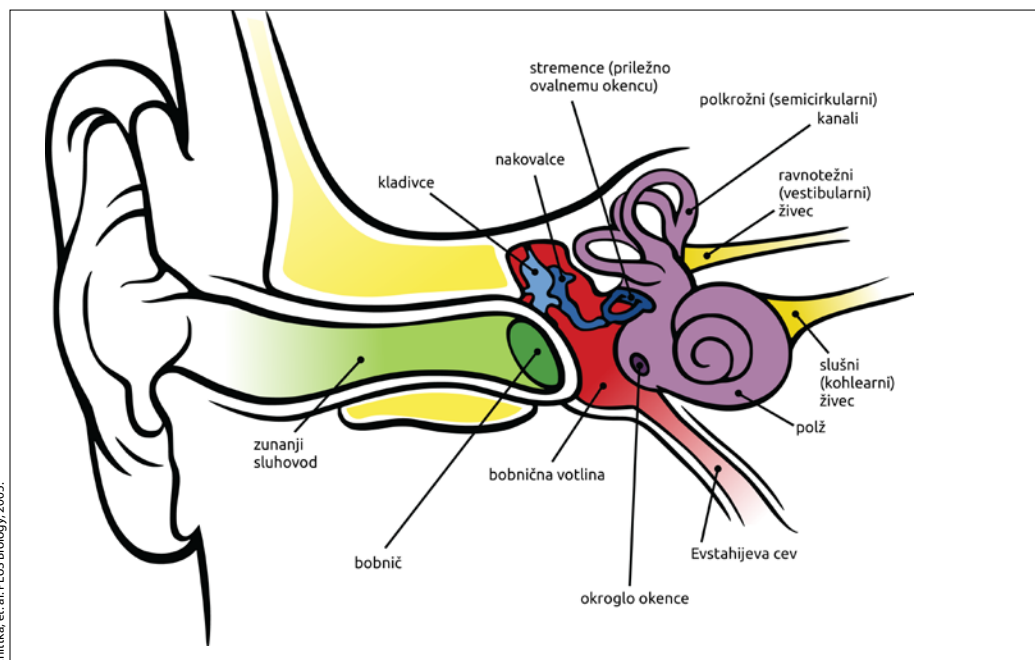
misfera običajno odgovorna za razumevanje in ustvarjanje govora. Osebe z okvaro leve slušne skorje (zlasti predela, imenovanega **Wernickovo področje**) kot posledico kapi lahko druge slišijo govoriti, vendar povedanega ne razumejo.

Zdravljenje izgube sluha

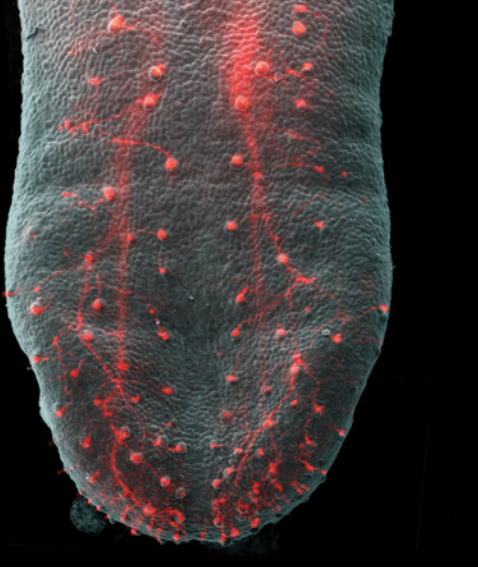
Izguba dlačnic je odgovorna za večino primerov izgube sluha, saj v primeru odmrtja ne zrastejo nazaj. Številne raziskave so ravno iz tega razloga osredotočene na razvoj in delovanje struktur notranjega ušesa, med drugim tudi dlačnic. Njihov namen je razvoj novih načinov zdravljenja, ki bi lahko sčasoma vključevali zamenjavo poškodovanih dlačnic.

OKUS IN VOH

Čutila za okus (gustacija) in voh (olfakcija) so tesno povezana in nam pomagajo krmariti v »kemičnem



Zunanje uho sprejme informacije o zvočnih valovih - zgostitvah in razredčitvah zraka, ki jih povzroči vir zvoka. Nato jih usmeri po sluhovodu do bobniča. Kladivce nato preko nakovalca prenese vibracije na stremence. Dlačne celice v polžu pretvorijo informacije teh vibracij v električne signale, ki preko slušnega živca potujejo v možgane.



Ma, et al. The Journal of Neuroscience, 2009.

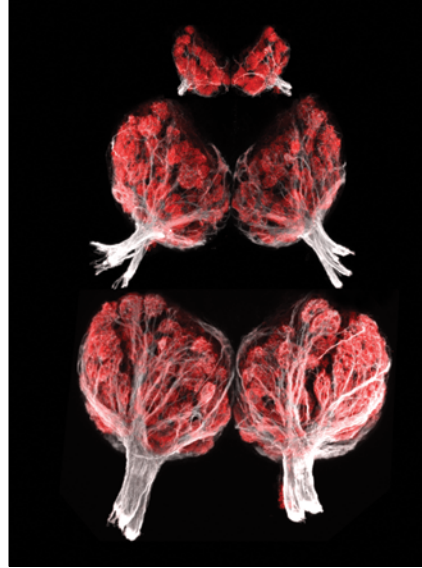
Receptorji na jeziku, imenovani brbončice, pošljejo informacije o okusih dalje v možgane, ki jih podrobno obdelajo. Na tej sliki mišjega jezika so z rdečo označeni aksoni, ki se povezujejo z brbončicami.

svetu». Tako kot je zvok zaznava valov zračnega tlaka in vid zaznava svetlobe, sta voh in okus zaznava drobnih molekul v zraku in hrani. Oba čuta prispevata k okusu hrane in sta zaradi možnosti zaznave nevarnih snovi, ki bi jih lahko vdihnili ali zaužili, pomembna za preživetje. Receptorske celice, vključene v obdelavo okusa in vonja, so izpostavljene zunanjemu okolju, kar jih naredi ranljive za poškodbe. Ravno zaradi tega se receptorske celice za okus redno obnavljajo, prav tako olfaktorni nevroni. Pravzaprav so ti olfaktorni nevroni edini senzorični nevroni, katerih zamenjava poteka skozi celotno obdobje našega življenja.

Od molekul do okusa



Naša sposobnost okušanja hrane je odvisna od molekul, ki se sprostijo med žvečenjem ali pitjem. Okušalne receptorske celice znotraj **okušalnih brbončic**, ki se nahajajo na jeziku, mehkem nebu in zadnji strani ust, nato zaznajo te molekule. Ljudje imamo med 5.000 in 10.000 brbončic, ki pa jih počasi začnemo izgubljati okoli 50. leta starosti. Vsaka brbončica je sestavljena iz 50 do 100 receptorskih celic, ki se odzivajo na enega od vsaj petih osnovnih okusov: sladko, kislo, slano,



Braubach, et al. The Journal of Neuroscience, 2013.

Olfaktorni bulbus (ali vohalna čebulica) je struktura v prednjih možganih, odgovorna za obdelavo informacij o vonju. Na sliki so prikazane tri razvojne faze olfaktornih bulbusov pri cebrici, vrsti ribe, ki je pri nevroznanstvenih raziskavah pogost živalski model.

grenko in umami. Velikokrat zasledimo razlage o lokalizaciji okusov, ki pa ne držijo, saj okusi niso omejeni samo na določene regije jezika. Ko so receptorske celice okusa stimulirane, pošiljajo signale skozi tri **kranialne živce** (obrazni in glosofaringealni živec ter **vagus**) proti predelom v možganskem deblu, udeleženi v obdelavi okusa. Signali so nato usmerjeni skozi talamus do okušalne skorje v čelnem režnju in insuli, kjer pride do prepoznavne specifičnih zaznav okusa.

Od molekul do vonja



Vonjave vstopijo v nos z zračnimi tokovi in se vežejo na specializirane vohalne celice v vohalni sluznici ostrejša nosne votline. Aksoni teh senzoričnih nevronov med potjo do dveh **olfaktornih bulbusov** ali vohalnih čebulic (ena za vsako nosnico) prečkajo lobanjo preko izredno drobnih luknjic. Informacije nato potujejo naprej do vohalne skorje. Tako je voh edini senzorični sistem, ki pošilja senzorične informacije neposredno v možgansko skorjo, ne da bi te informacije pred tem potovale v talamus.

Ljudje imamo okoli 1000 različnih vrst vohalnih celic, vendar lahko

prepoznamo približno 20-krat toliko vonjav. Vršički vohalnih celic so opremljeni z več ciliji, dlačicam podobnimi strukturami, med katerimi se nekatere odzivajo na več različnih molekul, druge pa zgolj na eno samo. Posamezni vonj bo torej stimuliral edinstveno kombinacijo vohalnih celic, kar bo ustvarilo poseben vzorec aktivnosti. Ta specifičen vzorec aktivnosti se nato prenese v olfaktorne bulbuse in še naprej v primarno vohalno skorjo, ki se nahaja na sprednji površini senčnega režnja. Vohalne informacije nato preidejo v bližnja področja možganov, kjer se mešajo z zaznavo okusa. Nedavne raziskave so pokazale, da lahko ljudje prepoznamo vonjave že v 110 milisekundah po prvem vdihu. Hkrati je zanimivo tudi dejstvo, da se lahko velikost olfaktornih bulbusov in način organiziranosti nevronov sčasoma spremenita. Kot je bilo omenjeno zgoraj, so olfaktorni bulbusi pri glodalcih in primatih, tudi pri ljudeh, eni redkih možganskih predelov, ki lahko skozi vse življenje ustvarjajo nove nevrone. Temu procesu pravimo **nevrogeneza**.

Povezanost okusa in voha

Okus in voh sta ločena čuta s svojimi receptorji. Vendar pa lahko njun tesni odnos opazimo, ko imamo med prehladom zamašen nos, hrane pa potem sploh ne okusimo ali pa je okus zelo medel. Takrat se nam zdi, da naše čutilo okusa sploh ne deluje, vendar je težava v tem, da zaznavamo zgolj okus, ne pa okusa in vonja skupaj. Čut za okus je sam po sebi precej okoren, saj razlikuje le pet osnovnih lastnosti. Šele zaznava vonja potem doda kompleksnost zaznanim okusom. Raziskave na ljudeh so pokazale, da se zaznavanje okusa še posebej izboljša, ko so ljudje izpostavljeni ujemajočim se kombinacijam znanih okusov in vonjav. Sladkor je zaznan

kot bolj sladek v kombinaciji z vonjem po jagodah kot v kombinaciji z vonjem arašidovega masla ali brez vonja. Zdi se, da se informacije o okusu in vonju združujejo v več centralnih predelih možganov. V spodnjem čelnem režnju obstajajo tudi nevroni, ki se odzivajo samo na posebne kombinacije okusa in vonja.

Nekaj naše občutljivosti za okus in voh izgubimo, ko se staramo. Trenutno najverjetnejša razlaga je počasen upad ali prenehanje nadomeščanja poškodovanih receptorjev in senzoričnih nevronov. Sedanje raziskave so vse bližje razumevanju razvoja nevronov, zadoženih za prenos informacij o vonju ali okusu, iz matičnih celic. S tem znanjem bi lahko nekoč terapije z matičnimi celicami uporabili za povrnitev okusa ali voha tistim, ki ga izgubijo.

DOTIK IN BOLEČINA



Somatosenzorični sistem je odgovoren za vse zaznave dotika. Te vključujejo rahel dotik, pritisk, vibracije, temperaturo, teksturo, srbež in bolečino. Zaznavamo jih z različnimi vrstami receptorjev za dotik, katerih živčni končiči se nahajajo v različnih plasteh naše kože, glavnega čutnega organa za dotik. Na poraščenih predelih kože se nekateri posebej občutljivi živčni končiči ovijajo okoli korenin dlavic, pri čemer se odzivajo že na najmanjši premik dlak. Signali iz receptorjev za dotik potujejo po senzoričnih živčnih vlaknih, ki so povezana z nevroni v hrbtnjači. Od tam potujejo navzgor do talamusa in naprej do **somatosenzorične skorje**, kjer se prevajajo v zaznave. Nekaterne informacije o dotiku potujejo hitro po mieliniziranih živčnih vlaknih z debelimi aksoni (vlakna A-beta), druge informacije pa se prenašajo počasneje po tankih, nemieliniziranih aksonih (vlakna C).

Kortikalni zemljevidi telesa in občutljivost na dotik

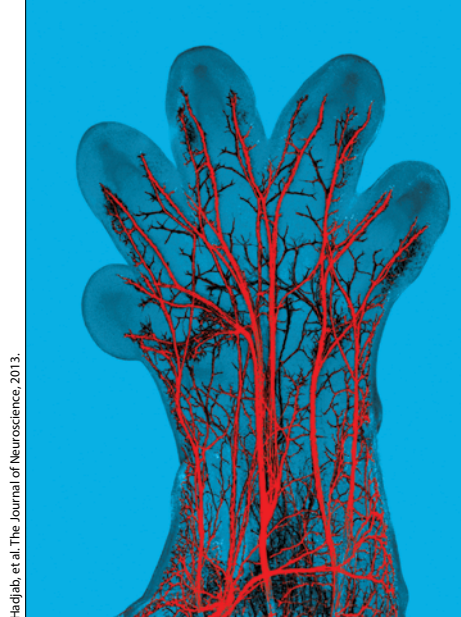
Somatosenzorične informacije iz vseh delov našega telesa so v možganski skorji (korteksu) zastopane v obliki topografskega zemljevida. Zelo občutljivi deli telesa, kot so ustnice in konice prstov, vzdražijo veliko večje predele možganske skorje kot manj občutljivi deli telesa. Občutljivost različnih predelov telesa na bolečinske dražljaje in dražljaje, vezane na dotik, je v veliki meri odvisna od števila receptorjev na enoto površine in razdalje med temi receptorji. V nasprotju z ustnicami in rokami, ki so najbolj občutljive na dotik, je receptorjev za dotik na hrbtu malo, kar pomeni, da so med seboj zelo oddaljeni, zaradi česar je hrbet veliko manj občutljiv.

Nevrologi merijo to občutljivost z uporabo dvotočkovne diskriminacije, najmanjše razdalje med dvema točkama na koži, ki ju oseba lahko razpozna kot dva različna dražljaja in ne enega samega. Ni presenetljivo, da je prag za zaznavo dveh točk najnižji na najbolj občutljivih delih telesa, kot so prsti in ustnice. Nasprotno pa lahko dva dražljaja na hrbtu ločimo le, če sta več centimetrov narazen.

Srbež in bolečina



Bolečina je hkrati čutna in čustvena izkušnja. Senzorična ali čutna komponenta opozarja na poškodbo tkiva ali vsaj možnost poškodbe, čustvena komponenta pa naredi izkušnjo neprijetno in stresno. Akutna bolečina je predvsem opozorilni signal ali z drugimi besedami način, na katerega možgani sporočajo, da je s telesom nekaj narobe. Bolečina se pojavi, ko se posebna senzorična vlakna, imenovana **nociceptorji**, odzovejo na dražljaje, ki lahko povzročijo poškodbe tkiva. Običajno se nociceptorji odzivajo samo na močne



Hadjab, et al. The Journal of Neuroscience, 2013.

Z rdečo označena senzorična živčna vlakna so vidna v šapi razvijajočega se mišjega zarodka. Postala bodo specializirana za zaznavanje pritiska, bolečine, temperature ali srbenja.

dražljaje ali dražljaje, ki prekoračijo prag njihove vzdražnosti. Takšen odziv nam pomaga odkriti, kdaj je nekaj resnično nevarno. Različne vrste nociceptorjev so občutljive na različne vrste bolečih dražljajev, kot so toplotni (vročina ali mraz), mehanski (rane) ali kemični (toksini ali strupi). Zanimivo je, da se ti isti receptorji odzivajo tudi na kemikalije v začinjeni hrani, kot je kapsaicin v feferonih, ki lahko (odvisno od naše občutljivosti) povzroči pekočo bolečino. Nekaterne vrste nociceptorjev pa se odzivajo le na kemične dražljaje, ki povzročajo srbenje. Dobro znan primer so histaminski receptorji, ki se aktivirajo, ko draženje kože, piki žuželk in alergije sprožijo sproščanje histamina v telesu. Znanstveniki pa so poleg že poznanih histaminskih receptorjev za srbenje nedavno prepoznali tudi druge.

Poškodba tkiva vodi v sproščanje različnih kemičnih spojin na mestu poškodbe, kar povzroči vnetje. Ta proces aktivira živčne signale, ki vzdržujejo zaznavanje bolečine, kar nam pomaga zaščititi poškodovani del telesa. Primer so prostaglandini, ki povečajo občutljivost nociceptorjev, kar povzroči občutenje še močnejše bolečine. Prispevajo tudi k stanju, imenovanem

alodinija, pri katerem lahko celo nežen dotik povzroči bolečino, kot bi to recimo občutili na močno opečeni koži. Dolgotrajna poškodba lahko povzroči spremembe živčnega sistema, ki povečajo in podaljšajo zaznano bolečino tudi v odsotnosti bolečinskih dražljajev. Nastalo stanje preobčutljivosti na bolečino, imenovano nevropatska bolečina, je tako posledica nepravilnega delovanja živčnega sistema in ne same poškodbe. Primer tega je diabetična nevropatija, pri kateri so živci v rokah ali nogah poškodovani zaradi dolgotrajne izpostavljenosti visokemu krvnemu sladkorju in prispevajo k zaznavam otrplosti, mravljinčenja ter pekoče ali druge vrste bolečine.

Pošiljanje in prejemanje sporočil

Boleč in srbeči dražljaji pridejo do hrbtenjače preko tankih A-delta živčnih vlaken in še tanjših vlaken C. Mielinska ovojnica, ki obdaja A-delta vlakna, pomaga živčnim impulzom potovati hitreje. Ta vlakna tako izzovejo takojšnjo, ostro in zlahka prepoznavno bolečino, ki jo povzroči na primer vbod z iglo. Nemielinizirana vlakna C pa prenašajo sporočila o bolečini počasneje. Njihovi živčni končiči se razprostirajo po razmeroma velikem območju in povzročajo top in razpršen občutek bolečine, katerega izvor je težje določiti. Signali bolečine in srbenja potujejo navzgor po hrbtenjači, skozi možgansko deblo in nato do talamusa (znano tudi pod imenom ascendentna, vzpenjajoča se pot). Od tam potujejo v več področij možganske skorje, ki spremljajo stanje telesa in spreminjajo sporočila o

bolečini in srbenju v zavestno izkušnjo. Ko bolečina postane zavestna izkušnja, imajo možgani priložnost, da spremenijo svoj odziv na bolečinske signale.

Obvladovanje bolečin

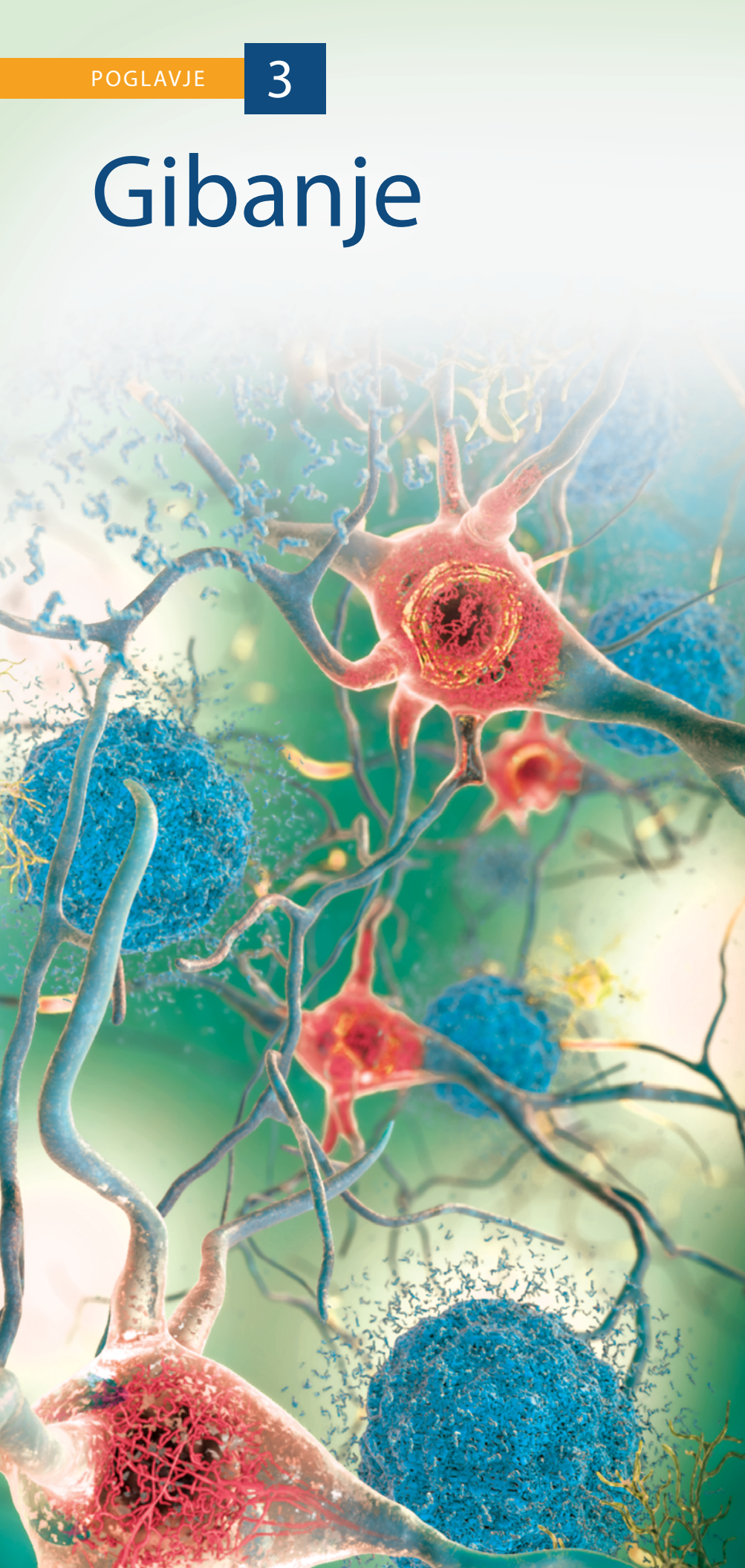


Četudi smo ljudje izpostavljeni istemu bolečinskemu dražljaju, bolečino doživljamo različno. Kako srbeča ali boleča je naša zaznava, je seveda odvisno od moči dražljaja, pa tudi od posameznikovega čustvenega stanja in okolja, v katerem pride do poškodbe. Ko sporočila o bolečini prispejo v skorjo, jih možgani obdelajo na različne načine. Možganska skorja pošilja sporočila o bolečini v predel možganskega debla, imenovan periakveduktalna siva možganovina. Ta s svojimi povezavami z drugimi jedri možganskega debla aktivira descendente poti za uravnavanje bolečine. Prav te poti pa pošiljajo tudi sporočila v predele, ki sproščajo endorfine, poznane kot opioide, ki jih proizvaja telo in delujejo kot analgetiki. Adrenalin, ki nastane v čustveno stresnih situacijah, kot je prometna nesreča, prav tako deluje tudi kot analgetik. Ta izraz se nanaša na učinkovino, ki lajša bolečino brez izgube zavesti. Sprostitev teh kemikalij v telesu pomaga uravnavati in zmanjšati bolečino s prestrezanjem nociceptivnih prilivov, ki po hrbtenjači potujejo proti možganskemu deblu.

Čeprav te možganske poti obstajajo pri vseh ljudeh, bosta njihova učinkovitost in občutljivost določala moč zaznane bolečine. To pojasni tudi pojav kronične bolečine pri nekaterih

posameznikih, ki pa se ne odzivajo na redno zdravljenje. Raziskave kažejo, da se endorfini vežejo na več vrst opioidnih receptorjev v možganih in hrbtenjači. To je pomembna informacija za razvoj protibolečinskega zdravljenja, zlasti pri ljudeh z omenjeno intenzivno kronično bolečino. Opioidna zdravila za zmanjšanje bolečine je zdaj tako mogoče dostaviti v hrbtenjačo pred, med in po operaciji. Znanstveniki preučujejo tudi načine električne stimulacije hrbtenjače za lajšanje bolečin, kar bi hkrati pomenilo izogib potencialno škodljivim učinkom dolgotrajne uporabe opioidov. Razlike v dojemaju bolečine pri ljudeh prav tako kažejo na potrebo raziskav in zdravljenja, prilagojenega posameznemu bolniku. Jasno je, da za zaznavanje bolečine in srbenja ni odgovoren le en predel možganov. Čustvene in senzorične komponente ustvarjajo mozaik dejavnosti, ki vpliva na našo zaznavo bolečine. Pravzaprav so nekatere metode zdravljenja, med drugim meditacija, hipnoza, masaže, kognitivno-vedenjska terapija in nadzorovana uporaba konoplje, usmerjene predvsem v uravnavanje čustvene plati bolečine in ne na izbris bolečega dražljaja. Bolniki s kronično bolečino tako sicer še vedno čutijo bolečino, vendar ne več tako močno. Delovanja teh pristopov ne razumemo popolnoma, vendar so orodja za slikanje možganov razkrila, da konoplja na primer zavira aktivnost le v določenih področjih možganov, predvsem tistih, ki so del limbičnega sistema, poznane tudi kot čustveno središče možganov. ■

Gibanje



Ste se kdaj čudili spretnostim teniške igralkе, ko je dosegla as, ali virtuoznosti pianistke, katere prsti plešejo skozi zapletene skladbe? Take gibe dojemamo kot izredno posebne in spretnе. Vendar pa vsak od nas v vsakdanjem življenju izvaja zbirko zapletenih, spretnih gibov, ki so prav tako izjemni – od hoje in govorjenja do podpisovanja imena ali pošiljanja sporočil. Svoje mišice uporabljamo celo, da razkrijemo svoje razpoloženje in čustva; nasmeh in mahanje sta univerzalno razumljiva.

Gibanje je izredno pomemben del našega vsakdanjika, vseeno pa se velikokrat zgodi, da zapletene sisteme, ki omogočajo ta dejanja, jemljemo za samoumevne. **Osrednje živčevje**, sestavljeno iz možganov in **hrbtenjače**, nadzoruje usklajeno delovanje več sto mišic, ki nam omogočajo gibanje. Naše gibanje se nato izpopolnjuje in krepi s prilagoditvijo na spreminjajoče se okoliščine v svetu in pa z vadbo, s katero lahko celo izboljšujemo svoje motorične sposobnosti.

HOTENO GIBANJE

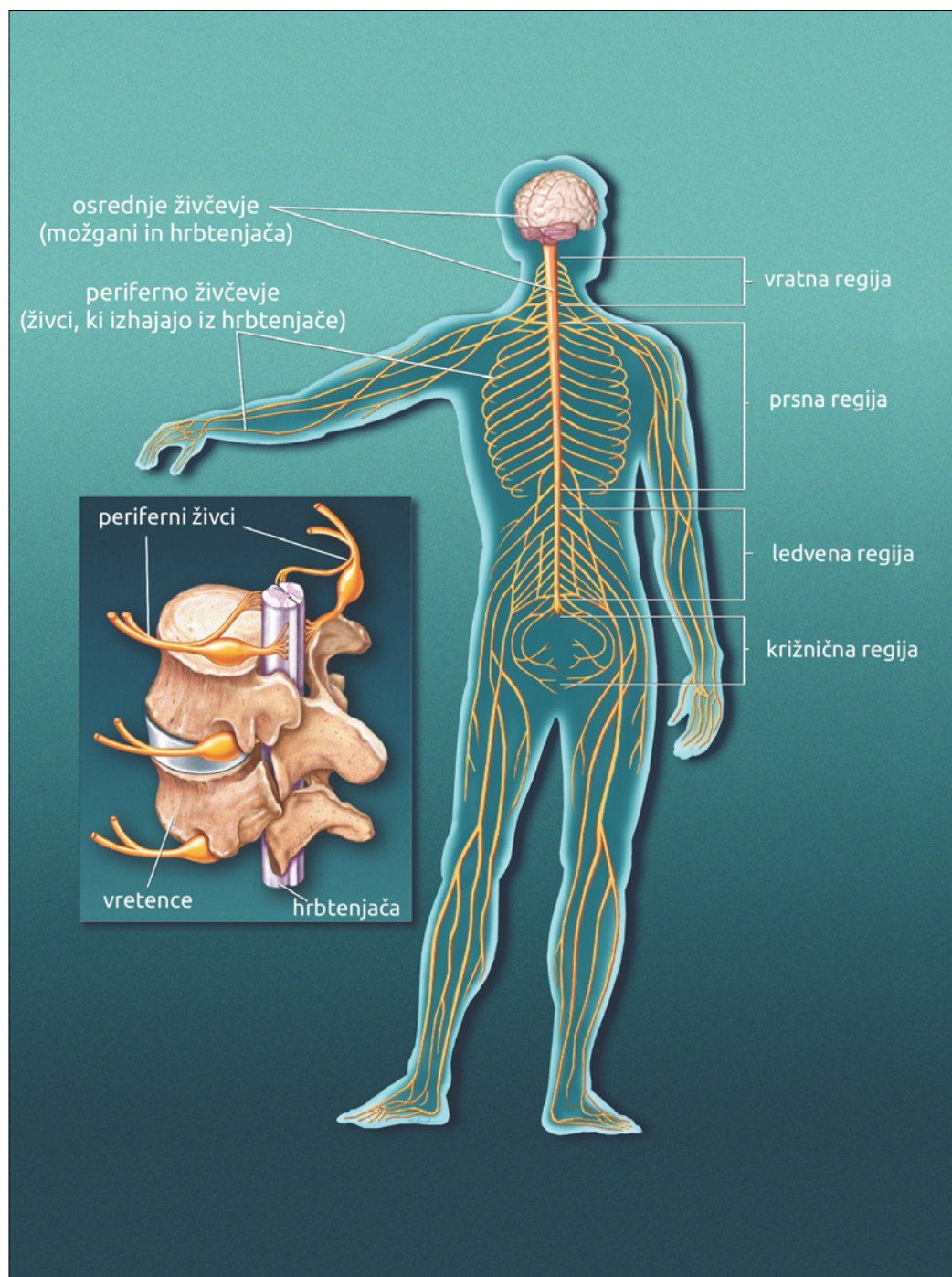


Da bi dodobra razumeli, kako živčni sistem uravnava gibanje, začnimo z mišicami, organi za proizvodnjo gibanja. Večina mišic je tesno pritrjenih na okostje in premošča sklepe, ki jih poznamo kot dele telesa, kjer se združita dve ali več kosti. Zaradi svoje tesne povezave z okostjem ali skeletom se imenujejo skeletne mišice. Aktivne mišice lahko krčijo ali iztegujejo sklep, s katerim so povezane. Mišice, ki krčijo sklep in tako približajo kosti, se imenujejo fleksorji; mišice, ki iztegujejo sklep in tako povečajo kot med kostmi, se imenujejo ekstenzorji. Fleksorji in ekstenzorji delujejo v nasprotju, kar

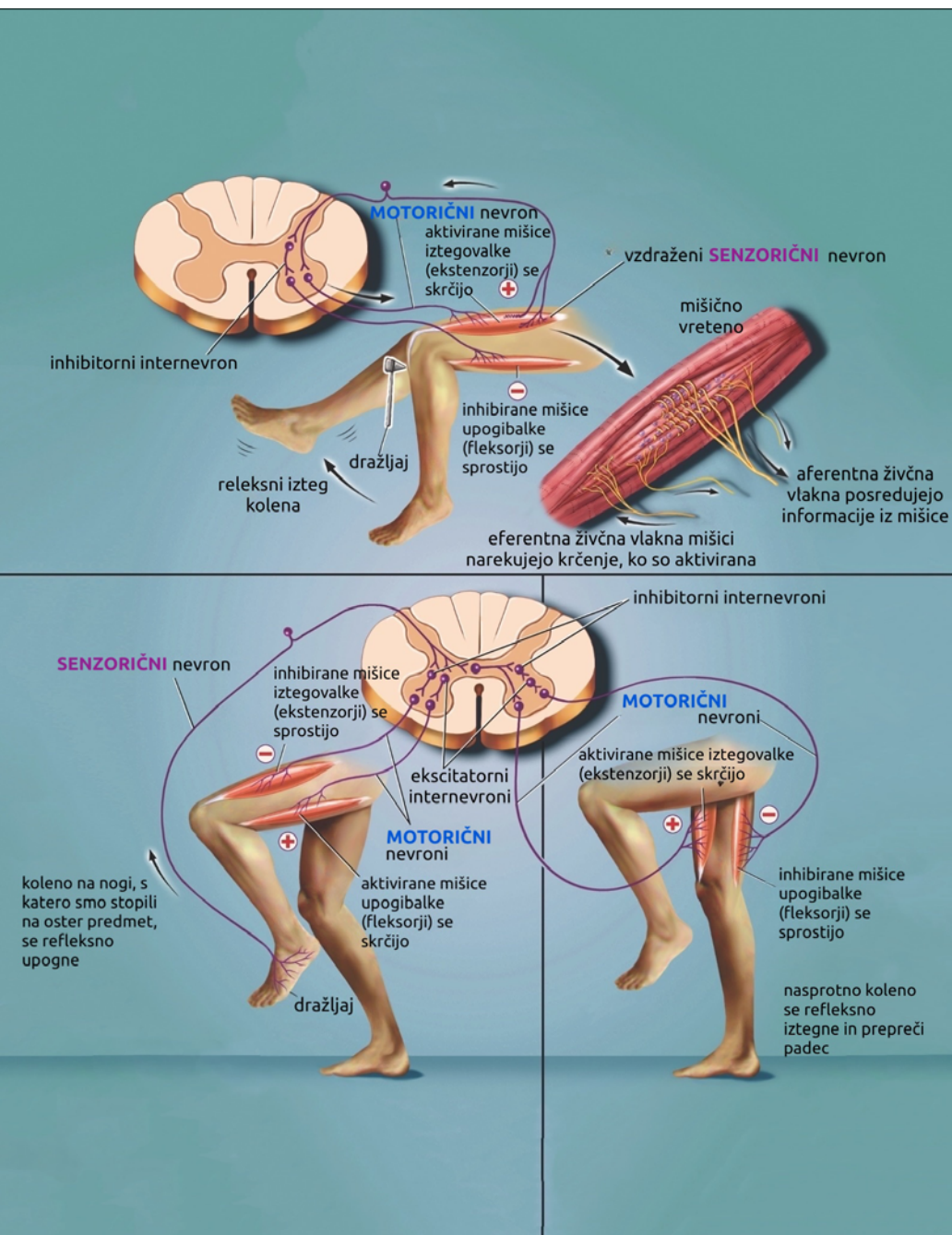
pomeni, da se ob krčenju ene skupine mišic druga skupina sprosti. Upogibanje komolca na primer zahteva krčenje bicepsa (fleksor) in sprostitev tricepsa (ekstenzor). Pri takih gibih se mišice, ki spodbujajo gibanje, imenujejo agonisti, tiste, ki nasprotujejo ali zavirajo gibanje, pa antagonisti. Izkušene, hitre gibe, kot je metanje kopja, začnejo agonisti in ustavijo antagonisti, kar omogoči hiter pospešek, natančnost in hitro ustavljanje uda. Pri nekaterih gibih se agonisti in njihovi antagonisti skrčijo hkrati, kar imenujemo kokontrakcija. Taka sočasna dejanja lahko stabilizirajo ali nadzorujejo gibanje, na primer pri stabilizaciji negibnega sklepa med izometričnimi vajami.

Gibanje vseh skeletnih mišic nadzira osrednje živčevje, ne glede na to, ali gre za fleksijo ali ekstenzijo. Skeletna mišica je sestavljena iz več tisoč posameznih mišičnih celic, imenovanih mišična vlakna. Vsako mišično vlakno nadzira en sam alfa motorični nevron, ki izvira iz hrbtenjače ali možganov. Po drugi strani pa ima en alfa motorični nevron nadzor nad številnimi mišičnimi vlakni (od nekaj do 100 ali več mišičnih vlaken). Alfa motorični nevron in vsa mišična vlakna, ki jih nadzoruje, tvorijo funkcionalno enoto, imenovano **motorična enota**. Ta predstavlja ključno povezavo med osrednjim živčevjem in skeletnimi mišicami. Če motorični nevroni odmrejo, kar se recimo zgodi pri boleznih, kot je **amiotrofična lateralna skleroza (ALS)**, lahko bolniki izgubijo sposobnost gibanja.

Nekatere mišice ne narekujejo dejavnosti sklepov, ampak mehkega tkiva. Primer takih mišic so mišice v glavi in vratu, ki nam omogočajo premikanje oči, žvečenje in požiranje hrane, govorjenje in nadzor



Živčni sistem je sestavljen iz osrednjega živčnega sistema, ki ga sestavljajo možgani in hrbtenjača, ter perifernega živčnega sistema, ki je sestavljen iz živcev in majhnih zgostitev sive možganovine, imenovanih gangliji. Možgani pošiljajo sporočila perifernim živcem, ki nadzorujejo mišice in notranje organe.



Refleks na nateg, prikazan na vrhu slike, se pojavi, ko zdravnik z majhnim gumijastim kladivcem udari po tetivi pod kolonom. To aktivira mišična vretena, ki pošljejo val impulzov v hrbtenjačo, aktivirajo motorične nevrone in sprožijo krčenje mišic. Umik s pomočjo fleksije, prikazan na dnu te slike, pa se pojavi, ko stopimo na oster predmet, pri čemer se noga takoj dvigne stran od vira morebitne poškodbe. Nasprotna noga se odzove s povečanim iztegom, kar imenujemo refleks križnega iztegovanja. Ta služi predvsem za ohranitev ravnotežja.

obraznih izrazov. Te mišice delujejo na približno enak način kot tiste, ki se pritrjujejo na kosti, saj jih prav tako nadzoruje osrednje živčevje.

NEHOTENO GIBANJE



Veliko vrst gibanja je izvedenih brez našega zavestnega nadzora. Med najpreprostejšimi in najbolj temeljnimi vrstami **nehoteni** gibov so **refleksi**. Ti so razmeroma stereotipni, samodejni odzivi mišic na določene dražljaje, kot je recimo hiter umik roke po dotiku nečesa vročega, in vključujejo aktivacijo senzoričnih receptorjev v koži, sklepih ali celo v samih mišicah. Odzivi so hitri in se zgodijo brez vpletenosti možganov ali zavestne pozornosti. Namesto tega so odvisni od omrežij nevronov, ki se nahajajo v sami hrbtenjači ali blizu nje.

Eden najbolj znanih je refleksni izteg kolena, ki spada med refleksne na nateg oz. miotatične reflekske. Pojavi se, ko zdravnik z majhnim gumijastim kladivom udari po tetivi tik pod kolonom. Ta udarec povzroči rahel razteg mišice iztegovalke kolena, kar zaznajo mišični receptorji, imenovani mišična vretena (angl. *muscle spindles*). Ta zaznavajo obseg in hitrost raztezanja ter stimulirajo senzorične nevrone, ki pošiljajo val impulzov v hrbtenjačo. Tam signali aktivirajo alfa motorične nevrone, katerih naloga je raztegnjeno mišico pokrčiti. Da noga brčne naprej, se mora hkrati še sprostiti antagonist oz. v tem primeru fleksor. Pravzaprav isti dražljaj, ki neposredno aktivira motorične nevrone za nadzor ekstenzorja, posredno zavira tudi motorične nevrone za nadzor antagonističnega fleksorja. Tako vzajemno zaviranje se doseže preko povezovanja nevronov, ki v celoti ležijo v hrbtenjači. Ko se ti inhibitorni interneuroni aktivirajo zaradi prvotnega senzoričnega dražljaja,

pošljejo inhibitorne signale motoričnim nevronom, ki oskrbujejo flektor.

Tako tudi najpreprostejši refleksi vključujejo sinhrono aktivacijo (in inaktivacijo) več sklopov motoričnih nevronov, ki nadzorujejo agonistične in antagonistične mišice.

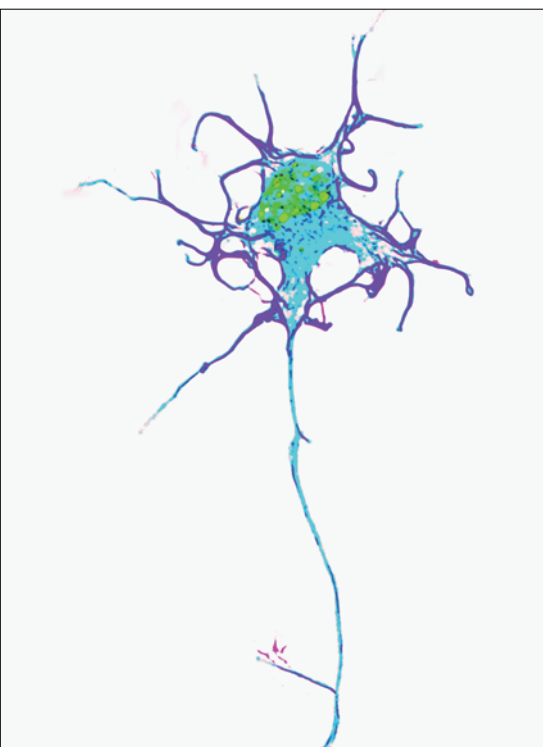
Številni refleksi ščitijo pred poškodbami. Ko sedimo v zdravniški ordinaciji, kolenski refleks povzroči kratek nihaj spodnjega dela noge naprej. V primeru skoka s stola ali izvedbe še bolj zahtevnega gimnastičnega elementa, bi ta isti refleks spodbudil krčenje močnih mišic, ki izravnavajo kolena, kar spodbudi ustrezen pristanek brez poškodbe. Drug zaščitni refleks je refleks umika s pomočjo fleksorja, ki se pojavi recimo ob dotiku ostrega predmeta z boso nogo. V tem primeru

receptorji za bolečino v koži pošljejo sporočilo v hrbtenjačo, nakar se aktivirajo alfa motorični nevroni in noga se takoj dvigne. Ker je naša telesna teža podprta na obeh nogah, se morajo hkrati aktivirati tudi ekstenzorji v nasprotni nogi. Brez te dodatne reakcije, imenovane refleks navzkrižne ekstenzije, bi izgubili ravnotežje in padli, ko bi stopili na oster predmet.

Ob vseh omenjenih gibih vključene mišice možganom posredujejo povratne informacije o lokaciji različnih delov telesa in njihovi hitrosti premikanja. Prej omenjena mišična vretena zagotavljajo informacije o spremembah v dolžini mišic. Možgani nato prilagajajo občutljivost sistema z uporabo ločenega sklopa gama motoričnih nevronov, ki ohranjajo

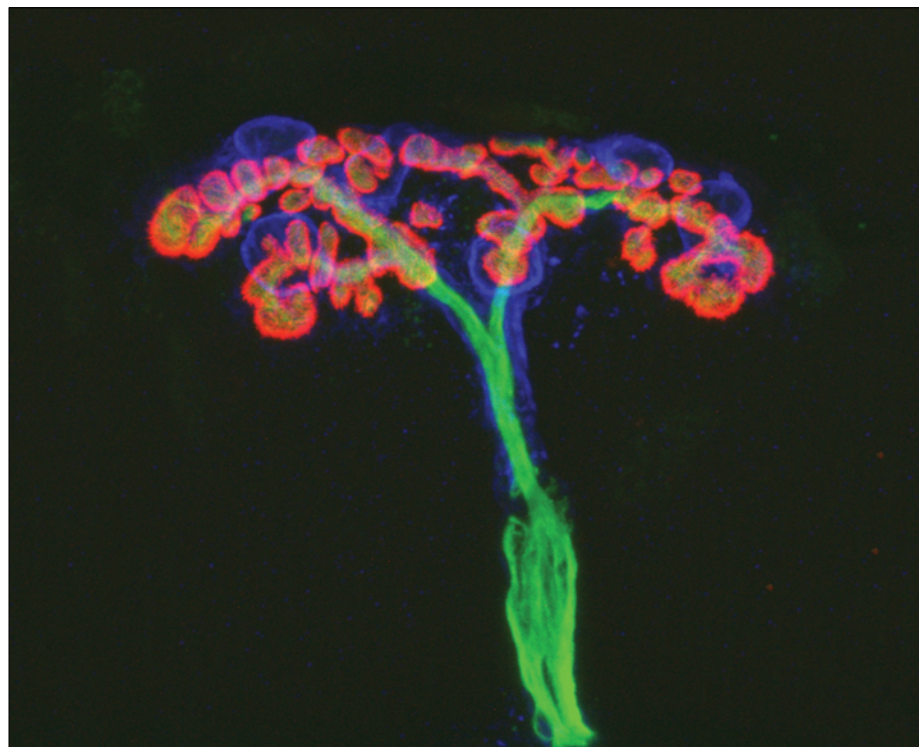
mišična vretena napeta. Drugi specializirani receptorji pa se imenujejo Golgijevi tetivni organi. Nahajajo se ob spoju mišičnih vlaken s tetivo, kar jim pomaga pri zaznavanju jakosti sile ali napetosti, ki deluje na mišico med trenutnim gibanjem. Opisani proces poveča natančnost gibanja. Ti povratni sistemi niso edinstveni le za reflekse, ampak omogočajo možganom, da natančno prilagajajo delovanje mišic med številnimi gibalnimi nalogami – od tistih, ki zahtevajo obvladovanje položaja in koordinacije, recimo srkanje iz čisto polne skodelice čaja, do tistih, ki vključujejo spretno uporabo moči in hitrosti, kot je met kopja na atletskega mitingu.

HOTENO IN KOMPLEKSNO GIBA-



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

Specializirane celice, imenovane motorični nevroni, prenašajo navodila iz možganov vzdolž dolgih aksonov, ki se raztezajo od hrbtenjače do mišic v rokah in nogah. Te celice so lahko najdaljše celice v našem telesu, pri čemer se nekatere raztezajo po celotni dolžini noge, da nadzorujejo mišice stopal.



Wright, et al. The Journal of Neuroscience, 2009.

Nevroni z mišicami komunicirajo na točno določenih mestih, imenovanih živčno-mišični stiki. Slika prikazuje živčno-mišični stik pri miši. Motorični nevron je obarvan zeleno, receptorji za nevrottransmiterje na mišičnih celicah pa so označeni z rdečo.

NJE

Hrbtenjačna vezja (omrežja nevronov znotraj hrbtenjače) igrajo ključno vlogo tudi pri nadzoru bolj prefinjenih, hotenih gibalnih vzorcev, kot je recimo izmenično gibanje nog med hojo. Tako pri štirinožcih kot pri ljudeh ritmične vzorce aktivacije mi-

uspešno izvedbo takega gibanja morajo možgani torej posredovati ukaze ustreznim hrbtenjačnim vezjem.

Z eksperimenti na živalih znanstveniki šele začenjajo razumeti usklajen niz interakcij med različnimi možganskimi regijami, ki potekajo med hotenim gibanjem. Področje

uravnavanju hotenega gibanja namreč v obliki vzporednih vezij ali "zank" sodeluje več drugih možganskih regij. Te regije, vključno z bazalnimi gangliji, talamusom, malimi možgani in velikim številom nevronov v srednjih možganih ter možganskem deblu, prav tako vplivajo na aktivnost motoričnih nevronov v hrbtenjači. Že sami bazalni gangliji obsegajo dve ločeni poti. Zdi se, da ena spodbudi želeni motorični program, medtem ko druga zavira neželena, konkurenčna dejanja. Skupaj s talamusom imajo bazalni gangliji tako široko razširjene povezave z motoričnimi in senzoričnimi področji možganske skorje, kar jim posledično omogoča spremljanje in prilagajanje motoričnih zmogljivosti.

Disfunkcija bazalnih ganglijev lahko povzroči resne motnje gibanja. [Parkinsonova bolezen](#) se pojavi ob napredujočem propadu (degeneraciji) nevronov v predelu možganov, imenovanem [substantia nigra](#). Od tam nevroni z uporabo nevrottransmiterja dopamina, ključne kemikalije, ki sodeluje pri nadzoru gibanja, posredujejo signale bazalnim ganglijem. Upad količine dopamina privede do značilnih simptomov in znakov Parkinsonove bolezni, med drugim do tremorja, rigidnosti in v nekaterih primerih akinezije, ki se nanaša na nezmožnost gibanja. Nasprotno pa se pri posameznikih s [Huntingtonovo boleznijo](#) pogosto pojavljajo nenadzorovani trzljaji (zgibki), zlasti na obrazu in okončinah. Ti simptomi in znaki izvirajo iz selektivne izgube inhibitornih nevronov v bazalnih ganglijah, kar pomeni, da naključni nehotni gibi niso več ustrezno zavrti.

Še ena regija možganov, ključna za usklajevanje in natančno

Najbolj zapleteni izvedeni gibi, vključno s tistimi, ki zahtevajo zavestno načrtovanje, vključujejo informacije iz možganov.

šic, ki proizvajajo gibanje, ustvarjajo nevroni, ki se nahajajo v hrbtenjačnih vezjih in vezjih možganskega debla. Ko se ta nevronska vezja, imenovana tudi centralni generatorji vzorcev, aktivirajo, proizvajajo ritmične vzorce, ki se pojavijo pri hoji, letenju, plavanju ali dihanju. Omenjena vezja so se najprej razvila pri primitivnih vretenčarjih, proučujemo pa jih, da bi ugotovili, v kolikšni meri je mogoče vključiti hrbtenjačno vezje za obnovitev osnovne sposobnosti vzdrževanja telesne drže in ponovne uporabe paraliziranih udov po hudi [paralizi](#).

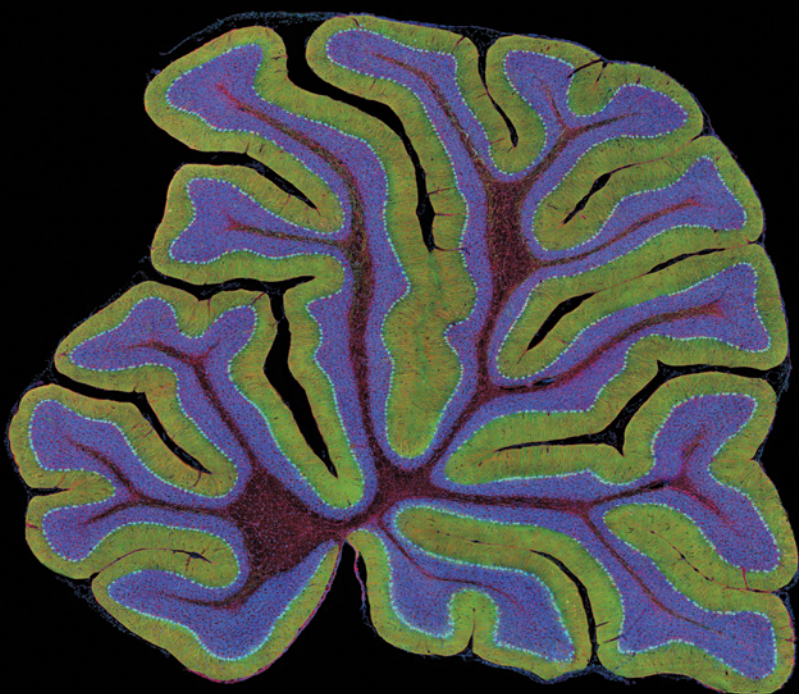
Najbolj zapleteni izvedeni gibi, vključno s tistimi, ki zahtevajo zavestno načrtovanje, vključujejo informacije iz možganov. Višje možganske regije sprožijo hoteno gibanje, usklajujejo kompleksna zaporedja gibanja in prilagajajo vedenjske rezultate glede na specifično situacijo. Za

možganov, ki je bistveno za tako gibanje, je [motorična skorja \(motorični korteks\)](#). Od tam nevroni pošiljajo signale, ki neposredno nadzorujejo aktivacijo alfa motoričnih nevronov v hrbtenjači. Nekateri od teh kortikalnih nevronov, ki so pomembni za natančno uglašene motorične sposobnosti, nadzorujejo gibanje funkcionalno povezanih mišic v posameznem delu telesa, recimo dlan ali roka. Drugi nevroni v motorični skorji pa lahko usmerjajo usklajeno gibanje posamezne okončine na točno določeno točko v prostoru, na primer približevanje rok ustom, da lahko zagrizemo v okusen košček hrane.

Regije, ki uravnavajo hoteno gibanje



Motorični korteks pri nadzoru zapletenih ali spretnih hotenih gibov ne deluje sam. Pri



Thomas Deerinck, National Center for Microscopy and Imaging Research, University of California, San Diego.

Mali možgani, ki so povezani z gibanjem, so predel v zadnjem delu možganov. Na sliki so prikazani mišji mali možgani.

uravnavanje spretnega gibanja, so mali možgani. Ti prejemajo informacije neposredno od senzoričnih receptorjev v okončinah in glavi, hkrati pa tudi informacije iz možganske skorje. Nevroni v malih možganih združijo te senzorične informacije, kar zagotovi pravilen časovni potek mišičnega delovanja. To omogoči bolj ali manj samodejno izvajanje

tekočih gibov. Mali možgani so torej bistveni za širok spekter motoričnega učenja in koordinacije, vse od nadzora gibov udov in oči do pravilnega prijema predmetov.

Motnje v delovanju malih možganov vodijo do slabše koordinacije, motenj ravnotežja in celo do težav pri govoru, ki je ena najbolj zapletenih oblik nadzora gibanja.

Dolgotrajna zloraba alkohola je pogost vzrok za pridobljeno degeneracijo malih možganov. Tipični znaki zajemajo slabo koordinacijo, nestabilno ali spotikajočo se hojo, spremembe v govoru in težave s fino motoriko, vključno s prehranjevanjem, pisanjem ter oblačenjem.

Mali možgani nam prav tako omogočajo, da se prilagodimo nepričakovanim okoliščinam, kar recimo zasledimo pri prilagoditvi gibov ob dvigu škatle, za katero smo pričakovali, da bo veliko težja. Omenjena regija hkrati igra pomembno vlogo pri motoričnem učenju, na primer med učenjem hoje, govora, igranja inštrumenta ali plesne koreografije. Pri tem izpopolni in izostri motorične programe, ki nam omogočajo opravljanje teh nalog z vedno večjo natančnostjo in spretnostjo.

Številni izsledki kažejo, da nam mali možgani pomagajo tudi pri ponovni umeritvi gibov ob spremenjanju lastnega telesa, recimo med rastjo, pridobivanjem ali izgubljanjem telesne mase, maščobe ali mišic in med spopadanjem z boleznijo. Na ta način omogočajo spretno gibanje skozi nenehno spreminjajoči se svet med odraščanjem in staranjem. ■

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

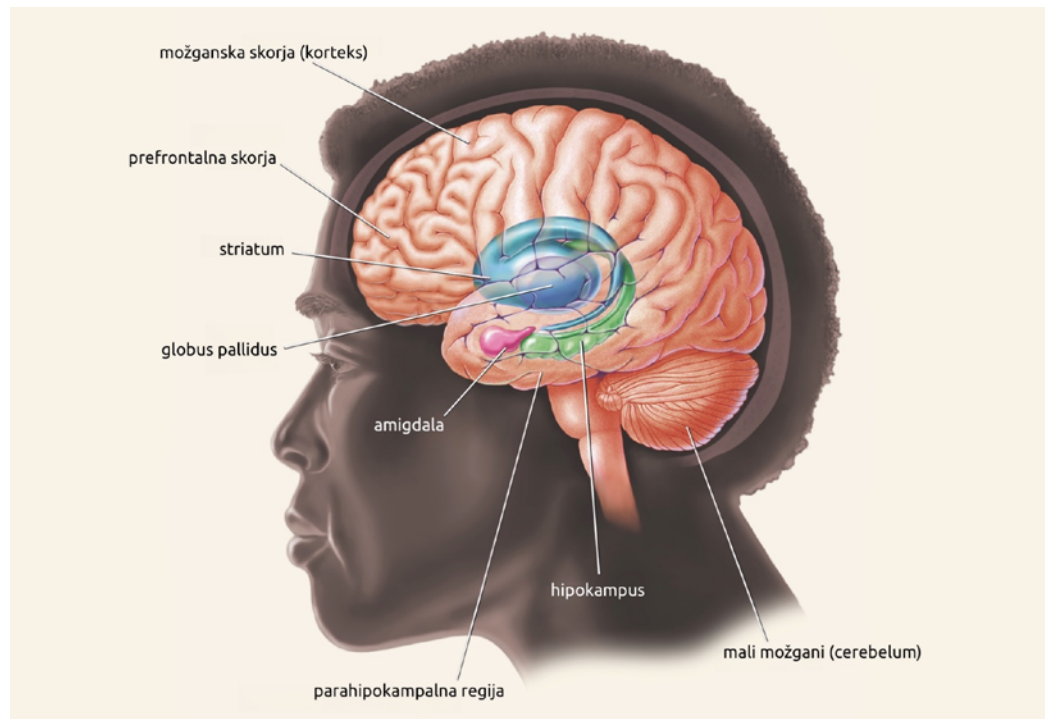


Naše razumevanje učenja in spomina še zdaleč ni popolno, vendar pa raziskovalci odkrivajo vedno več novih zanimivih podrobnosti o mehanizmih, omejitvah in arhitekturi oblikovanja spomina, ki nam pomagajo pri razumevanju teh procesov.

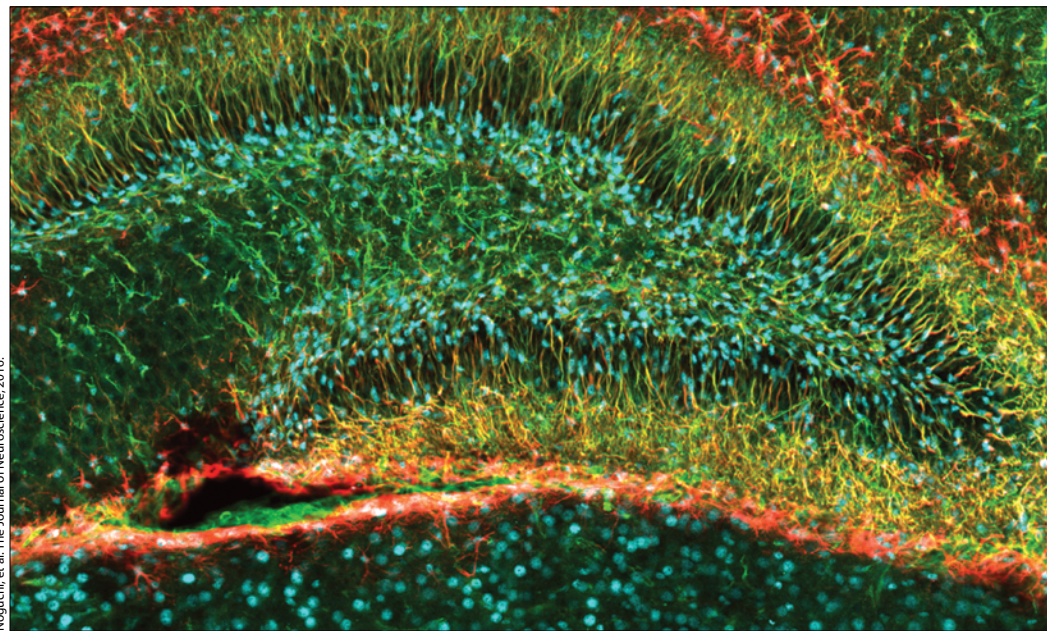
Znanstveniki zdaj, delno tudi po zaslugi pacienta H. M., vedo, da medialni temporalni režanj, ki vključuje hipokampus in parahipokampalne regije, sodeluje z drugimi regijami možganske skorje pri oblikovanju, organiziranju, utrjevanju in priklicu spominov. Možganska skorja, najbolj zunanja plast možganov 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 amigdalno, striatumom in malimi možgani.



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 napa. 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 nevrottransmiterja in številu receptorjev na postsinaptični membrani.

Pri prenosu informacij presinaptični nevron (pošiljatelj) pretvori električni signal v sproščanje kemičnih prenašalcev, imenovanih nevrottransmiterji, ki se širijo čez sinaptično špranjo do postsinaptičnega nevrona (sprejemnik). Membrana postsinaptičnih nevronov vsebuje beljakovine, imenovane receptorji, na katere se lahko vežejo nevrottransmiterji. Njihova vezava na receptorje sproži kaskado molekularnih dogodkov, ki pretvorijo sporočilo nazaj v električni signal. Vezani nevrottransmiterji 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.

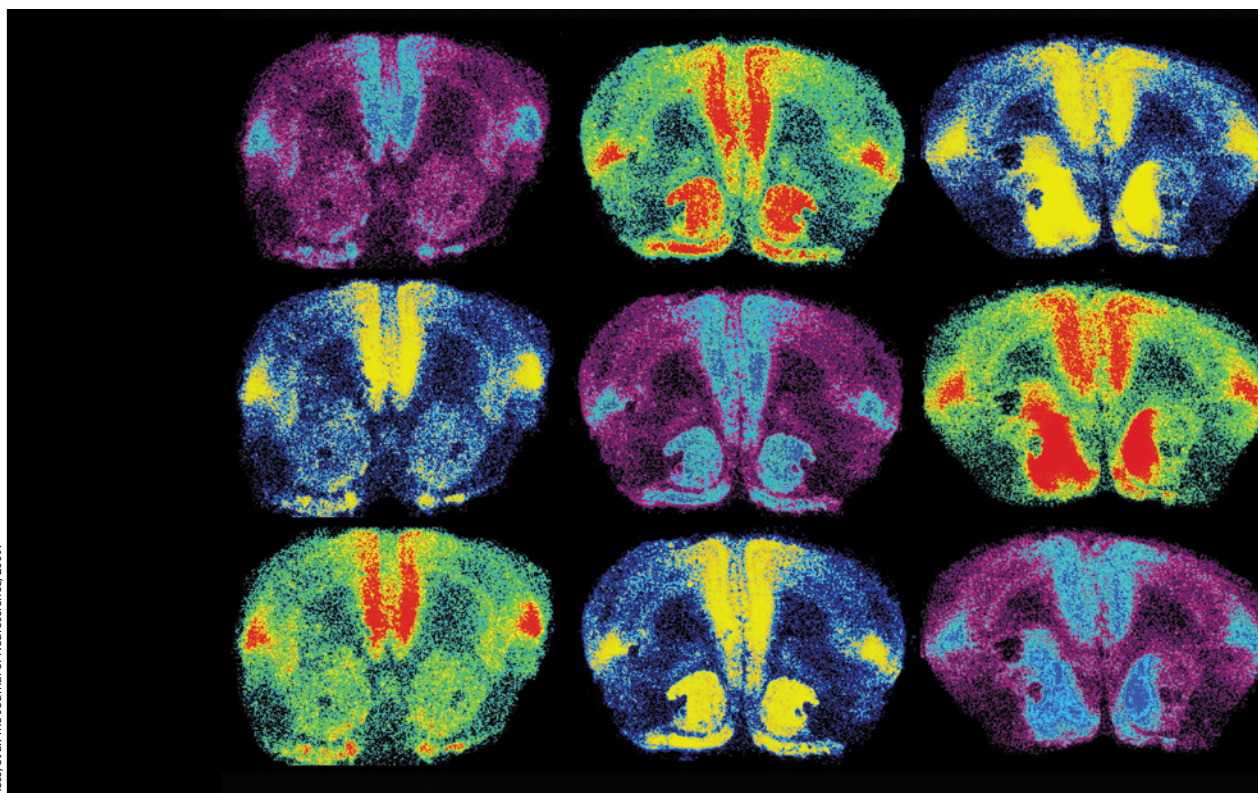
Medtem ko so LTP sicer zaznali v različnih regijah možganov, so ga najboljšeje preučevali v hipokampusu, predelu možganov, ki je povezan s kodiranjem novih spominov. Natančen mehanizem LTP se razlikuje glede na vrsto nevronov, vendar na splošno vključuje povečanje števila glutamatnih receptorjev na postsinaptičnem nevronu. Glutamat je najpogostejši nevrottransmitter 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 nevrottransmiterje. 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 nevrotrofni, ki spodbujajo rast sinapse in strukturnih elementov, s čimer stabilizirajo povečano občutljivost na nevrottransmiterje.

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



Oksitocin je nevrottransmitter, 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

strupali 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 morfin 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 nevrottransmitter 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. Mezolimbna 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 najmočnejše ne vpliva nagrada sama, temveč pričakovanje nagrade. Učenje, povezano z nagrajevanjem, se pojavi kot odziv na nekaj nepričakovanega, kar zasledimo 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 močnejše odzivajo na nagrade kot na kazni, medtem ko se drugi močnejše 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 neprimerni 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. ■

Razmišljanje, načrtovanje in jezik

Od trenutka, ko se zbudimo, so naši možgani preplavljeni z dražljaji: zvok pojočih ptic ali hrumenje tovornjaka, vonj kave, svetloba in toplota sončnih žarkov, ki sijejo skozi okno. Možgani so na srečo izkušeni pri filtriranju te poplave informacij in odločanju glede nadaljnjih odzivov. Je delovni dan ali vikend? Kaj bi teknilo za zajtrk? Kako topel pulover je potreben? Vsakega trenutka se zavedamo, razmišljamo, načrtujemo in se odločamo.

Ampak kako razmišljamo? Kaj se dogaja v naših možganih, ko obujemo spomine na zabavo prejšnje noči ali tuhtamo o tem, kaj obleči? Ali lahko ostale živali razmišljajo na isti način kot ljudje? Da lahko razmišljamo, morajo možgani najti smisel glasnega, kaotičnega sveta okoli nas. Prvo sito teh informacij je zaznavanje, ki izvira iz čutov, katerih delovanje je opisano v 2. poglavju. Naslednji korak je interpretacija teh zaznav, ki jih možgani primerjajo s spomini preteklih izkušenj in opazovanj.

Gradnja predstav

Začetne predstave o ljudeh, krajih, predmetih in dogodkih, ki jih gradijo naši možgani, so dokaj preproste, saj je količina podatkov, ki jih lahko shranimo v kratkoročni spomin, omejena. Da lahko možgani osmislijo te hitro bežeče dogodke, se zanašajo na svoje zapleteno omrežje povezav, zgrajenih na podlagi prejšnjih izkušenj. Te povezave omogočajo možganom predelovanje vseh teh različnih zaznav. Na primer, tako lahko naši možgani prepoznajo psa, čeprav je ta drugačne pasme in barve kot psi, ki smo jih videli v preteklosti. Kolo prepoznamo kot kolo, čeprav je viden le del kolesa in ne celotno.

Gradnja teh zaznav se zanaša

na semantični spomin, obliko deklarativnega spomina, ki vključuje splošna dejstva in podatke. Znanstveniki šele začenjajo razumeti naravo in organizacijo področij možganske skorje, ki so vključena v semantični spomin. Raziskave kažejo, da so posebna omrežja možganske skorje specializirana za predelavo določenih tipov informacij, kot so živali, obrazi, orodja in besede.

Posnetki električne aktivnosti posameznih možganskih celic kažejo, da se točno določene celice vzdražijo, ko nekdo pogleda fotografijo specifične osebe, toda te iste celice se ne aktivirajo ob pogledu na drugo osebo, žival ali predmet. Delovanje t. i. »konceptnih celic« se dopolnjuje, saj so celice, udeležene pri kodiranju koncepta igle, nitke, šivanja in gumba, med seboj lahko povezane. Te celice in njihove povezave tvorijo osnovo semantičnega spomina.

Konceptne celice se nahajajo v senčnem režnju možganov, področju, specializiranem za prepoznavo predmetov. Velik napredek pri razumevanju delovanja spomina je omogočilo tudi preučevanje bolnika H. M., moškega s hudo amnezijo, ki je že bil omenjen v 4. poglavju. Preučevanje bolnikov z drugačnimi vzorci možganskih okvar je omogočilo boljše razumevanje tudi drugih procesov, kot sta govor in mišljenje.

Vzemimo recimo primer gospoda D. B. O., 72-letnika, ki je utrpel več možganskih kapi. Preizkusi so pokazali, da je D. B. O. z vidom prepoznal le enega od 20 različnih vsakodnevnih predmetov. Prav tako je s težavo sledil navodilu, naj vzame kozarec in ga napolni z vodo iz pipe nad pomivalnim koritom. K več različnim predmetom, recimo mikrovalovni pečici, vrču, smetnjaku, zvitku papirnatih brisač, je pristopil z istimi besedami: »To je po-

mivalno korito ... O! Tole bi lahko bilo pomivalno korito ... Tudi to je pomivalno korito«, preden je končno našel pravo pomivalno korito in napolnil kozarec z vodo. V osupljivem nasprotju pa je zlahka prepoznal predmete, ko je zaprl oči in se jih dotikal. Prepoznal je tudi stvari, ki jih je slišal, kot je recimo petelinov »ki-kiri-ki«.

Raziskovalci so tako zaključili, da so možganske kapi prizadele D. B. O.-jeve možgane na način, ki je onemogočal prenos vidnih zaznav do sprednjega dela senčnih režnjev, kjer poteka semantična obdelava podatkov. Zaradi tega ni mogel imenovati predmetov, ki jih je videl, lahko pa jih je imenoval, če se jih je dotaknil.

Področna specializacija in organizacija

Strokovnjaki so se s pomočjo ljudi, kot je D.B.O., naučili, da lahko poškodbe določenih delov senčnih režnjev vodijo v težave pri prepoznavanju in identifikaciji vidnih zaznav. To stanje, imenovano agnozija, se lahko pojavi v več oblikah, odvisno od točne lokacije poškodbe možganov.

Eno od teh področij je fuziformna obrazna regija (FOR). Nahaja se na spodnji strani senčnih režnjev in je odgovorna za prepoznavo obrazov. Ta poseben del možganov se močneje odziva na slike z obrazi, kot pa na slike brez obrazov. Obojestranska poškodba tega dela možganov ima za posledico prozopagnozijo ali »obrazno slepoto«. Podobno tej regiji je blizu ležeče področje, ki se odziva na specifične lokacije, kot so slike stavb ali določeni prizori. Druga področja so aktivirana samo ob pogledu na določene predmete, dele telesa ali zaporedja črk.

Znotraj teh možganskih področij so informacije organizirane hierarhično, saj so zapletene veščine

in zaznave zgrajene s povezovanjem informacij iz preprostejših vnosov. Primer takšne organizacije je način, kako možgani predstavijo besede. Področja, ki obdelujejo besede, so zadajšnji temenski reženj, deli senčnega režnja in področja v prefrontalni skorji. Skupaj ta področja tvorijo semantični sistem, konstelacijo, ki se na besede odziva močneje kot na druge zvoke ter celo močneje na naravni kot na umetno proizveden govor. Semantični sistem zavzema precej velik del človeških možganov, še posebej v primerjavi z možgani ostalih primatov. Ta razlika lahko pojasni človekovo edinstveno sposobnost govora.

Ločena področja znotraj tega sistema kodirajo predstave konkretnih ali abstraktnih konceptov, glagolov ali družbenih informacij. Besede, ki so med seboj povezane, kot recimo »mesec« in »teden«, aktivirajo ista področja, medtem ko nepovezane besede, kot sta »mesec« in »visoko«, aktivirajo različne regije možganov. Izsledki številnih raziskav, kjer so znanstveniki uporabljali **funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (fMRI)** za meritve možganske aktivnosti ob odzivu na besede, so izkazali obsežnejše aktivacije v levi kot pa v desni možganski polobli. Ko pa so besede predstavljene kot del zgodbe, sprožijo s fMRI zaznano aktivnost v obeh poloblah.

Pisani jezik vključuje dodatna možganska področja. Območje vizualnih besednih oblik v fuziformnem girusu prepozna napisane črke in besede, kar je skupno možganom govorcev različnih jezikov. Raziskave kažejo povezave med tem področjem in področjem možganov, ki predeluje vidne informacije, kar predstavlja most, ki daje smisel pisanemu jeziku. Prav tako obstajajo specifična področja, ki dajejo pomen številkam. Pri

oblikovanju teh predstav sodeluje temenski reženj, ki prejema informacije iz zatilno-senčne možganske skorje, področja, pomembnega za vidne zaznave in branje. Ta področja sodelujejo pri identifikaciji oblike napisanega števila in povezavi le-tega z njegovim konceptom, ki pa je lahko širok; število 3 je lahko pripisano skupini predmetov, konceptu tria ali ritmu valčka.

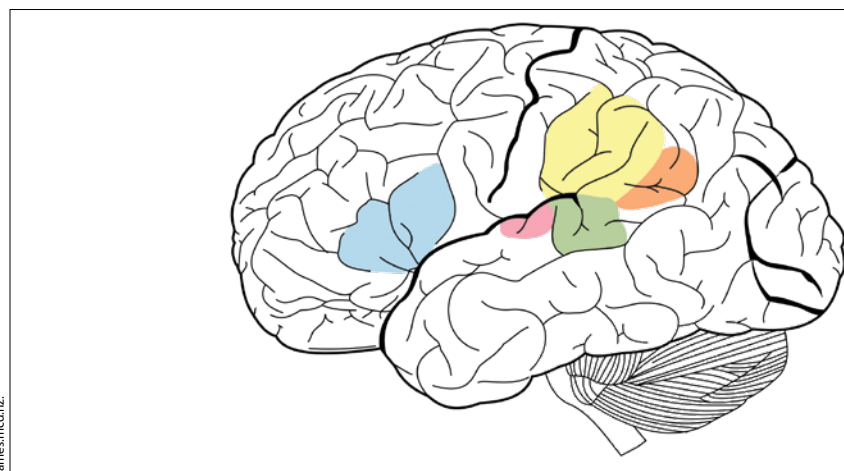
Tako so možgani skozi izgradnjo hierarhičnih in med seboj povezanih predstav različnih konceptov sposobni graditi pomen. Vse te zmožnosti so odvisne od nemotnega in učinkovitega pridobivanja ter upravljanja semantičnega znanja.

OBDELOVANJE JEZIKA



Sredi 19. stoletja v Franciji je bil v predmestno bolnišnico Bicêtre na jugu Pariza sprejet mlad moški po imenu Louis Victor Leborgne. Začuda je bila edina beseda, ki jo je lahko izgovoril, en sam zlog: »Tan«. V zadnjih dneh svojega življenja pa je Leborgne spoznal zdravnika po imenu Pierre Paul Broca. Pogovori z mladim gospodom, ki ga svet nevroznanosti pozna pod imenom Bolnik Tan, so vodili v Brocovo razumevanje, da je Leborgne lahko razumel govor drugih in se tudi odzival po svojih najboljših močeh, toda beseda »tan« je bila edina, ki jo je bil zmožen izustiti.

Po Leborgnejevi smrti je Broca izvedel obdukcijo in tako našel veliko poškodovano področje v čelnem režnju možganov. Od takrat je bilo dokazano, da so poškodbe določenih področij leve poloble možganov povezane s specifičnimi jezikovnimi motnjami ali **afazijami**. Del čelnega režnja, kjer se je nahajala poškodba v Leborgnejevih možganih, pa se še danes imenuje **Brocovo področje** in je ključen del možganov za produkcijo govora. Dodatne raziskave afazij so



Jezik je zapletena kognitivna sposobnost, ki vključuje več področij možganov. Modro področje na sliki je Brocovo področje, ki je ključno za tvorjenje govora. Zeleno področje je Wernickejevo področje, ki je odgovorno za razumevanje govora drugih. Te dve področji in mnoga druga delujejo v tandemu pri različnih tipih komunikacije.

omogočile boljše razumevanje živčne osnove jezika.

Brocova afazija se imenuje tudi »netekoča« afazija, ker je tvorjenje govora okvarjeno, razumevanje pa je povečini ohranjeno. Poškodba leve poloble možganov lahko povzroči netekočo afazijo, kjer je govor počasen in opotekajoč, zahteva veliko napora, zapletene besede ali stavčne strukture pa so pogosto odsotne. Kljub temu da je njihov govor prizadet, pa ljudje z netekočo afazijo še vedno razumejo govorni jezik, čeprav je lahko njihovo razumevanje zapletenih povedi okrnjeno.

Kmalu za tem, ko je Broca objavil svoje izsledke, je nemški zdravnik Carl Wernicke pisal o 59-letni ženski, imenovani S. A., ki je izgubila zmožnost razumevanja govora.

V nasprotju z Leborgnejem je S. A. lahko govorila tekoče, njene izjave pa so bile brez smisla. Na vprašanja je dajala absurdne odgovore, uporabljala je izmišljene besede in imela težave s poimenovanjem poznanih predmetov. Po njeni smrti je Wernicke ugotovil, da je imela poškodbo levega temenskega režnja. Ta je povzročila njene težave pri razumevanju, ne pa tudi pri tvorjenju

govora. Gre za bolezensko stanje, ki ga danes imenujemo Wernickejeva afazija ali »tekoča« afazija. Posamezniki s tekočo afazijo so sposobni razumevanja kratkih posameznih besed in njihov govor lahko zveni normalen po tonu in hitrosti, vendar je prežet s pogostimi napakami v izbiri glasov in besed, kar ga naredi popolnoma nerazumljivega.

Še ena oblika afazije se imenuje »čista besedna slepota«, ki jo povzroča poškodba gornjega dela temenskega režnja v obeh možganskih poloblah. Bolniki s to motnjo sploh niso sposobni razumevanja slišane govora na kateremkoli nivoju, vendar niso gluhi. Slišijo govor, glasbo in druge zvoke ter lahko zaznajo ton govora, čustveno konotacijo in celo spol govorca. Niso pa sposobni narediti povezave med besedami in njihovim pomenom (vseeno pa popolnoma normalno razumejo pisani jezik, ker vidne informacije zaobidejo poškodovano področje, udeleženo pri razumevanju slišane govora v temenskem režnju).

Čeprav sta Broca in Wernicke s svojim delom poudarila vlogo leve poloble pri sposobnosti govora in jezikovnega izražanja, znanstveniki

danes vedo, da prepoznavanje zvokov govora in posameznih besed vključuje tako levo kot desno poloblo. Kljub temu pa je tvorjenje zapletenega govora močno odvisno od leve poloble, vključno s čelnim režnjem in zadajšnjimi področji temenskega režnja. Ta področja so ključna pri izboru pravih besed in govorjenih zvokov.

Branje in pisanje zahtevata vključevanje dodatnih možganskih področij – teh, ki nadzorujejo vid in gibanje. Prej je bilo omenjeno, da razumevanje napisanih besed zahteva povezavo med področji možganov, ki so odgovorna za procesiranje jezika, in področji, ki procesirajo vidne zaznave. V primeru branja in pisanja sodelujejo številna področja, ki so vključena tudi v razumevanje in tvorbo govora, dodatno pa so vključena tudi področja, ki so pomembna za vidno zaznavanje, kar omogoča analizo oblik črk in besed, ter področja, ki so odgovorna za gibanje rok.

Nova spoznanja v raziskovanju jezika



Čeprav je naše razumevanje procesiranja jezika v možganih še vedno nepopolno, so nedavne molekularno genetske raziskave podedovanih motenj govora podale veliko novih spoznanj. Eden izmed genov, ki so povezani z jezikom, je *FOXP2*. Ta gen kodira poseben protein, ki sproži ali zavre izražanje ostalih genov v določenih delih možganov. Redke mutacije v *FOXP2* genu imajo za posledico težave s premikanjem ust in čeljusti pri govorjenju. Ta okvara je povezana tudi s težavami z govorjenjem in pisanim jezikom.

Presenetljivo je, da je mnogo novih spoznanj na področju človeškega govora prišlo iz raziskovanja vpliva različnih, načrtno povzročenih

mutacij pri pticah, ki vplivajo na njihovo petje. Tako kot se človeški otroci naučijo jezika med določenim razvojnim obdobjem, se tudi ptičji mladiči naučijo vzorcev petja z oponašanjem petja svojih staršev ali starejših ptic. Tako kot govor dojenčkov, je tudi učenje petja pri pticah odvisno od sposobnosti mladih ptic, da slišijo svoje poskuse oponašanja odraslih. Zanimivo je, da so raziskave pokazale, da mutacija gena *FOXP2* pri pticah povzroči motnje v razvoju ptičjega petja, podobno kot pri ljudeh povzroči motnje govora.

Slikovne raziskave so pokazale, da lahko motnje gena *FOXP2* močno vplivajo na prenos informacij v dorzalnem striatumu, delu bazalnih ganglijev, ki se nahaja globoko v notranjosti možganov. Posebni nevroni v dorzalnem striatumu izražajo velike količine produkta gena *FOXP2*. Mutacije tega gena motijo pretok informacij skozi striatum in povzročijo napake govora. Te najdbe izkazujejo pomen gena *FOXP2* pri uravnavanju prenosa informacij med možganskimi regijami, ki sodelujejo pri izvajanju gibov in regijami zadolženimi za tvorbo govora. Možno je, da so spremembe v nukleotidnem zaporedju tega gena pomembno vplivale na razvoj sposobnosti govora pri ljudeh, kar bi lahko razložilo tudi, zakaj ljudje govorimo, šimpanzi pa ne.

Funkcijsko slikanje je prav tako pomagalo prepoznati možganske strukture, za katere se prej ni vedelo, da so pomembne za jezik. Tako so na primer deli srednjih in spodnjih senčnih režnjev vključeni v prepoznavanje pomena besed. Sprednji del senčnih režnjev je trenutno predmet intenzivnih raziskav, saj bi to lahko bil del možganov, ki je vključen v razumevanje govora na stopnji stavkov. Nedavne raziskave so pokazale tudi

senzorično-motorične zanke, povezane z govorom, ki se nahajajo v levem zadajšnjem senčnem režnju. Te naj bi pomagale pri komunikaciji med sistemi, zadolženimi za prepoznavanje govora, in sistemi za tvorjenje govora. Ta tokokrog je vključen v razvoj govora in verjetno podpira govorni kratkoročni spomin.

KOGNICIJA IN IZVRŠILNE FUNKCIJE

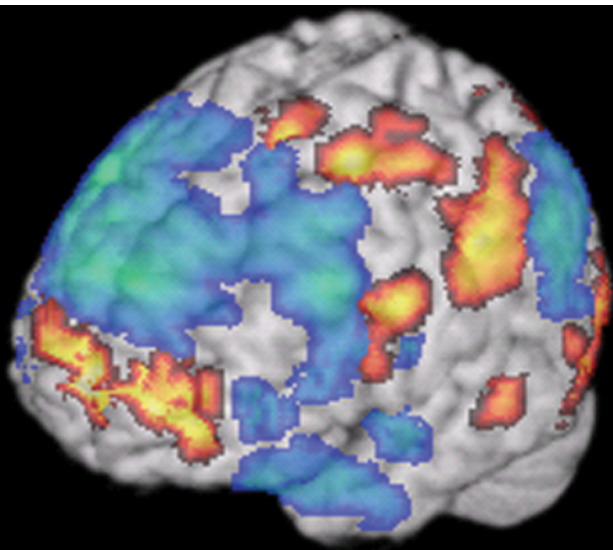
Izvršilne funkcije



Eni izmed najbolj zapletenih procesov v možganih potekajo v prefrontalni skorji (angl. *prefrontal cortex* - PFC) – sprednjem delu čelnega režnja možganske skorje. PFC sodi med najdlje razvijajoča se področja možganov, saj doseže končno zrelost šele v odraslosti. To je eden izmed razlogov, zakaj otroški možgani delujejo drugače kot možgani odraslih. Predelovanje informacij v tem delu možganov se imenuje izvršilno funkcioniranje (angl. *executive functioning*). Tako kot direktor podjetja tudi PFC nadzoruje vse, kar možgani počnejo, sprejema čutne in čustvene informacije ter na podlagi teh načrtuje in izvede odločitve ter dejanja.

Specifični deli PFC podpirajo izvršilne funkcije, kot so izbiranje, ponavljanje in nadzorovanje informacij, priklicanih iz dolgoročnega spomina. Da lahko izvaja te funkcije, PFC sodeluje z ogromnimi mrežami zadajšnjih področij možganske skorje, ki obravnavajo specifične tipe informacij – na primer vidne predstave, zvoke, besede in prostorske lokacije dogodkov.

Čeprav so izvršilne funkcije najizraziteje razvite pri ljudeh, jih izkazujejo tudi druge živali. Raziskave na nečloveških primatih so pokazale, da nevroni v PFC zadržijo informacijo aktivno (ali »v mislih«), dokler žival izvaja dejanje, odvisno od te informacije. To



National Institute on Deafness and Other Communication Disorders, National Institutes of Health.

Znanstveniki lahko opazujejo možgansko aktivnost, ki tvori osnovo naprednejšim kognitivnim funkcijam, kot je ustvarjalnost. Na tej sliki je prikaz meritve aktivnosti v možganih jazz glasbenikov med improvizacijo. To je znanstvenikom dalo namig, katere možganske regije so povezane z ustvarjalnim razmišljanjem.

je analogno delovnemu spominu pri ljudeh, ki je oblika izvršilnih funkcij.

O izvršilnih funkcijah lahko razmišljamo kot o skupku treh bistvenih veščin: inhibicije, delovnega spomina in preklapljanja. Inhibicija je sposobnost zaviranja vedenj ali dejanj, ko so ta neprimerna, kot je recimo glasno kričanje nekoga v občinstvu ali v učilnici. Celotični kažejo sledi razvijajoče se sposobnosti inhibicije, kar je vidno iz njihove sposobnosti zadržati se (čepav za kratek čas), preden pojedjo posladek pred sabo. Do vstopa v prvi razred se lahko otroci spopadejo z bolj zahtevnimi nalogami inhibicije, ko je »Lucijina igra z roko«. Pri tej igri je otrokom rečeno, naj naredijo pest, ko jim nekdo pokaže prst, in naj pokažejo prst, ko jim nekdo pokaže pest. Ta test, ki zahteva inhibicijo njihove bolj avtomatične imitacije odraslih, je zelo zahteven za triletnike, medtem ko štiriletniki ta test izvedejo veliko bolje. Tekom odrasčanja ljudje postajajo vedno bolj večji inhibicije.

Poleg inhibicije pa se igra roke in ostale podobne naloge zanašajo tudi na delovni spomin. To je sposob-

nost zadrževanja ukaza v mislih med odločanjem, katero dejanje izvesti (v primeru igre z roko je to pokazati nasprotno od demonstratorja). Ob novih izkušnjah informacije na začetku vstopijo v delovni spomin, ki je prehodna oblika deklarativnega ali zavednega spomina. Delovni spomin je odvisen od PFC in temenskega režnja. Omogoča sposobnost zadrževanja in uporabe informacij v kratkem časovnem obdobju brez zunanje pomoči ali namigov, kot je na primer pomnjenje telefonske številke brez zapisovanja. Večina ljudi je sposobna kratkotrajnega pomnjenja in recitacije nekega zaporedja števil ali besed skozi kratek čas, če pa jih nekaj zamoti ali pa je čas, ki je pretekel od pomnjenja, daljši od nekaj minut ali ur, to informacijo najverjetneje pozabijo. To izkazuje kratkoživost delovnega spomina, ki za svoje vzdrževanje potrebuje aktivno ponavljanje in zavestno osredotočanje.

Tretji ključni del izvršilnega funkcioniranja je preklapljanje ali kognitivna fleksibilnost, ki omogoča prilagoditve tekočega vedenja, ko

okoljski pogoji to zahtevajo. Tak primer je naloga razvrščanja kart, kjer morajo ljudje ugotoviti (preko izpraševalčevega preprostega odgovora z da ali ne), kdaj je treba prekopiti s sortiranja po enem pravilu, recimo po barvi, na sortiranje po drugem pravilu, recimo po številu. Ljudje z okvarami PFC imajo velike težave s to nalogo in ponavadi nadaljujejo s sortiranjem po prvem pravilu. Sposobnost uspešnega preklapljanja se pri otrocih razvija tudi v obdobju mladostništva. Zdi se, da se predšolski otroci uspešno prilagodijo na preproste spremembe pravil razvrščanja kart, kasneje v razvoju pa se lahko prilagodijo tudi nepričakovanim spremembam pri čedalje bolj zapletenih nalogah. Vedenjske in fiziološke mere kažejo, da je sposobnost nadzora nad lastnimi napakami očitna med adolescenco. Približno na polovici mladostniške dobe je sposobnost prilagajanja bolj zapletenim menjavam pravil igre enakovredna sposobnostim odraslega. Takšno prilagajanje zahteva hkratno sodelovanje med več kognitivnimi procesi, zato gre najverjetneje za sodelovanje več področij PFC.

Napredek izvršilnih funkcij je postopen in očitnejši pri mlajših otrocih. Čeprav je PFC glavni del omrežja, zadolženega za izvršilno funkcioniranje, je v njem udeleženih tudi veliko drugih področij možganov. Zanimivo je, da s funkcijskim slikanjem zaznana stopnja aktivnosti PFC, ki naj bi bila povezana z izvršilnimi funkcijami, z odrasčanjem upada, kar raziskovalci pripisujejo naraščajoči usklajenosti in učinkovitosti udeleženih živčnih omrežij.

Sprejemanje odločitev



Temeljne veščine izvršilnih funkcij – inhibicija, delovni spomin in preklapljanje – predstavljajo osnovo ostalim veščinam. Ena izmed

teh je sprejemanje odločitev, ki od človeka terja tehtanje koristi, razumevanje pravil, načrtovanje prihodnosti in predvidevanje izida teh odločitev.

Vsak dan sprejmemo veliko različnih odločitev. Nekatere od teh sprejmemo primarno z logičnim sklepanjem, kot je na primer primerjanje vozniških redov avtobusov ali vlakov, da bi kar se da hitro prispeli k prijatelju na obisk. Spet druge odločitve nosijo pomembne čustvene posledice, na primer odločitev o tem, ali sprejmemo ponujeno cigareto od osebe, na katero želimo narediti vtis – želja po odobravanju lahko odtehta razumne pomisleke o škodljivosti cigaret. To je primer afektivnega sprejemanja odločitev (4. poglavje).

Oba tipa sprejemanja odločitev vključujeta PFC. Aktivnost v stranskem delu PFC-ja je še posebej pomembna pri premagovanju čustvenih odzivov ob sprejemanju odločitev. Zdi se, da močne povezave stranskega področja PFC-ja z možganskimi področji, povezanimi z motivacijo in čustvi, kot sta amigdala in nucleus accumbens, omogočajo nadzor nad čustvenimi in nepremišljenimi odzivi. Tako je na primer funkcijsko slikanje stranskega dela PFC pokazalo, da je to področje bolj aktivno, ko ljudje zavrnejo majhno nagrado, ki bi jo dobili takoj, v zameno za večjo nagrado, ki jo lahko dobijo v prihodnosti. To možgansko področje dozori med zadnjimi, ponavadi šele v poznih dvajsetih letih, kar pojasnjuje, zakaj imajo najstniki težave z nadziranjem svojih čustev in impulzov.

Orbitofrontalna možganska skorja, področje, ki se nahaja takoj za očmi, naj bi bilo pomembno za afektivno sprejemanje odločitev, še posebej v situacijah, ki vključujejo

nagrado ali kazen. Omenjeno področje naj bi bilo prav tako povezano z zasvojenostjo in družbenim vedenjem.

Družbena nevroznost



Ljudje, kot tudi mnoge druge živali, smo zelo družabna bitja. Posledično je velik del človeških možganov udeležen pri obdelovanju informacij o drugih ljudeh. Družbena nevroznost se nanaša na raziskovanje živčnih funkcij, ki so odgovorne za medčloveške odnose, kot so prepoznavanje namenov socialnih dejanj, razumevanje družbenih pravil, izbira družbeno primernih odzivov ter razumevanje sebe in drugih. Zadnji naveden proces je poznan kot »mentalizacija« - dajanje smisla svojim lastnim mislim in mislim drugih. Srednji del PFC-ja in nekateri deli stranskega dela PFC-ja so močno povezani s navedenimi veščinami.

Mentalizacija predstavlja osnovo nekaterim od najbolj zapletenih in navdušujočih miselnih zmožnosti. Te vključujejo empatijo in »teorijo uma«, kar je razumevanje miselnega stanja ostalih in razlogov za njihova dejanja. Do nedavnega je raziskovanje dajalo le malo poudarka družbenim in čustvenim zmožnostim, potrebnim za delovanje teh višjih miselnih funkcij, dandanes pa so tovrstna vprašanja deležna večje pozornosti raziskovalcev.

Najbolj očiten način, preko katerega razumemo miselno stanje ostalih, je opazovanje njihovih dejanj. To od možganov zahteva sposobnost videnja in prepoznavne premikov ter obrazne mimike drugih ljudi, kar omogoča sklepanje o čustvih in nagibih v ozadju. Funkcijsko slikanje možganov udeležencev, ki so gledali videoposnetke drugih ljudi, je pomagalo

opredeliti, katera področja možganov so pri tem najbolj aktivna.

Več različnih področij v srednjem delu prefrontalnega korteksa sodeluje pri našem ustvarjanju mnenja o sebi in drugih. Poleg tega pa se zdi, da je specifično področje na meji med senčnim in temenskim režnjem – senčno-temenski stik (STS), aktivno le, ko opazujemo druge (in ne sebe). STS je aktiviran tudi med opazovanjem tujih dejanj, ki se zdijo v nasprotju z njihovimi nameni, ali dejanj, katerih namen je zavajanje.

Razširjena, čeprav kontroverzna teorija družbene kognicije se osredotoča na odkritje »zrcalnih nevronov«. V 90. letih prejšnjega stoletja so raziskovalci odkrili nevrone v motorični skorji opic rezus makaki, ki so bili bolj aktivni samo ob določenih dejanjih opic. Presenetilo jih je spoznanje, da so bili isti nevroni aktivni tudi, če je žival zgolj opazovala drugo opico ali osebo, ki je izvajala isto dejanje. Te najdbe so spodbudile domnevo, da so zrcalni nevroni osnova naše sposobnosti razumevanja dejanj ostalih. Dodatne raziskave so razkrile, da takšni nevroni obstajajo tudi pri ljudeh, in to celo v širših možganskih omrežjih.

Zrcalni nevroni so tako pronicali v popularne medije. Kljub temu pa je bila v desetletju od njihovega odkritja njihova vloga v družbeni kogniciji postavljena pod vprašaj – precejšnje število znanstvenikov namreč meni, da je le malo neposrednih izsledkov, ki bi podpirali predvideno vlogo zrcalnih nevronov pri teoriji misli, mentalizaciji in empatiji.

Raziskovalci še vedno raziskujejo zrcalne nevrone, pa tudi druge mehanizme, ki nam omogočajo razumevanje in sočustvovanje z drugimi. ■

Razvijajoči se možgani

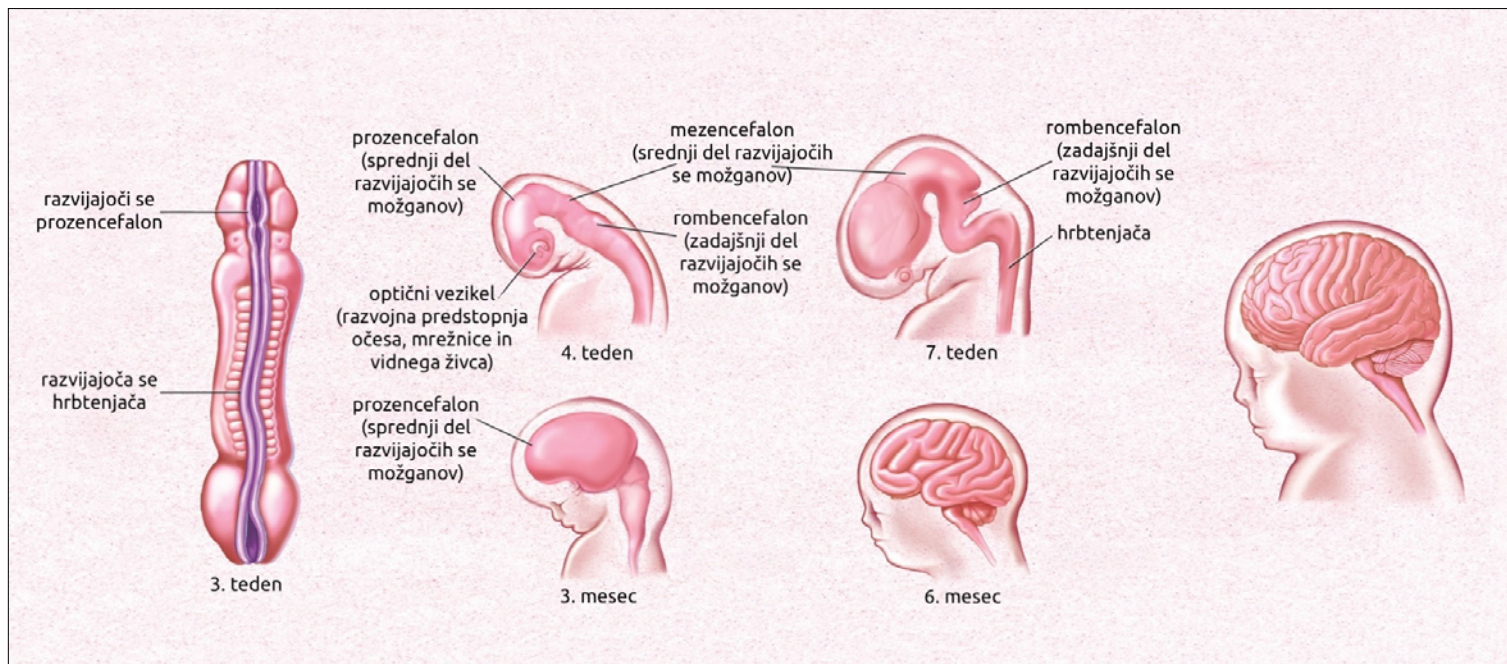
Nevroni se razvijejo skozi občutljive in skrbno koreografrane procese, ki se dogajajo med rastjo zarodka. Signalne molekule »aktivirajo« določene gene in »ugasnejo« druge, kar sproži nastanek nezrelih živčnih celic. Med naslednjo fazo - celično delitvijo, imenovano tudi proliferacija - se število nevronov zgodnje faze poveča za milijarde. Naposled skozi migracijo novonastali nevroni potujejo do svojih končnih destinacij. Živčni sistem, oblikovan s temi procesi, je aktiven skozi celo življenje. Ustvarja nove povezave in izboljšuje načine pošiljanja in sprejemanja sporočil. V tem poglavju se bomo naučili nekaj o neverjetnem zgodnjem razvoju našega nenehno spreminjajočega se živčnega sistema.

POTOVANJE ŽIVČNIH CELIC

Oblikovanje in sprožitev

Med najzgodnejšimi fazami razvoja zarodka se pojavijo trije sloji - ektoderm (najbolj zunanji sloj), mezoderm (srednji sloj) in endoderm (najbolj notranji sloj). Čeprav celice v vseh treh slojih vsebujejo identična navodila DNK za razvoj, iz teh slojev v končni fazi nastane bogata raznolikost tkivnih tipov, ki gradijo človeško telo. Razlaga za to raznolikost leži v signalih, ki jih sproščajo okoliška tkiva. Ti signali prižgejo določene gene in ugasnejo druge ter tako sprožijo razvoj različnih celičnih tipov. Signali celic iz mezoderma spodbudijo nekatere izmed celic ektoderma v smeri razvoja živčnega tkiva - ta proces imenujemo živčna indukcija. Medsebojni vplivi kasnejših signalov prispevajo k usmeritvi celic v razvoj bodisi nevronov bodisi glije (podpornih celic), naknadno pa še v podtipе obeh celičnih tipov.

Usoda razvijajoče se celice je določena predvsem z njeno odda-



Možgani se pri človeškem zarodku začnejo razvijati okoli tretjega tedna nosečnosti. Prva stopnja je nevroalna cev, ki je prikazana na levi strani. V četrtem tednu so prepoznavni posamezni deli možganov. Po šestih mesecih so vidne možganske vijuge.

Ljenostjo od različnih virov signalnih molekul. Koncentracija različnih vrst signalnih molekul pada z oddaljenostjo od njenega vira, kar vzpostavi v možganih gradiente. Na primer, posebna signalna molekula, imenovana sonic hedgehog (sln. ježek Sonic), se izloča iz mezodermalnega tkiva, ki leži pod razvijajočo se hrbtenjačo. Bližnje živčne celice, ki so izpostavljene temu signalu, se pretvorijo v poseben razred celic glije. Celice, ki so bolj oddaljene in so izpostavljene nižjim koncentracijam proteina sonic hedgehog, postanejo motorični nevroni, ki nadzorujejo gibanje mišic. Še nižja koncentracija proteina vzpodbuja razvoj interneuronov, ki ne prenašajo sporočil mišicam, temveč ostalim nevronom. Zanimivo je, da je mehanizem tega molekularnega signaliziranja zelo podoben celo pri tako različnih vrstah, kot so muhe in ljudje.

Proliferacija



Živčne celice v možganih

nastanejo iz precej majhnega zbira živčnih matičnih in izvornih celic. Te celice se lahko delijo in iz njih lahko nastanejo raznoliki tipi zrelih celic. Preden dosežejo svojo usodo zrelih celic, gredo celice iz tega zbira skozi zaporedje delitev, kar pomeni da narašča število celic, ki v končni fazi gradijo možgane. Zgodnje delitve so simetrične - rezultat delitve sta dve enaki sestrski celici, ki se lahko naprej delita. Z napredovanjem teh delitev pa se začnejo celice deliti asimetrično. Nastane samo ena hčerinska celica, ki se naprej deli, in druga, iz katere nastanejo živčne ali glijalne celice (točna zaporedja in končne usode so pri različnih vrstah različne).

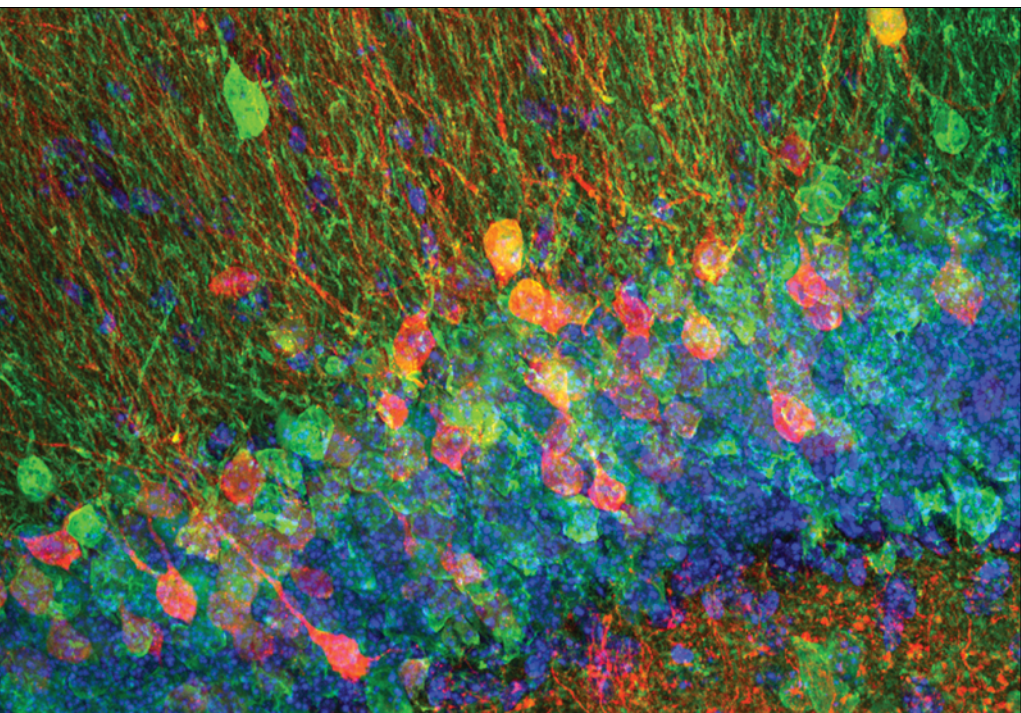
Proces celične delitve (proliferacija) botruje hitremu porastu celokupnega števila celic v zgodnjem razvoju možganov, saj jih zgolj v nekaj tednih nastane več milijard. Ko je to zaporedje delitev končano, ostane v možganih samo še majhna skupina živčnih matičnih in progenitorskih

celic. Nevrogeneza je tako v odraslosti omejena na samo nekaj področij možganov, npr. področja, povezana s spominom.

Znanstveniki domnevajo, da so okvare proteinov, ki povzročijo prezgodnji prekop iz simetričnih v asimetrične delitve, možen vzrok mikrocefalije. Ta motnja, za katero je značilno hudo zmanjšanje velikosti možganov, je povezana z resnimi nevrološkiimi nezmožnostmi in včasih smrtjo v zgodnjem otroštvu. Podobno prekomerna proliferacija možganskih celic vodi v motnjo, imenovano megalencefalija, pri kateri so možgani prekomerno veliki in težki, ki je prav tako povezana z različnimi zapleti v nevrološkem razvoju.

Migracija

Po nevroalni indukciji in proliferaciji novi nevroni potujejo iz notranjosti zarodkovih možganov do svojih končnih destinacij v možganih. Temu procesu pravimo migracija in se začne tri do



Winkler et al. The Journal of Neuroscience, 2016

Novi nevroni, tukaj prikazani pri miši, tekom življenja nastajajo v določenem področju hipokampusa, imenovanem dentatni girus, ki igra pomembno vlogo pri ločevanju med vzorci oziroma sposobnosti ločevanja med zelo podobnimi spomini.

štiri tedne po spočetju. Ektoderm začne takrat postajati debelejši, zlasti vzdolž zarodkove središčnice. Z nadaljnjo delitvijo celic začne rasti ploska nevrnalna plošča, iz katere se vzdolž središčnice oblikujeta dva nevrnalna grebena. Grebena se širita iz smeri »glave«, kjer se bodo oblikovali bodoči možgani, po dolžini zarodka, kjer se razvije bodoča hrbtenjača. V sledečih dnevih se približujeta drug drugemu in ob stiku se oblikuje votla nevrnalna cev. Sprednji del cevi se zadebeli v tri mehurčke, ki tvorijo zadnje, srednje in sprednje možgane. Pozneje (pri ljudeh v 7. tednu nosečnosti) se pojavijo prvi zametki oči in možganskih polobel. Novonastali nevroni se pomikajo iz ventrikularne cone nevrnalne cevi, ki leži ob notranji površini cevi, proti meji marginalne cone oz. zunanje površine. Ko se nevroni nehajo deliti, začnejo tvoriti intermediarno cono in se tam kopičiti med razvojem možganov.

Nevroni migrirajo do svojih končnih destinacij pod vplivom različnih vodilnih signalov.

Najbolj pogost mehanizem vodenja, ki je zadolžen za približno 90 % migracij nevronov pri ljudeh, so radialne glija celice, katerih izrastki se žarkasto širijo iz intermediarne cone do (bodoče) možganske skorje. Nevroni uporabijo glija celice kot oporo in vodilo, ob katerem potujejo do svoje končne destinacije. Ta proces radialne migracije se zgodi »od znotraj navzven«; celice, ki pridejo prve (starejše celice), oblikujejo najgloblji sloj skorje, medtem ko najpozneje prispele celice (mlajše celice), oblikujejo najbolj zunanji sloj skorje. Nekateri nevroni pa preko drugečnega mehanizma migrirajo poševno ali tangenčno (namesto radialno) ter se tako premikajo vzporedno s površino možganov in preko radialnih stebrov možganske skorje.

Migracija je natančno uravna-

van proces, na katerega lahko vpliva veliko različnih dejavnikov. Na primer, izpostavljenost alkoholu, kokainu ali sevanju, ki ima za posledico napačne končne lokacije celic, kar lahko vodi v intelektualne manjzmožnosti ali epilepsijo. Poleg tega pa so lahko mutacije v genih, ki nadzorujejo migracijo, prav tako vzrok redkih dednih oblik intelektualne nezmožnosti in epilepsije pri ljudeh.

Nastajanje povezav



Ko nevroni dosežejo svoje končne destinacije, začnejo vzpostavljati povezave, od katerih so odvisne sposobnosti, kot sta vid in sluh. Občutljivost razvijajočih se možganov na zunanje vplive po rojstvu le še narašča. Na nastanek povezav med nevroni lahko vpliva marsikaj: od opazovanja vrtečih se igrač nad zibko in poslušanja govora do primernosti prehrane.

Nevroni se povežejo preko svojih kratkih vej, imenovanih dendriti, in dolgih aksonov. To sta dva tipa izrastkov, ki se širijo iz telesa (some) nevrona. Aksoni ustvarjajo in prenašajo signale ostalim nevronom, dendriti pa sprejemajo signale iz aksonov, s katerimi se stikajo. Da dosežejo svoj cilj, aksoni prepotujejo razdalje, ki so veliko daljše kot premer telesa celice, iz katere izhajajo. Veliko aksonov na svoji poti tudi prestopi na nasprotno stran možganov. Najdaljši človeški aksoni so na periferiji, saj se širijo iz spodnjega dela hrbtenjače pa vse do mišic v prstih na nogah. Glede na razdaljo od spodnjega dela hrbtenjače do prstov na nogah pri igralcu košarke, ki lahko znaša več kot en meter, so aksoni tudi milijonkrat daljši od svojega premera!

Razvijajoči se akson raste preko izračunavanja svojega **rastnega**

stožca, izrastka na konici aksona, ki aktivno raziskuje svojo okolico, da bi našel svojo točno končno destinacijo. Rastni stožec na tem potovanju vodijo molekularni signali v njegovem okolju. Nekatere izmed teh molekul se nahajajo na površinah celic, spet druge pa so izločene v njegovo bližino. Receptorji na rastnem stožcu mu omogočajo odzive na signale okolja. Vezava molekul iz okolja na rastni stožec mu pove, ali naj se premika naprej, se ustavi, odmakne ali spremeni smer. Naraščanje koncentracije nekaterih molekul spodbuja, drugih pa zavira rast stožca v isti smeri. Signalne molekule sestavljajo družine proteinov, ki imajo imena, kot so netrin, semaforin in efrin.

Ena izmed resnično neverjetnih najdb je bila, da so mnogi od teh proteinov skupni veliko različnim organizmom - črvom, insektom in sesalcem, kot smo ljudje. Čeprav je število teh beljakovin manjše pri muhah ali črvih kot pri miših ali ljudeh, je njihovo delovanje zelo podobno. Rezultat tega je, da so preprostejše živali zelo uporaben eksperimentalni model za pridobivanje znanja, ki se nanaša na človeka. Netrin, na primer, je bil najprej odkrit pri črvu, kjer ima vlogo vodenja nevronov okoli črvo-vega »neuralnega obročja«. Pozneje pa je odkritje vretenčarskih netrinov pokazalo, da le-ti vodijo aksone okoli hrbtenjače sesalcev. Nato so pri črvih odkrili receptorje za netrin, kar je ključno prispevalo k lažjemu odkritju podobnih receptorjev pri ljudeh.

Oblikovanje sinaps



Ko akson doseže svoj cilj, se prične oblikovanje posebne povezave, imenovane sinapsa. V sinapsi le majhna špranja ločuje signalni del aksona od sprejemnega dela dendrita. Električni signali, ki

potujejo vzdolž aksona, sprožijo sproščanje kemičnih sporočil, imenovanih nevrottransmiterji, ki se razpršijo skozi ta prostor in se vežejo na receptorje na tarčnem dendritu. Takšna kemična sporočila lahko spodbujajo ali zavirajo nastanek novega električnega signala v nevronu, ki je sporočilo prejel. Skupen seštevke tovrstnih signalov, ki lahko vključuje tudi tisoče sinaps, določi odziv tarčnega nevrone.

se povezuje z dendritom, specializira za sproščanje nevrottransmiterjev. Ta terminal se založi s paketki nevrottransmiterjev in proteini, ki držijo te pakete na mestu ter jih nato sprostijo. Na dendritski ali postsinaptični strani pa začnejo receptorji, ki bodo te nevrottransmiterje sprejeli, zasedati svoja mesta na membrani. Oba procesa zagotovita, da lahko sinapsa prenaša signale hitro in učinkovito.

Človeški možgani vsebujejo na bilijone sinaps, kar jim omogoča njihovo osupljivo zmožnost procesiranja informacij.

Človeški možgani vsebujejo na bilijone takšnih sinaps, kar jim omogoča njihovo osupljivo zmožnost procesiranja informacij.

Da je procesiranje ustrezno izvedeno pa mora biti oblikovanje sinaptičnih povezav visoko specifično. Del te specifičnosti je rezultat mehanizmov, ki vodijo vsak akson do svojega pravega cilja. Poleg prej omenjenih usmerjevalnih molekul poznamo tudi druge, ki aksonu omogočijo prepoznavo ustreznega cilja. Dendriti so prav tako aktivno vključeni v sproženje kontakta z aksoni pri čemer obe strani izdelujeta proteine, ki jima omogočijo tvorbo medsebojnih sinaps.

Razvoj sinapse se po začetnem stiku nadaljuje. Na presinaptični strani se majcen aksonski terminal, ki

Novejši izsledki izkazujejo pomembno vlogo dodatnega člena pri ustreznem razvoju sinaps. Astrociti so tip glijske celice v možganih, o katerih je včasih veljalo zmotno prepričanje, da nevronom zagotavljajo le ogrodje in pasivno podporo. Zdaj pa vemo, da vplivajo tudi na razvoj in delovanje sinaps. Veliko sinaps v možganih je povezanih z astrociti, raziskave na glodalcih pa so pokazale, da ima lahko en sam astrocit povezave z več tisoč sinapsami med različnimi nevrone. Pomen astrocitov pri ustreznem razvoju sinaps izkazujejo tudi izsledki raziskav, pri katerih so živčne celice v petrijevkah brez astrocitov tvorile le manjše število sinaps. Podatki drugih raziskav kažejo tudi, da astrociti sproščajo molekule, ki lahko nadzirajo posamezne

stopnje sinaptičnega razvoja.

Znanstveniki odkrivajo, da molekule iz različnih virov sodelujejo pri spodbujanju primerne oblikovanja sinaps. Zdi se, da odkloni v tovrstni signalizaciji pripomorejo k razvoju motenj, kot je motnja avtističnega spektra. Poleg tega pa izguba določenih molekul morda prispeva k propadu sinaps v starosti.

Različni signali določajo tip nevrottransmitterja, ki ga bo nevron uporabil za komunikacijo. Za nekatere celice, recimo motorične nevrone, je tip nevrottransmitterja vedno enak (acetilholin), za druge pa ne. Znanstveniki so odkrili, da določeni nezreli nevroni v petrijevki brez ostalih celičnih tipov proizvajajo nevrottransmitter nora-drenalin. Če te iste nevrone damo v kulturo s specifičnimi celicami, kot je recimo srčno tkivo, začnejo izdelovati nevrottransmitter acetilholin. Prav tako kot lahko dedni in okoljski signali vplivajo na razvoj specializiranih celic, lahko podoben proces vodi v izdelavo specifičnih nevrottransmitterjev. Veliko raziskovalcev je mnenja, da dejavniki, ki se nahajajo na lokaciji same sinapse, prispevajo k izražanju genov in tako pripomorejo k določitvi, kateri kemični sporočevalec bo nevron izdeloval.

Mielinizacija

Izolacija, ki pokriva žice, ohranja moč električnega signala, ki potuje po njih. Mielinska ovojnica, ki pokriva akson, ima podobno funkcijo. Mielinizacija, ovijanje maščobnega ovoja okoli aksonov živčnih celic, ki ga tvorijo

izrastki nekaterih celic glije, stokratno poveča hitrost, s katero signali potujejo po aksonu. Pri tem pa so ključni približno enakomerni presledki v mielinskem ovoju, imenovani **Ranvierovi zažemki**. Ta izmenjujoči se vzorec električne izolacije in zažemkov omogoča hitro prevajanje električnih signalov, ki skačejo z enega zažemka do drugega in zato potujejo hitreje, kot bi, če bi morali prepotovati celotno dolžino aksona. Ta pojav, imenovan **saltatorno prevajanje** (»saltatorno« pomeni »skakajoče«), je odgovoren za nagle prenose električnih signalov. Tvorba mielina poteka vse življenje.

Postopno krčenje



Po začetni rasti se nevrnalno omrežje skrči, kar omogoča nastanek bolj učinkovitega sistema. Le polovica nevronov, ki nastane med razvojem, preživi in deluje tudi v odraslih možganih. Celotne populacije nevronov so odstranjene s procesom **apoptoze** - programirane celične smrti, ki je ob prisotnosti ustreznih signalov sprožena v celici sami. Apoptoza je aktivirana, če nevron ne dobi dovolj življenjsko pomembnih kemičnih signalov, imenovanih **trofični dejavniki**, ki so v tarčnih tkivih prisotni v omejenih količinah. Vsak tip trofičnih dejavnikov podpira preživetje določene skupine nevronov. Na primer, **nevrnalni rastni faktor** je pomemben za razvoj senzoričnih nevronov. Nedavno je postalo jasno, da apoptoza poteka tudi v odrasli dobi, vendar je ves čas nadzo-

rovana. Na podlagi tega so raziskovalci ugotovili, da poškodbe in nekatere nevrodegenerativne bolezni ne ubijejo nevronov direktno, pač pa z aktivacijo celici lastnih programov smrti. To odkritje in posledična ugotovitve, da smrt ni nujna posledica okvare ali bolezni, je odprla pot raziskovanju novih možnosti zdravljenja.

Tako kot se v začetku razvije preveliko število možganskih celic, se z njimi razvije tudi preveliko število povezav. Pri primatih se recimo nevrnalni projekciji iz obeh oči do možganov v začetku prekrivata, kasneje pa se v nekaterih delih možganov delita na ločeni območji za eno ali drugo oko. Poleg tega pa je povezav med nevroni v možganski skorji pri mladem primatu veliko več, saj je njihova gostota dvakrat večja kot v možganih odraslega primata. **Klešččenje** tega presežka povezav je močno odvisno od relativne aktivnosti vsake izmed njih. Aktivne povezave, v katerih dovolj pogosto poteka prenos informacij, preživijo, manj aktivne pa propadejo. Tudi astrociti in ostale celice glija igrajo pomembno vlogo v tem procesu. Na primer, za astrocite je znano, da pomagajo pri oblikovanju povezav, pomembnih za vid, pri čemer zaobjamejo in uničijo nepotrebne sinapse. Zato so, vsaj do neke mere, tokokrogi odraslih možganov oblikovani s klešččenjem nepravilnih povezav in ohranjanjem pravih. ■

Možgani dojenčkov, otrok in mladostnikov

Osupljive sposobnosti človeških možganov izhajajo iz izjemno kompleksne komunikacije med milijardami povezanih celic. Razumevanje procesov, s katerimi se možganske celice oblikujejo, postanejo specializirane, potujejo na ustrezne lokacije in se med seboj povezujejo v vse bolj izpopolnjene prilagodljive mreže, je osrednji izziv razvojne nevrobiologije.

Napredki raziskovanja razvoja možganov postajajo vse bolj pomembni za zdravljenje. Na primer, več bolezni, za katere so znanstveniki nekoč mislili, da so izključno motnje odraslih, zdaj obravnavamo z razvojnega vidika. Možno je, da se shizofrenija dejansko lahko pojavi, ker so se povezave med nevroni nepravilno oblikovale v zgodnjem življenju. Druge raziskave kažejo, da bi geni, ki vplivajo na razvoj možganov, lahko igrali vlogo tudi pri dovzetnosti osebe za motnje avtističnega spektra. Prav tako regeneracijo po možganski poškodbi zdaj smatramo kot realistično možnost, zahvaljujoč izpopolnjevanju znanja o tem, kako nevroni tvorijo povezave v zgodnjem razvoju.

Če vemo, kako so bili možgani prvotno oblikovani, lahko bolje razumemo njihove poznejše sposobnosti reorganizacije kot odziv na zunanje vplive ali poškodbe. Med razvojem možganov od zarodka do odraslosti se v zgodnjem, srednjem in poznem otroštvu razvijejo edinstvene značilnosti, ki bodo vplivale na razlike med ljudmi v njihovih učnih sposobnostih ter v dovzetnosti za specifične možganske motnje. Nevroznanstveniki začenjajo odkrivati splošna načela, na katerih temeljijo zapleteni razvojni procesi.

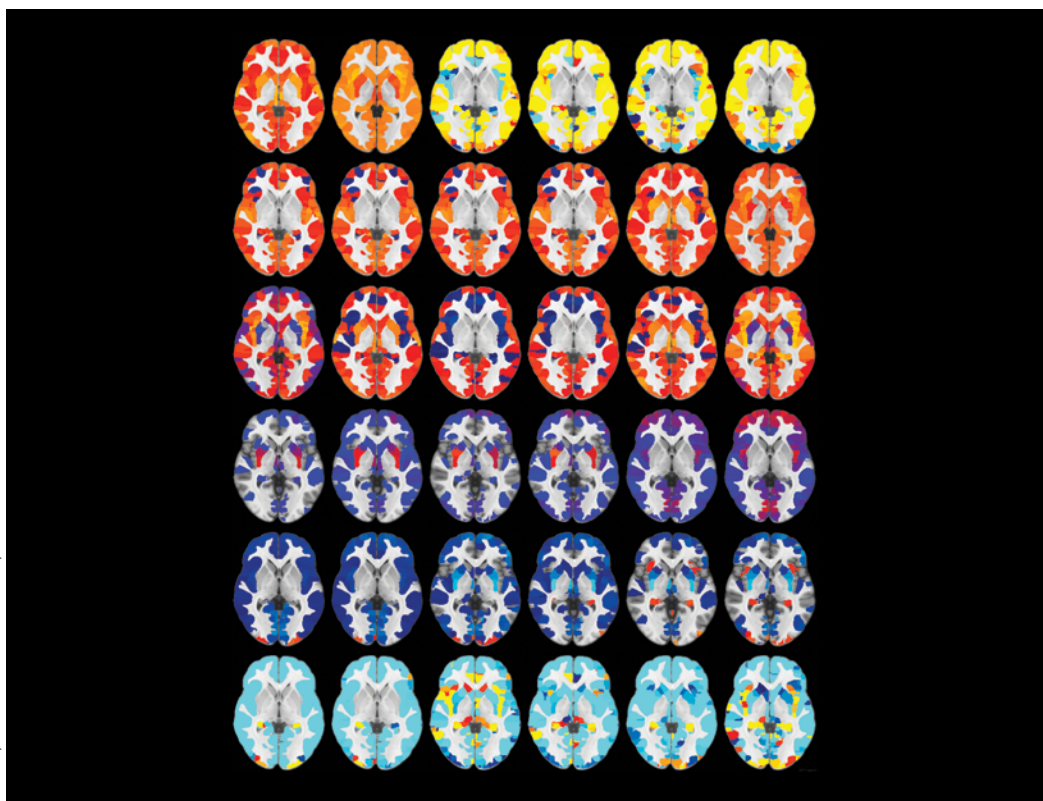
PRVA LETA ŽIVLJENJA

Kako izgledajo možgani novorojenčka po treh trimesečjih razvoja v

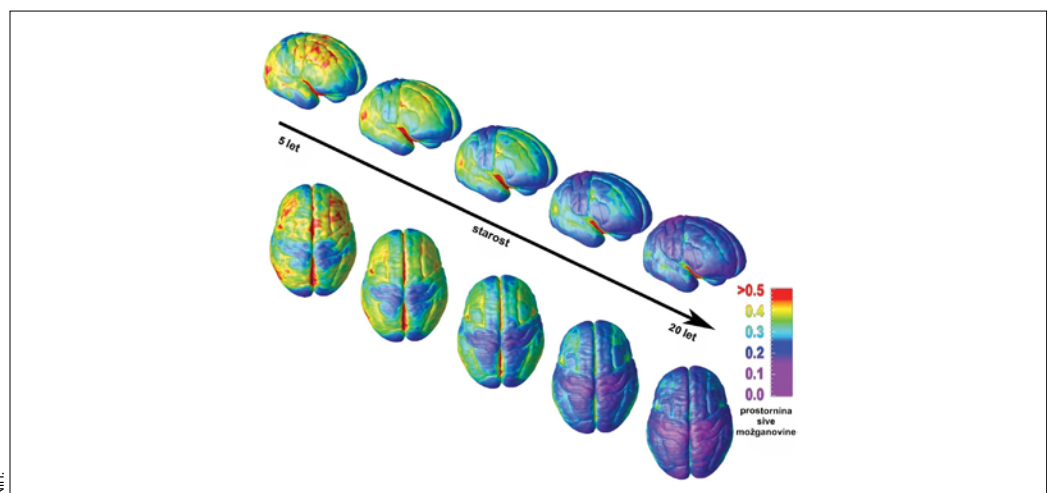
maternici? Po rojstvu otrokovi možgani še naprej rastejo in se razvijajo. Povprečna možganska masa novorojenčka je približno 370 gramov. Primerjajte to s povprečno maso odraslih možganov, ki tehtajo okoli 1,3 kilograma in vsebujejo približno 86 milijard nevronov. Možgani novorojenčka so rezultat 40-tedenskega razvoja možganov v maternici, hiter razvoj pa se nadaljuje po rojstvu.

Kako hitro rastejo dojenčkovi možgani? Takoj po rojstvu je stopnja rasti celotnih možganov približno en odstotek na dan. Stopnja rasti se upočasnjuje s staranjem otroka in doseže približno 0,4 odstotka na dan tri mesece po rojstvu. Ko je dojenček star 90 dni, je njegov skupni volumen možganov 64 odstotkov večji kot ob rojstvu, pri čemer je najhitreje rastoča možganska regija (mali možgani) več kot dvakrat večja, kot je bila ob rojstvu. Ne samo, da so mali možgani možganska regija, ki vsebuje največ nevronov, ampak pomagajo pri učenju motoričnih sposobnosti in gibov, kar je zelo pomembno za dojenčke, ki se učijo grabiti stvari in jesti hrano. Splošno povečanje volumna možganov je posledica rasti velikega števila možganskih celic, ki se množijo (razmnožujejo), dozorevajo (diferencirajo) in selijo v različne možganske regije. V prvih treh mesecih življenja se število nevronov v možganski skorji poveča za 23–30 odstotkov. Dendriti in aksoni teh nevronov rastejo dlje in ustvarjajo številne povezave ali sinapse (sinaptogeneza), zaradi česar se možgani povečujejo. Še več možganskemu volumnu dodajo celice, znane kot glija, ki rastejo, se razmnožujejo in zagotavljajo mielinizacijo (oligodendrociti) - bela možganovina je pravzaprav videti bela zaradi vseh živčnih vlaken, ki so ovita v mielin. Ko je otrok star pet let, možgani dosežejo približno

Gennatas, et al. The Journal of Neuroscience, 2017.



Znanstveniki uporabljajo magnetnoresonančno slikanje za raziskovanje, kako spol in starost vplivata na velikost in obliko možganov. Ugotovili so izrazite razlike v gostoti, volumnu, masi in debelini sive možganovine v možganih otrok in najstnikov.



Možgani gredo v obdobju najstništva skozi številne spremembe, vključno z zorenjem možganske skorje - zunanje plasti možganov, ki je pomembna za sklepanje in abstraktno razmišljanje. Slika prikazuje, kako se to območje razvija skozi čas, pri čemer modra barva označuje bolj zrela območja.

90 odstotkov svoje odrasle velikosti, kar še vedno pušča veliko prostora za rast v otroštvu, adolescenci in zgodnji odraslosti.

Število povezav med nevroni (sinaptična gostota) se v prvih nekaj

letih življenja zelo hitro povečuje, tako da imajo možgani dveletnega otroka 50 odstotkov več sinaps kot odrasli možgani, čeprav dosega le približno 80 odstotkov velikosti možganov odraslih. To je veliko preveč sinaps, da

bi jih možgani vzdrževali, saj sinapse porabljajo energijo in vire. Zato v zgodnjem otroštvu možgani začnejo zmanjševati število sinaps in natančno prilagajati povezave med nevroni. Proces **sinaptičnega klešččenja** se izvaja skozi izkušnje malčkov med rastjo. Tako kot se ob obrezovanju vrtnic znebimo umirajočih ali šibkejših vej, da bi hranila, ki omogočajo cvetenje in razcvet novih vrtnic, preusmerili v novejšje veje, sinaptično klešččenje omogoča zmanjšanje šibkejših povezav, medtem ko močnejše sinapse, ki se pogosteje aktivirajo, rastejo in se stabilizirajo.

IZKUŠNJE OBLIKUJEJO MOŽGANE



So možgani dojenčkov podobni možganom mladičev živali, kot so mucke in račke? V primerjavi z drugimi živalmi se ljudje rodijo z manj razvitimi možgani, ki potrebujejo več časa, da dozori. Na primer, možgani veveričjih opic dosežejo odraslo velikost pri starosti 6 mesecev. Namesto da bi se bolj razvili v materini ali jajcu, se človeški možgani močno razvijajo po rojstvu. Prednost tega je, da naše razvijajoče se možgane lažje oblikujejo okolje in izkušnje, kar nam pomaga, da se ustrezno prilagodimo okolici.

Otrokove zgodnje življenjske izkušnje, kot so opazovanje obrazov staršev, poslušanje njihovih glasov in pestovanje v rokah, zagotavljajo pomembne senzorične informacije, ki oblikujejo povezave med nevroni. V tem **kritičnem obdobju** razvoja prejem senzoričnih, motoričnih in celo čustvenih vidikov življenjskih izkušenj vpliva na to, kako se možgani razvijajo in prilagajajo danemu okolju. Tako geni kot okolje imajo močan vpliv v kritičnih obdobjih razvoja in tvorijo nevronska vezja, ki vplivajo na učenje in vedenje. Oblikovanje teh povezav

vključuje celično smrt nevronov in sinaptično klešččenje, ki se pojavlja v zarodku in v zgodnjem poporodnem obdobju. Zanimivo je, da spremembe nevronske povezave v kritičnih obdobjih sovpadajo z učenjem kompleksnih veščin, na primer teka ali večjezičnosti.

MOŽGANI MLADOSTNIKOV



Kaj se dogaja v »tipičnih najstniških« možganih? Ni presenetljivo, da se v najstništvu odvijajo številne spremembe, tako v telesu kot v možganih. Toda naravnost neverjetno je, kakšno kapaciteto za učenje imajo možgani v najstniških letih. Najstniški možgani so kot velika glinena krogla, pripravljena na spremembe in preoblikovanje skozi nove izkušnje, čeprav je proces lahko precej neprijeten. V tem času se nadaljuje sinaptično klešččenje, pri čemer močnejše povezave premagajo šibkejšje v procesu, imenovanem konkurenčna eliminacija. Hkrati možgani izboljšujejo svoje povezave, nevroni širijo svoje dendritne veje in povečujejo mielinizacijo aksonov, zlasti v čelnem režnju.

Pri raziskovanju, kako se možgani spreminjajo v procesu staranja, se znanstveniki še posebej zanimajo za longitudinalne raziskave, ki sledijo osebam skozi daljše časovno obdobje. Takšne raziskave so zelo pomembne, saj razkrivajo, kako lahko zgodnji življenjski dogodki in okolje vplivajo na rezultate pozneje v življenju, kot sta izobraževanje ali tveganje za bolezni. Longitudinalne raziskave so koristne tudi za razumevanje, kako se zdravi možgani spreminjajo med zgodnjim otroštvom in adolescenco. Adolescenco lahko razumemo kot drugo »kritično obdobje«, ko se razvijajo kompleksnejše funkcije možganov, na katere lahko vplivata okolje in izkušnje.

Slike najstniških možganov, pridobljene z **magnetno resonanco** (angl. *magnetic resonance imaging* - MRI), kažejo povečanje volumna bele možganovine, zlasti v prečniku oz. corpusu callosumu - velikemu snopu mieliniziranih vlaken, ki povezuje levo in desno možgansko poloblo. Rast prečnika lahko pojasni povečano sposobnost učenja v adolescenci zaradi povečanja povezav med nevroni. Izboljšana povezljivost možganov, spremembe v možganskih sistemih nagrajevanja ter spremembe v ravnesju delovanja med frontalnimi in limbičnimi možganskimi regijami lahko prispevajo k najstniškemu vedenju, kot je povečano nagnjenje k tveganemu vedenju in iskanje vznemirljivih občutkov, kar so tudi vidiki izboljšane sposobnosti učenja.

Na žalost je to lahko dvo-rezen meč, saj povečano nagnjenje k tveganemu vedenju in iskanje vznemirljivih občutkov povečujeta tudi tveganje za zasvojenost. Nekateri menijo, da je zasvojenost vrsta pridobljene učne motnje, na kar nakazuje prekrivanje med možganskimi regijami, vključenimi v zasvojenost, in tistimi, ki podpirajo učenje, spomin in sposobnost učinkovitega sklepanja. Pogosta uporaba drog v adolescenci je povezana s poškodbami možganskih regij, ki podpirajo številne kognitivne funkcije, kot so spomin, pozornost in izvršilne funkcije. Raziskave, v katerih so uporabili MRI za merjenje volumna možganov in tehniko, imenovano difuzijsko tenzorsko slikanje (angl. *diffusion tensor imaging* - DTI), za preučevanje celovitosti bele možganovine, kažejo, da lahko zloraba alkohola in drugih drog povzroči pomembne spremembe v sivi in beli možganovini najstnikov. V primerjavi z zdravimi najstniškimi možgani so mladostniki, ki so uživali alkohol,

imeli nižji volumen sive možganovine in zmanjšano celovitost bele možganovine. Dodatna raziskava, v kateri so uporabili funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (fMRI) za merjenje možganske aktivnosti, je pokazala, da je popivanje v adolescenci povezano z nižjo aktivnostjo možganov, slabšo pozornostjo in slabšim rezultatom pri reševanju naloge delovnega spomina.

Kdaj lahko smatramo, da smo odrasli? Opredelevanje odraslosti se razlikuje glede na kontekst - socialni, sodni, izobraževalni. Nevroznanstvene raziskave kažejo, da se človeški možgani razvijajo vse do 30. leta. Posamezne možganske regije kažejo različne stopnje rasti in zorenja. Na primer, MRI raziskave odkrivajo, da se gostota sive možganovine v večini možganskih regij s starostjo zmanjšuje, vendar pa se gostota sive možganovine v levem temenskem režnju (območju, ki je pomembno za spomin in jezik) povečuje do 30. leta starosti. Razvoj možganov v zgodnjih dvajsetih vključuje tudi spremembe v področjih, kjer poteka mielinizacija. Ne pozabimo, da je mielinizacija pomembna za učinkovito prevajanje električnih signalov vzdolž aksonov, prav tako pa mielin aksone ščiti pred poškodbami. Zgodaj v življenju opazujemo več mielinizacije v vidnem in slušnem področju (zatični in senčni režnji) ter limbičnem sistemu. Ko pa se bližamo tridesetemu letu, opazimo večjo mielinizacijo v čelnem in temenskem režnju, kar pomaga pri delovnem spominu in višjih kognitivnih funkcijah.

Območja čelnega režnja so zadnje možganske regije, ki se razvijejo in pridobijo več mielina kasneje v življenju. Čelni režnjevi so pomembni za izvršilne funkcije, ki vključujejo sposobnost vzdrževanja pozornosti, nadzorovanje miselnih

procesov, čustvovanje, organizacijo in dolgoročno načrtovanje. Pozno zorenje čelnega režnja lahko pojasni značilnosti »tipičnega najstnika«, kot so kratek razpon pozornosti, izražanje vsega, kar jim pride na pamet in pozabljanje na domačo nalogo. Vendar nič od tega ne pomeni, da so najstniški možgani »pokvarjeni«. Gre preprosto za doživljanje kritičnega obdobja razvoja, ki možgane pripravlja na številne nove priložnosti za učenje.

PLASTIČNOST



Plastičnost je sposobnost možganov, da se spreminjajo in prilagajajo okoljskim izzivom. Brez plastičnosti kritična možganska obdobja razvoja ne bi obstajala, ker se možgani ne bi mogli odzvati na okolje in izkušnje. Plastičnosti ne opazujemo samo v človeških možganih, vendar je sposobnost prilagajanja naših možganov ključna lastnost človeških bitij. Plastičnost je hkrati pogoj za učenje in izkušnje ter njuna posledica.

Plastičnost kot pogoj za učenje se nanaša na umestitev okoljskih dražljajev v normalne razvojne vzorce. Izpostavljenost določenim običajnim ali univerzalnim izkušnjam iz okolja - na primer slišanju govora, videnju obrazov ali izpostavljenost fizičnemu kontaktu, kot je pestovanje - v kritičnih oziroma občutljivih obdobjih razvoja je bistveno za zdravo zorenje možganov. Dober primer lahko najdemo v svetu ptic. Ščinkavci, ki pred spolnim zorenjem ne slišijo petja pesmi odraslih ptic, se ne bodo naučili peti tako dobro kot drugi člani svoje vrste. V tem primeru so okoljski dražljaji zvoki pesmi odraslih, ki odraščajočim pticam omogočajo, da jih posnemajo in se tako naučijo peti.

Plastičnost kot posledica

učenja in izkušenj opisuje nenehno spreminjanje povezav med živčnimi celicami (ter s tem zgradbe in delovanja možganov) v odziv na individualne izkušnje. Te izkušnje vključujejo spretnosti, ki se lahko razvijajo skozi vse življenje, brez kritičnega ali optimalnega obdobja, ko jih lahko pridobimo. Na primer, vsi ne bodo igrali violine, vendar violinisti pogosto kažejo večji kortikalni razvoj v možganski regiji, ki je povezana z delovanjem prstov leve roke. Z uporabo obetavne tehnologije, imenovane **dvofotonsko slikanje**, lahko znanstveniki z mikroskopom opazujejo žive nevrone pri živalih in spremljajo njihovo rast po različnih izkušnjah. Rezultati teh raziskav kažejo, da se plastičnost, ki je posledica izkušenj, ne pojavi samo v kritičnih obdobjih, ampak tudi v odrasli dobi - očitno se naši možgani vedno spreminjajo v odziv na naše izkušnje.

Nedavni vpogledi v razvoj možganov veliko obetajo za nove možnosti zdravljenja nevroloških motenj, travmatičnih poškodb možganov in učnih težav, prav tako pa bi nam lahko pomagali razumeti proces staranja. Če bi znanstveniki lahko oblikovali pristope za prilagajanje plastičnosti možganov - bodisi z zdravili ali s pristopi, ki vključujejo spreminjanje povezanosti nevronske mreže - bi bilo možno popraviti težave, ki so posledica napak v razvoju med časovno omejenimi kritičnimi obdobji, ali podobne disfunkcije. Boljše razumevanje normalnega delovanja možganov v vsaki razvojni fazi bi lahko bilo ključno za iskanje starostno specifičnih terapij za številne možganske motnje. ■

Odrasli in starajoči se možgani

Predhodno poglavje opisuje, kako se možgani spreminjajo glede velikosti, števila celic, mielinizacije in tvorbe sinaps med odrasčanjem, vendar se njihov razvoj nadaljuje tudi po zaključku odrasčanja. Nedavne raziskave kažejo, da se možgani razvijajo še v tretjem desetletju življenja. Kdaj torej človeški možgani končno dosežejo zrelost? Kakšna je struktura zrelih odraslih možganov? In kaj lahko počnejo, česar razvijajoči se možgani ne zmorejo?

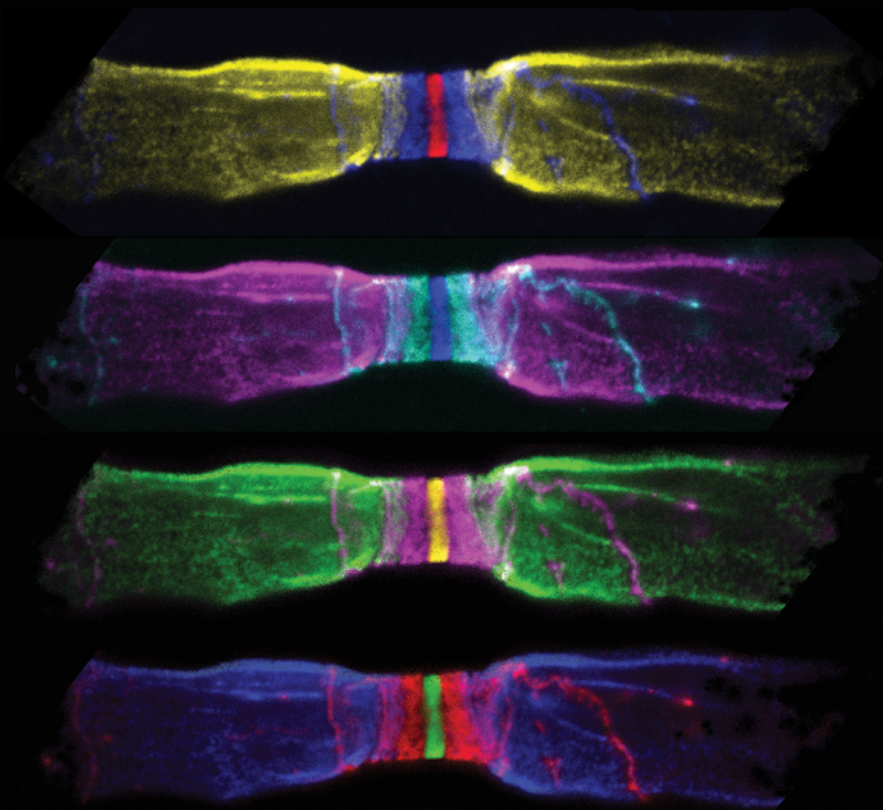
ODRASLI MOŽGANI



Odrasli možgani se od mladostniških možganov razlikujejo na več načinov. Med otroštvom in odraslostjo možgani izgubljajo **sivo možganovino** skozi proces kleščenja odvečnih sinaps, kar se upočasni šele v poznih 20. letih. Hkrati pa določene možganske regije krepijo medsebojne povezave, pri čemer se glavni živčni trakti ovijajo v izolacijo mielina, kar povečuje volumen **bele možganovine**. Prostornina bele možganovine tako okoli 40. leta starosti v možganih dosega svoj višek.

Večino pridobljene bele možganovine predstavljajo ojačane povezave med oddaljenimi možganskimi področji. V otroštvu in mladostništvu je večina možganskih mrež organizirana pretežno lokalno, kar pomeni, da bližnja povezana območja sodelujejo pri izpolnjevanju kognitivne naloge. V odraslosti pa je možganska organizacija bolj razpršena, oddaljena območja so bolj povezana in sodelujejo med seboj.

Najpomembnejše področje možganov, ki se popolnoma razvije v odrasli dobi, je prefrontalni korteks (angl. *prefrontal cortex* - PFC) – sprednji del čelnega režnja možgan-



Desmazieres, et al. Journal of Neuroscience, 2014

V obdobju zorenja možganov se maščobna substanca, imenovana mielin, ovije okoli določenih aksonov in tako pomaga pospešiti električni prenos po nevronu. Slika prikazuje živčna vlakna, ovita v mielinsko ovojnico, tanjša območja v sredini (prekinitve v mielinskem ovoju) pa imenujemo Ranvierjevi zažemki.

ske skorje. To področje sodeluje pri številnih višjih kognitivnih sposobnostih, kot so načrtovanje, reševanje problemov in sprejemanje odločitev. Prav tako pomembno sodeluje pri kognitivnem nadzoru oz. sposobnosti zatiranja impulzov v korist ustrežnejših, kontroliranih odzivov. Lahko bi rekli, da so odrasli možgani bolj opremljeni za kognitivni nadzor kot mladostniški možgani, v katerih na odločanje močnejše vplivajo čustva, nagrade in družbeni vplivi.

Intelligentnost prav tako dosega vrhunec v zgodnji do srednji odrasli dobi, približno v starosti od 25 do 60 let. Vendar imajo različne kognitivne sposobnosti značilne

vzorke zorenja. Fluidna intelligentnost, ki vključuje kompleksne sposobnosti, kot sta reševanje problemov ali prepoznavanje vzorcev, doseže najvišji nivo delovanja okoli 30. leta starosti. Nasprotno pa se kristalizirana intelligentnost, ki vključuje razvoj beseedišča in poznavanje dejstev, povečuje do približno 50. leta. Znanstveniki predvidevajo, da ne obstaja ena sama starost, ko so vse (ali celo večina) naših kognitivnih funkcij na vrhuncu delovanja.

KAJ JE STARANJE?

Primerjava normalnega in bolezenskega staranja

Staranje je dinamičen in posto-

pen proces, skozi katerega se povečuje dovzetnost za poškodbe in bolezni. Mednje sodi **demenca**, upad kognitivnih sposobnosti, ki moti vsakodnevno delovanje osebe. Čeprav je staranje neizogibno, demenca in mnoge ostale okvare niso, saj lahko naši možgani med staranjem ostanejo relativno zdravi. Izrazit upad spomina in kognitivnih sposobnosti, kar je nekoč veljalo za del normalnega staranja, sta zdaj prepoznana kot ločena bolezenska procesa v starajočih se možganih. Torej, četudi možgani med staranjem izgubijo nekaj nevronov, obsežna in izrazita izguba možganskih celic ni del normalnega staranja.

Kljub temu pa je določen

nivo kognitivnega upada normalen. Proces staranja vključuje subtilne spremembe v strukturi, kemiji in delovanju možganov, ki se običajno začnejo v srednjih letih. Nekatere raziskave kažejo, da začne kognicija upadati že v 20. in 30. letih, medtem ko druge nakazujejo, da se kognicija izboljšuje tudi v 50. ali 60. letih, preden začne upadati. Vse več nevroznanstvenih raziskav se osredotoča na razumevanje t. i. »zdravega staranja« in vloge dejavnikov življenjskega sloga, kot sta prehrana in telesna vadba, pri ohranjanju zdravja možganov tudi v starosti.

KAKO SE MOŽGANI SPREMINJAJO

Kognitivne spremembe

Subtilne spremembe v kogniciji so običajen del procesa staranja, pri čemer je najpogostejši upad spomina. Vendar niso prizadete vse vrste spomina; deklarativni spomin s starostjo upada, medtem ko nedeklarativni spomin ostaja večinoma neprizadet.

Kot opisuje četrto poglavje, deklarativni spomin vključuje avtobiografske spomine življenjskih dogodkov, kar imenujemo epizodni spomin, in spomin na naučeno znanje ali semantični spomin. Nedeklarativni spomin vključuje proceduralni spomin, kot je znanje, kako voziti kolo ali si zavezati čevlji.

Delovni spomin – sposobnost zadrževanja določenih podatkov v mislih in uporaba le teh za izvedbo kognitivne naloge (na primer vzdrževanje telefonske številke v mislih in recitiranje številke med tipkanjem) – prav tako upada s starostjo. Nekatere raziskave kažejo, da se počasen upad spomina začne že pri 30. letih. Delovni spomin, ki spada pod predhodno omenjeno fluidno inteligentnost, je niz kognitivnih veščin, ki so odvisne

od hitre obdelave novih informacij in ne od shranjenega znanja. Tudi drugi vidiki fluidne inteligentnosti, kot sta hitrost obdelave podatkov in reševanje problemov, se s starostjo zmanjšujejo.

Staranje možganov vpliva tudi na nekatere vidike pozornosti. Na primer, morda se nam je težje osredotočiti na to, kar govorijo prijatelji, ko smo v hrupni restavraciji. Sposobnost osredotočanja na določen dražljaj in ignoriranja preostalih se imenuje selektivna pozornost. Druga vrsta pozornosti, deljena pozornost, se nanaša na sposobnost osredotočanja na dve nalogi hkrati. Dejavnosti, ki zahtevajo deljeno pozornost, kot je vzdrževanje pogovora med vožnjo, prav tako z leti postajajo vse večji izzivi.

Strukturne spremembe

Vse spremembe v kognitivnih sposobnostih so posledica sprememb v strukturi in delovanju možganov. V srednjih letih se možgani začnejo subtilno spreminjati, kar lahko tudi izmerimo. Raziskave, ki uporabljajo tehnike slikanja možganov, so pokazale, da začne skupni volumen možganov upadati, ko so ljudje v 30. ali 40. letu starosti, upad pa se pospeši okoli 60. leta starosti. Vendar raziskave, ki se osredotočajo na posamezne možganske regije, kažejo, da se izguba volumna ne odvija enakomerno pri vseh delih možganov. Zdi se, da določena področja izgubljajo volumen hitreje kot druga. Največje izgube so zaznavne v prefrontalni skorji, malih možganih in hipokampusu, ki se z leti še slabšajo.

K upadu volumna prispevajo tudi številne spremembe na ravni posameznih nevronov, ki so prisotne v starajočih se možganih. Spremembe so posledica krčenja nevronov, umika in zmanjšane razvejanosti dendritov ter

izgube mielina. Nasprotno pa je upad volumna v najstništvu primarno posledica sinaptičnega klesčenja in smrti odvečnih celic.

Prav tako se možganska skorja, nagubana zunanja plast možganov, ki vsebuje telesa živčnih celic, s staranjem tanjša. Kortikalno redčenje sledi podobnemu vzorcu kot izguba volumna, pri čemer so nekateri predeli možganske skorje prizadeti bolj kot drugi. Tanjšanje je še posebej izrazito na področju čelnega režnja in nekaterih delih senčnih režnjev.

Čelni in senčni režnji kažejo najbolj izrazito zmanjšanje prostornine in gostote možganske skorje. Prav tako sta ti področji eni izmed zadnjih, ki dozori. To odkritje je vodilo do teorije o staranju možganov, po kateri se tisti deli možganov, ki se razvijajo zadnji, prvi okvarijo. To podpirajo tudi dognanja raziskav o s starostjo povezanih spremembah v beli možganovini. Prva dolga možganska vlakna, ki se razvijajo, so projekcijska vlakna, ki povezujejo možgansko skorjo z nižjimi deli možganov in hrbtenjače. Vlakna, ki povezujejo razpršena področja znotraj ene hemisfere (t. i. asociacijska vlakna), so zadnja, ki dosežejo zrelost, hkrati pa kažejo najbolj izrazit funkcionalni upad med staranjem.

Spremembe v nevronih



Mnoge teorije so poskušale razložiti, zakaj se nevroni in druge celice starajo. Znanstveniki so v prefrontalnem korteksu in hipokampusu opazili spremembe na dendritih, vejam podobnih izrastkih telesa živčne celice, ki sprejemajo signale od drugih nevronov. S starostjo se dendriti skrčijo, veje postanejo manj razvejane in izgubljajo dendrične trne, drobne izbokline, ki sprejemajo kemične signale drugih živčnih celic.

Raziskava na opicah rezus je pokazala, da je proces staranja usmerjen v določen razred dendritičnih trnov, v t. i. tanke trne. Te majhne, vitke izbokline so zelo plastične strukture, raztezajo se in umikajo veliko hitreje kot bolj obsežni, t. i. »gobji« razred dendritičnih trnov. To je pripeljalo znanstvenike do vprašanja, če so tanki dendritični trni vpleteni v delovanje delovnega spomina, ki zahteva visoko stopnjo sinaptične plastičnosti. Možno je, da upad tankih dendritičnih trnov poslabša komunikacijo med nevroni in tako prispeva k kognitivnemu upadu. Zaenkrat o

Kemične spremembe

S starostjo se lahko zmanjša tudi količina nevrottransmitterjev in število njihovih receptorjev. Več raziskav je poročalo, da se v starejših možganih sintetizira manj dopamina in da je manj receptorjev za vezavo tega nevrottransmitterja. Manj trdni izsledki kažejo, da s starostjo lahko upade tudi količina serotonina.

ZAKAJ SE MOŽGANI STARAJO?



Staranje vključuje mnoge spremembe, od tanjšanja možganske skorje do izgube dendritičnih trnov. Toda kaj povzroča te spre-

kemičnih reakcij celici zagotavljajo energijo za delovanje. Nekatere od omenjenih kemičnih reakcij proizvajajo škodljive stranske produkte, imenovane prosti radikali. To so zelo reaktivne molekule, ki nenadzorovane lahko uničijo maščobe in beljakovine, bistvene za normalno delovanje celic, poleg tega pa lahko poškodujejo tudi DNK.

Telo ima naravne obrambne mehanizme za nevtralizacijo prostih radikalov. Na žalost ti mehanizmi s starostjo upadajo, zaradi česar so starajoča se tkiva bolj občutljiva na oksidativne poškodbe prostih radikalov. Raziskave možganskih celic so pokazale, da se poškodbe njihove mitohondrijske DNK kopičijo s starostjo. Poleg tega možgani ljudi z blago kognitivno okvaro in Alzheimerjevo boleznijo kažejo več znakov oksidativne poškodbe kot možgani zdravih ljudi. Raziskave na glodalcih povezujejo povečano oksidativno škodo tudi z okvarami spomina.

Možgani so eden izmed presnovno najbolj aktivnih organov, saj zahtevajo približno 20 odstotkov telesnega goriva. To jih, v primerjavi z drugimi tkivi, dela tudi dovzetnejše za škodljive vplive s starostjo povezanih presnovnih sprememb. Medtem ko potrebe možganov po energiji ostajajo visoke, jim njihova oskrba z energijo ne more več slediti; sposobnost možganov za privzem in uporabo glukoze se zmanjša, aktivnost mitohondrijev pa upade.

Imunske okvare

Imunske okvare se pogosto pojavijo skupaj s presnovnimi spremembami, ki jih opazimo pri staranju. Mikroglija, imunske celice, prisotne v možganih, opravljajo veliko pomembnih nalog: ščitijo pred povzročitelji

Mnoge teorije so poskušale razložiti, zakaj se nevroni in druge celice starajo.

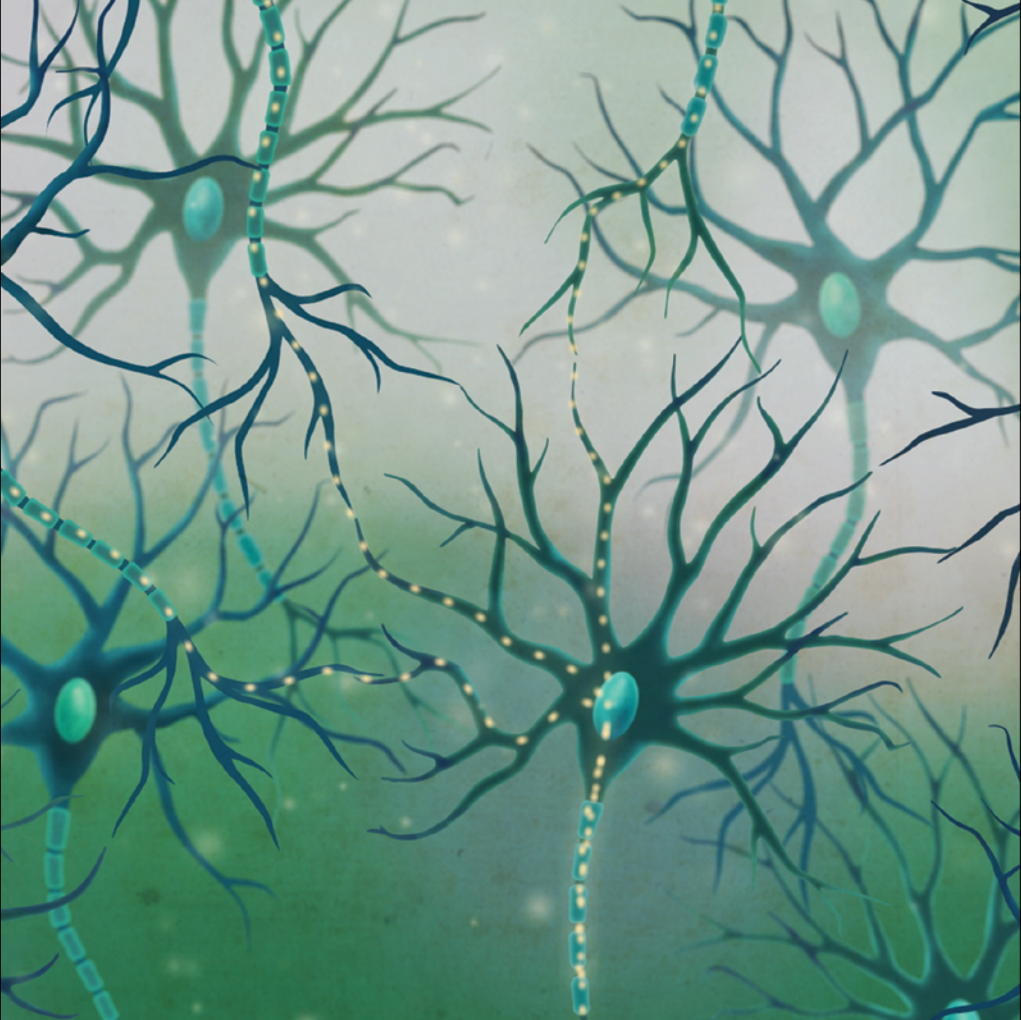
vplivu dendritskih trnov na kognitivni upad ni neposrednih raziskovalnih izsledkov, zato so potrebne dodatne raziskave.

Prav tako pa s starostjo upada tudi tvorba novih nevronov. Čeprav je včasih veljalo, da se nevrogeneza po rojstvu ustavi, zdaj poznamo dve možganski regiji, kjer novi nevroni nastajajo celo življenje: v **olfaktornem bulbusu** in dentatnem girusu hipokampusa. Raziskave na miših kažejo, da stopnja nevrogeneze s starostjo strmo pada, vendar nedavne raziskave na ljudeh razkrivajo položnejši naklon upada. Še vedno ni jasno, če upad nevrogeneze občutno vpliva na kognicijo v starajočih se človeških možganih, vendar izsledki raziskav na miših kažejo, da lahko strategije, ki spodbujajo nevrogenezo, izboljšajo kognitivno delovanje.

membe? Mnoge teorije so poskušale razložiti, zakaj se nevroni in druge celice starajo. Ena od možnosti je, da vlogo pri tem igrajo spremembe v izražanju genov. Raziskovalci so ugotovili, da so geni, pomembni za sinaptično plastičnost, manj izraženi v možganih starejših kot v možganih mlajših odraslih. Premalo izraženi geni so kazali tudi več znakov okvar.

Oksidativni stres in poškodbe DNK

Poškodbe DNK, ki se kopičijo tekom življenja, lahko prispevajo k procesom staranja v možganih in telesu. Veliko pozornosti so prejele poškodbe DNK zaradi oksidativnega stresa. Številne celice, tudi nevroni, vsebujejo organele, imenovane **mitohondriji**, ki bi jih lahko opisali kot celične elektrarne, saj z izvajanjem



S staranjem se spreminja tudi delovanje sinaps, kar lahko prispeva k starostnemu upadu umskih sposobnosti.

okužb, čistijo celične odpadke ter pomagajo pri vzdrževanju in preoblikovanju sinaps. Ti vnetni odzivi opravljajo zaščitno funkcijo, vendar je dolgotrajno vnetno stanje škodljivo zdravju možganov. Mikroglija s starostjo postane bolj reaktivna, poveča vnetni odziv v možganih, hkrati pa omejuje proizvodnjo koristnih protivnetnih molekul. Raziskave na miših kažejo, da tudi prekomerna mikroglijska aktivnost prispeva h kognitivnim motnjam.

Moteno recikliranje beljakovin

Prekomerno kopičenje bolezensko spremenjenih beljakovin v možganih prispeva k nevrodegenerativnim boleznim, povezanim s starostjo, kot sta **Alzheimerjeva** in **Parinsonova bolezen**. Kopičenje beljakovin in drugih celičnih komponent

lahko prispeva k propadu celic tudi v zdravih možganih. Celice običajno razgradijo in reciklirajo poškodovane beljakovine in molekule skozi postopek, ki je večinoma učinkovit, vendar ni popoln. Sčasoma se lahko poškodovane molekule nakopičijo v celicah in jim preprečijo normalno delovanje. Ker se možganske celice ne zamenjajo tako pogosto kot celice v drugih delih telesa (na primer v kostnem mozgu, črevesni sluznici ali lasnih mešičkih), so lahko bolj dovzetne za kopičenje poškodovanih molekul. Poleg tega se celični mehanizmi, ki so vključeni v procese razgradnje in recikliranja, s staranjem poslabšajo, kar zmanjša učinkovitost sistemov za »odstranjevanje odpadkov«.

Staranje ni povezano zgolj s spremembami v zgradbi in delovanju možganov. Raziskovalci predvide-

vajo, da bi poslabšanje zdravja srca in ožilja lahko prispevalo ali celo vodilo številne spremembe, ki jih opazimo v starajočih se možganih.

ZDRAVO STARANJE



Spoznali smo, kako se možgani spreminjajo s starostjo in kaj lahko povzroča te spremembe. Zdaj pa usmerimo pozornost na rastoče področje nevroznanosti, ki raziskuje načine za upočasnitev teh sprememb in ohranjanje zdravega delovanja možganov.

Prehrana in telovadba

Prepričljivi znanstveni izsledki kažejo, da navade in odločitve, ki ohranjajo zdravo telo, koristijo tudi delovanju uma. Slabo srčno-žilno zdravje osebo izpostavlja povečanemu tveganju za kognitivne motnje, povezane s starostjo. Prehrana, bogata z zelenjavo, sadjem in polnozrnatimi izdelki ter z nizko vsebnostjo mesa in mlečnih izdelkov, lahko zmanjša dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, ki so povezane s kognitivnimi motnjami, kot sta visok krvni tlak in visoke ravni LDL-holesterol. Opažovalne raziskave so pokazale, da je pri ljudeh, ki uživajo hrano pretežno rastlinskega izvora, kar je značilnost mediteranske prehrane in DASH-diete (angl. *Dietary Approaches to Stop Hypertension*, tj. prehranski ukrepi za zniževanje visokega krvnega pritiska), manjša verjetnost za razvoj kognitivnega upada in demence.

Določena hranila so povezana z izboljšanjem kognitivnih funkcij in nižjo pojavnostjo demence. Antioksidanti, kot so vitamina C in E, flavonoidi in omega-3 maščobne kisline, so bili deležni precejšnje pozornosti, pri čemer so opaževalne raziskave pokazale, da je visok vnos



iStock.com/artyme83

Raziskave kažejo, da telovadba povečuje nevrogenezo v možganih odraslih in lahko pomaga upočasniti s staranjem povezan kognitivni upad.

teh spojin s hrano koristen. Rezultati raziskav, kjer so hranila v prehrano preiskovancev vpeljali preko uživanja prehranskih dodatkov in preverjali njihovo učinkovitost, pa kažejo mešane zaključke. Nekateri izsledki tudi kažejo, da je omejevanje kaloričnega vnosa oziroma zmanjševanje količine zaužitih kalorij (nad mejo podhranjenosti) morda povezano z boljšim kognitivnim zdravjem in daljšo življenjsko dobo.

Vse več raziskovalnih izsledkov kaže, da lahko aerobna vadba izboljša kognitivne funkcije in omili njihov starostni upad. Številne raziskave so pokazale, da se pri ljudeh, ki so redno telesno dejavni, izboljšata učenje in spomin ter zmanjša tveganje za razvoj demence. Telesna dejavnost lahko celo upočasni napredovanje Alzheimerjeve bolezni in demence, višje stopnje telesne

dejavnosti pa so bile povezane z izboljšavami nekaterih označevalcev celovitosti zgradbe možganov, kot sta zmanjšano kortikalno tanjšanje in manjše krčenje hipokampusu.

Raziskave kažejo, da telesna vadba možganom koristi na več načinov: izboljšuje njihovo nevroplastičnost (sposobnost možganov, da oblikujejo in reorganizirajo povezave med nevroni) in prispeva k večji nevrogenezi (nastanku novih živčnih celic), kar pa tudi lahko botruje povečani nevroplastičnosti. Izsledki iz raziskav na glodalcih potrjujejo, da vadba prispeva k večji nevrogenezi: starejše miši, ki jim je dovoljeno teči na kolesu, kažejo višjo stopnjo nevrogeneze v hipokampusu kot sedeče miši ter dosegajo boljše rezultate pri testih učenja in spomina. Vadba lahko tudi izboljša pretok krvi in poveča proizvodnjo nevrotrofičnih dejavni-

kov, ki podpirajo rast novih nevronov in sinaps. Začetek vadbe pozneje v življenju je za ljudi lahko koristen, vendar raziskave kažejo, da so koristi, če z izvajanjem vadbe pričnemo v mladosti ali zgodnji odraslosti, še večje.

Mentalna stimulacija in socializacija

Tudi redno izvajanje miselnih nalog (npr. z učenjem novih znanj in veščin) ter široka socialna mreža lahko izboljšata delovanje kognitivnih funkcij med staranjem. V laboratorijskih raziskavah so miši, ki so bile nameščene v kognitivno stimulativno okolje z veliko priložnostmi za socialno interakcijo, med staranjem dosegale boljše rezultate na testih učenja in spomina v primerjavi z mišmi, nameščenimi v standardnih kletkah. Zdi se, da podobno kot telesna vadba, kognitivna stimulacija povečuje nevroplastičnost s povečanjem nevrogeneze in zvišanjem ravni pomembnih nevrotrofičnih dejavnikov.

Ljudje, ki opravljajo kognitivno zahtevno delo ali se ukvarjajo s stimulativnimi dejavnostmi, kot so branje, reševanje ugank ali igranje glasbila, s staranjem kažejo nižje stopnje kognitivnega upada. Aktivno družabno življenje se je prav tako izkazalo kot koristno za možgane.

Nevroznanstveniki so se naučili veliko o starajočih se možganih – kako se spreminjajo, zakaj se spreminjajo in kako ohranjati zdravo kognitivno delovanje med staranjem. Kljub temu pa ostaja veliko odprtih vprašanj. Odgovori na ta vprašanja bi lahko razkrili nove strategije za zaščito možganov, ne samo v obdobju staranja, temveč skozi vse življenje. ■

Možganska stanja

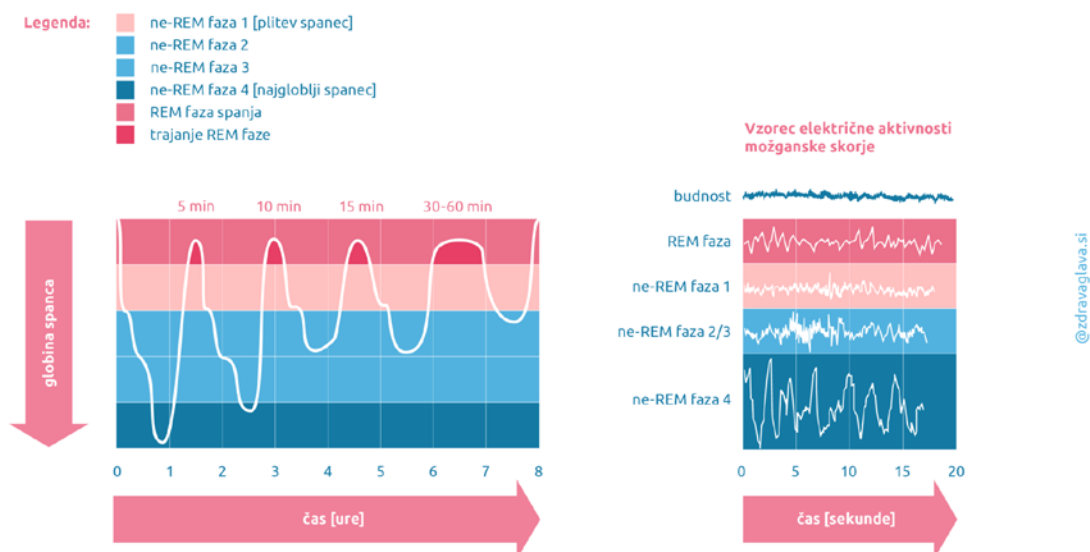
Ste že kdaj razmišljali o vzponih in padcih (angl. *ups and downs*), ki se zgodijo čez dan? Če govorimo dobesedno, smo v »vzponu,« ko smo budni tekom dneva, in »padcu,« ko ponoči spimo. Če govorimo metaforično, bi vzponi in padci lahko pomenili, da doživljamo obdobja povečane budnosti in vzdravljenja v primerjavi z razpoloženjem, ko smo utrujeni ali sproščeni.

Zaspanost, budnost, vzdravljenost in sproščenost so različna možganska stanja, kar pomeni, da se aktivnost možganov med vsakim od teh obdobj razlikuje. Znanstveniki raziskujejo možgane, da bi razumeli, kaj pravzaprav je spanje in kako se stanje počitka razlikuje od stanja budnosti. Raziskovanje tega področja je predvsem pomembno za ljudi, kot so zdravniki, piloti ali izmenski delavci, ki morajo kljub pomanjkanju spanja ostati zbrani in sprejemati pomembne odločitve. Raziskovanje različnih možganskih stanj lahko pomaga tudi ljudem z motnjami spanja, pozornosti ali učenja.

SPANJE

Koliko ur spite vsako noč? Večina ljudi prespi eno tretjino svojega življenja. Čeprav se zdi, da med spanjem počivajo tudi možgani, so v tem času pravzaprav dokaj dejavni. Aktivnost možganov med spanjem je pomembna za zdravje možganov in utrjevanje spominov.

Večina ljudi se počuti utrujene in se težko osredotočajo, če ne spijo dovolj. V nekaterih primerih lahko premalo spanca oslabi voznikove sposobnosti vožnje prav toliko kot uživanje alkohola. Dolgoročni učinki pomanjkanja spanca lahko povzročijo tudi veliko tveganje za zdravje posameznikov. Več raziskav je pokazalo, da imajo ljudje



Slika prikazuje prehode med različnimi fazami spanca (levo) in prikaz značilnosti EEG posameznih faz (desno). Ponoči posameznik prehaja skozi faze spanca, vključno s fazo REM, kjer je možganska aktivnost podobna budnosti. Ko oseba zaspi, se možganski ritmi upočasnijo, njihova amplituda pa se poveča.

s pomanjkanjem spanca povečano tveganje za širok razpon zdravstvenih težav, kot so sladkorna bolezen, stres, debelost, visok krvni tlak, tesnoba, kognitivne motnje in depresija.

Možganska aktivnost med spanjem

Znanstveniki lahko z uporabo elektroencefalografije (EEG) merijo možgansko električno aktivnost. Ko je nevron aktiven, vanj vstopajo in izstopajo ioni, kar povzroča spremembo v električni napetosti prek celične membrane. EEG elektrode, pritrjene na lasišče, zaznavajo in beležijo usklajen porast in upad električne aktivnosti več sto tisoč kortikalnih nevronov (oziroma skupni seštevek njihovih električnih nabojev), rezultat tega pa so »možganski ritmi« — ciklično naraščanje in padanje možganske aktivnosti, ki je lahko pomemben kazalnik možganske aktivnosti. V raziskavah spanja znanstveniki trenutno prepoznajo dve glavni fazi: spanje počasnih ritmov (angl. *slow wave sleep* - SWS) in spanje s hitrimi očesnimi premiki (angl. *rapid*

eye movement sleep - REM).

Izraz SWS izhaja iz visoke amplitude in nizke frekvence možganskih ritmov v EEG zapisih. Visoka amplituda počasnih ritmov kaže, da mnogo kortikalnih nevronov sinhrono prehaja iz depolariziranega (bolj vzdraženega) stanja v hiperpolarizirano (manj vzdraženo) stanje in obratno. Počasni ritmi se zdijo pomembni za funkcijo spanja — dlje ko ostanemo budni, več počasnih ritmov bomo doživeli med fazo SWS. Dlje ko spimo, manj pogosti postajajo počasni ritmi. Če ljudi prebudimo med fazo spanja SWS, se jih bo večina spomnila le delčkov misli, ne pa aktivnih sanj.

Sanjanje se zgodi predvsem med fazo spanja REM, ki je dobilo ime po periodičnih hitrih očesnih gibih. Možganska aktivnost med fazo REM izgleda zelo podobno kot posnetek EEG med budnostjo. Ritmi EEG imajo med fazo REM veliko manjše amplitude v primerjavi s počasnimi ritmi SWS, ker je aktivnost nevronov manj sinhronizirana — nekatere nevronske celice se depolarizirajo, medtem ko

se druge hiperpolarizirajo, kar prinese manj pozitivno (ali negativno) »vsoto« njihove električne aktivnosti, kot če bi delovale sinhrono. Paradoksalno, hitrejšo in budnosti podobno aktivnost EEG med spanjem REM spremlja atonija, izguba mišičnega tonusa, ki povzroči začasno paralizo telesa. Edine mišice, ki ostajajo aktivne, so tiste, ki omogočajo dihanje in nadzorujejo očne premike.

Ponoči se obdobja globokega spanja SWS in spanja REM izmenjujejo v 90-minutnih ciklih, pri čemer faza SWS traja 75-80 minut, nato pa 10-15 minut še faza REM. Proti jutru se delež, ki ga v posameznem ciklu zavzema faza REM, podaljšuje. Za raziskovanje motenj spanja znanstveniki pogosto uporabljajo miši, ki imajo kvalitativno strukturo (faze) spanja zelo podobno človeku. Vendar glodalci doživljajo krajše in pogostejše epizode spanja, ki trajajo 3-30 minut (včasih tudi dlje), prav tako pa več spijo skozi dan in so bolj aktivni ponoči, kar ni primerljivo z odraslimi ljudmi, ki so tipično bolj aktivni čez dan in imajo eno epizodo

spanja ponoči, ki traja približno osem ur.

Uravnavanje spanja



Kako možgani ohranjajo budnost? Ta se ohranja s pomočjo možganskih sistemov vzdramljenosti (angl. *arousal systems*), ki nadzorujejo različne vidike stanja budnosti. Veliko se jih nahaja v zgornjem delu možganskega debla, kjer nevroni, ki so povezani s prednjim delom možganov, v prid ohranjanju budnosti uporabljajo nevrottransmiterje, kot so **acetilholin**, **noradrenalin**, serotonin in glutamat. Nevroni, ki proizvajajo oreksin, se nahajajo v hipotalamusu in pošiljajo projekcije tako v možgansko deblo, hrbtenjačo, talamus in bazalne ganglije kot tudi v prednji del možganov, amigdalo in do nevronov, ki proizvajajo dopamin. Iz

nevrottransmitter **histamin**, ki prav tako igra vlogo pri ohranjanju budnosti.

Ravnovesje nevrottransmitterjev v možganih je izjemnega pomena za ohranjanje določenih možganskih stanj. Na primer, ravnovesje med acetilholinom in norepinefrinom lahko vpliva na to, ali smo budni (visoka vsebnost acetilholina in norepinefrina) ali v stanju globokega spanja SWS (nizka vsebnost acetilholina in noradrenalina). Med REM-fazo noradrenalin ostaja nizek, medtem ko je raven acetilholina visoka. To zadostuje za aktivacijo talamusa in neokorteksa, kar omogoči sanjanje; v tem možganskem stanju sanje povzročajo povečano aktivnost prednjega dela možganov brez zunanjih senzoričnih dražljajev. Prednji del možganov postane aktivnejši zaradi signalov, ki jih prejme od generatorja REM-faze spanja (poseb-

Cikel spanja–budnosti

Glavna dejavnika, ki spodbujata željo po spancu v telesu sta: čas dneva ali noči (**cirkadiani sistem**) in trajanje budnosti (homeostatski sistem). Homeostatski in cirkadiani sistem sta ločena ter delujeta neodvisno.

Cirkadiani časovni sistem ureja **suprakiazmatično jedro**, majhna skupina živčnih celic v hipotalamusu, ki ciklično (v obdobju približno 24 ur) izražajo t. i. beljakovine centralne ure (angl. *clock proteins*) ter tako uravnavajo cirkadiani ritem oziroma ritem budnosti, spanja, izločanja hormonov in drugih telesnih funkcij. Nevroni centralne ure neposredno prejemajo tudi vhodne informacije iz mrežnice očesa. Tako svetloba lahko ponastavi centralno uro in jo prilagodi dnevno-nočnim ciklom zunanjega sveta, kar pojasnjuje, kako se lahko cikli spanja premaknejo, ko pri potovanju prečkamo različne časovne pasove. Poleg tega suprakiazmatično jedro pošilja signale skozi različna možganska območja, kot so VLPO in oreksinski nevroni v lateralnem hipotalamusu, ki neposredno uravnavajo vzdramljenost.

Kaj se zgodi v možganih, ko ne spimo dovolj? Drugi sistem, ki ureja zaspanost, je homeostatski sistem, ki prispeva k zaspanosti, če smo budni dlje časa kot običajno. Pomemben dejavnik je spojina v možganih, imenovana **adenozin**. Ko smo budni dlje časa, se ravni adenozina v možganih povečajo. Povečana količina adenozina se veže na specifične receptorje živčnih celic v centrih za vzdramljenost, kar upočasni celično aktivnost in zmanjša vzdramljenost. Adenozin lahko poveča število počasnih ritmov med SWS-fazo. Ko je spanec daljši, se ravni adenozina in število počasnih ritmov zmanjšajo. Kofein deluje kot poživilo tako, da se

Ravnovesje med nevrottransmiterji v možganih je ključnega pomena za ohranjanje določenih možganskih stanj.

izsledkov raziskav na podganah in opicah sklepamo, da **oreksin** spodbuja delovanje drugih nevrottransmitterskih sistemov, udeleženih pri povečani vzdramljenosti. Oreksina (poznamo dve vrsti, oba sta majhna neuropeptida) spodbujata presnovne procese, saj se pospešeno tvorita takrat, ko koncentracija krvnega sladkorja upade zaradi učinkov insulina. Nevroni, ki proizvajajo oreksin(e), so torej pomembni za preprečevanje nenadnega prehoda v spanje, njihovo pomanjkanje pa je povezano z narkolepsijo. Oreksinski nevroni se povezujejo tudi s hipotalamičnimi nevroni, ki vsebujejo

nih nevronov v možganskem deblu), kar vodi v hitre očesne premike in zaviranje mišičnega tonusa — značilne znake za fazo REM.

Med SWS-fazo spanja so možganski sistemi, ki nas ohranjajo budne, aktivno zaustavljeni. To povzroči skupina živčnih celic v hipotalamusu, imenovanih ventrolateralno preoptično jedro (VLPO). Celice v VLPO izločajo inhibitorna nevrottransmitterja galanin in gama-aminomasleno kislino (GABA), ki lahko zavirata nevrottransmitterske sisteme za povečevanje vzdramljenosti. Poškodba jedra VLPO povzroči nepopravljivo **nespečnost**.

veže na adenozijske receptorje po celotnih možganih in preprečuje njihovo interakcijo z adenozinom. Rezultat tega je, da je ob prisotnosti kofeina na voljo manj adenozijskih receptorjev, kar omeji zaviralne učinke adenozina na celično aktivnost in vzdramljenost.

Ljudje pogosto pravijo, da morajo "nadoknaditi spanec". Vendar, ali se res lahko nadomesti izgubljeni spanec? Običajno homeostatski in cirkadiani sistem dopolnjujeta drug drugega tako, da ustvarita normalen 24-urni cikel spanja in budnosti. Kljub temu lahko aktivacija sistema vzdramljenosti v možganih ohranja budnost tudi po dolgem obdobju budnosti - na primer pozno učenje v noč za pripravo na pomemben izpit. V normalnih okoliščinah bo homeostatski sistem na pomanjkanje spanja odgovoril s podaljšanjem trajanja naslednjega spanja in povečanjem števila počasnih ritmov med epizodami SWS. Kot je bilo navedeno prej, je opisani pojav posledica podaljšanega časa budnosti, ki ga uravnavajo učinki adenozina.

Motnje spanja

Najpogostejša motnja spanja, s katero se srečuje večina ljudi, je nespečnost. Nekateri imajo težave pri usnavanju, drugi zaspijo, nato pa se sredi noči prebudijo in ne morejo več zaspiti nazaj. Med pogostejše motnje spanja prištevamo tudi nekaj drugih, opisanih v nadaljevanju, vsem pa je skupno, da krnijo spanec in preprečujejo, da bi se med spanjem tudi spočili.

Prekomerna dnevna zaspanost (ne narkolepsija), ki jo zaznamuje pretirano občutenje utrujenosti čez dan, ima številne vzroke, vključno s sindromom apneje med spanjem (glej spodaj). Povečana dnevna zaspanost lahko poveča tveganje za nesreče, zlasti v prometu.



Simon Fraser University.

Elektroencefalografija (EEG) beleži električno aktivnost možganov s pomočjo senzorjev, nameščenih na glavo. Lahko zabeleži, kako se možgani odzivajo na raznolike dražljaje in aktivnosti, vključno s spanjem.

Obstruktivna spalna apneja se pojavi, ko se mišice dihalnih poti v grlu med spanjem sprostijo do te mere, da povzročijo posedanje dihalnih poti, kar ovira pretok zraka. Ljudje s sindromom spalne apneje imajo težave z dihanjem med spanjem in se zbujajo, ne da bi vstopili v globlje faze SWS. To stanje lahko prispeva k visokemu krvnemu tlaku in poveča tveganje za srčni napad. Zdravljenje za spalno apnejo se osredotoča na zmanjšanje posedanja dihalnih poti med spanjem; preprosti ukrepi, ki lahko pomagajo, vključujejo izgubo telesne mase, izogibanje alkoholu ali pomirjevalom pred spanjem in izogibanje spanju na hrbtu. Vendar pa večina ljudi s spalno apnejo za ohranjanje odprtih dihalnih poti med spanjem potrebuje dihalne naprave. Eden od takšnih pripomočkov je tako imenovan CPAP, naprava za neprekinjen stalni pozitiven tlak dihalnih poti (angl. *continuous positive airway pressure* - CPAP), ki preko tesno prilagajajoče se obrazne maske med spanjem zagotavlja neprekinjen zračni tok pod pritiskom. V nekaterih primerih za zdravljenje pride v poštev tudi operativni poseg.

Do REM vedenjske motnje

pride, ko živčne poti v možganih, ki preprečujejo mišično gibanje med fazo REM, ne delujejo. Kot omenjeno, ljudje sanjajo predvsem v REM-fazi spanja; tako si lahko predstavljamo osebe, ki svoje sanje izživijo, vstanejo in se premikajo, kar je lahko zelo močnejše za normalen spanec. Vzrok REM vedenjske motnje v spanju sicer ni znan, vendar je pogostejša pri ljudeh z nevrodegenerativnimi boleznimi, kot so Parkinsonova bolezen, možganska kap in demence. Motnjo je mogoče zdraviti z zdravili za Parkinsonovo bolezen ali z benzodiazepinom klonazepamom, ki poveča učinke inhibitornega nevrottransmiterja GABA.

Narkolepsija: primer raziskave motnje spanja



Narkolepsija je relativno redka motnja spanja — le 1 primer na 2000 ljudi v Združenih državah — pri kateri lahko v možganih primanjkuje nevronov, ki pomagajo nadzorovati prehod v spanje, kar povzroči tudi moteno redno menjavanje ciklov. Ljudje z narkolepsijo čez dan doživljajo napade spanja, ki povzročajo nenadno zaspanost, kar je še posebej nevarno med vožnjo.

Težava je posledica izgube oreksinskih nevronov v lateralnem hipotalamusu. Ljudje z narkolepsijo naglo preidejo v spanje REM in se lahko znajdejo celo v stanju sanjanja, medtem ko so še delno budni, kar imenujemo hipnagogična halucinacija. Nekatere osebe z narkolepsijo lahko kar med budnostjo doživijo napade izgube mišičnega tonusa, podobno kot v spanju REM. Tak napad paralize imenujemo katapleksija, sproži pa jo lahko čustvena izkušnja ali celo smešna šala.

Nedavne raziskave mehanizmov narkolepsije so prinesle pomembne uvide v procese, ki nadzorujejo (zaenkrat še) nepojasnjene prehode med budnostjo, spanjem počasnih ritmov in REM-fazo. Oreksin (v lateralnem hipotalamusu) je ključen za preprečevanje nenadzorovanih prehodov v spanje REM čez dan. V raziskavi so znanstveniki pri miših preprečili izražanje gena za oreksin in spremljali njihove vzorce spanja. Ugotovili so, da miši brez tega gena kažejo simptome narkolepsije. Ljudje z narkolepsijo imajo pogosto podobno nizke ravni oreksina v možganih in hrbtenjačni tekočini.

Ker so ravni oreksina pri narkolepsiji spremenjene, so znanstveniki začeli preučevati okoliške nevrone, da bi videli, kako njihova aktivacija vpliva na miši z narkolepsijo. Ti nevroni vsebujejo koncentrirajoči hormon za melanin (angl. *melanin-concentrating hormone*), njihovo vzdraženje z uporabo tehnike, imenovane optogenetika, pa je pri miših povzročilo spanje — nasprotno od učinka stimulacije oreksinskih nevronov. Možno je, da ravnovesje med aktivacijo oreksinskih nevronov in njihovih sosedov nadzira prehod med budnostjo in spanjem. Te ugotovitve

bodo pomembne pri razvoju zdravljenja narkolepsije.

VZDRAMLJENOST

Kaj se dogaja v našem telesu, ko govorimo pred množico? Možgansko stanje je zelo drugačno od tistega med spancem. Zaznamo lahko spremembe v dihanju, srčnem utripu in v želodcu. Mogoče nam začnejo misli begati ali pa zaganjamo paniko. Morda postanemo polni energije in navdušeni, da nastopamo pred publiko. To so primeri kompleksnega možganskega stanja, imenovanega **vzdramljenost**.

Poleg samega zagotavljanja budnosti vzdramljenost vključuje spremembe v telesu in možganih, ki zagotavljajo motivacijo za dejanja, kot so na primer poučevanje v razredu, nastopanje pred občinstvom ali osredotočanje pozornosti. Vzdramljenost doživljamo vsak dan med iskanjem hrane, ko občutimo lakoto, ali ko se pogovarjamo z drugimi ljudmi (med družbeno interakcijo). Vzdramljenost je pomembna tudi za reprodukcijo in za izogibanje nevarnosti.

Raven vzdramljenosti se spreminja v spektru od nizke do visoke. Ko se vzdramljenost spusti pod določen prag, se lahko stanje prevesi iz budnosti v spanje. V stanjih povečane vzdramljenosti, na primer močne tesnobe, ne moremo doseči tega praga in ostanemo budni.

Nevrotransmiterji

Med vzdramljenostjo morajo možgani nameniti vire določenim možganskim regijam, podobno kot center za nujne klice med požarom preusmerja vire, kot so reševalna vozila in gasilska vozila. Določene vrste nevronov v možganskih regijah,

vključenih v vzdramljenost, sproščajo več nevrotransmiterjev, ki sporočajo preostalim delom možganov in telesa, naj bodo pozorni. Ti nevrotransmiterji vključujejo dopamin (za gibanje), noradrenalin (za budnost), serotonin (za čustva) ter acetilholin in histamin, ki pomagata možganom komunicirati s telesom ter povečati vzdramljenost.

Senzorični prilivi

Medtem ko nevrotransmiterji zagotavljajo notranje signale za vzdramljenost, signali iz zunanjega sveta — kot so svetle luči (vidni dražljaji) in navijaške množice (slušni dražljaji) med koncertom — lahko prav tako spodbujajo vzdramljenost. Senzorični prilivi iz čutil se obdelajo v možganski regiji, imenovani talamus. Pogosto imenovan »senzorični čistilni center« (angl. *sensory clearing house*), talamus uravnava vzdramljenost, sprejema in obdeluje senzorične prilive iz možganskih področij, udeleženih pri delovanju čutil, kot sta vid in sluh, ter te informacije posreduje v možgansko skorjo.

Avtonomni živčni sistem

Kaj stori telo, ko so možgani vzdramljeni? Retikularni aktivacijski sistem v možganskem deblu usklajuje signale, ki prihajajo iz senzoričnih vnosov in nevrotransmiterjev, in omogoča telesne odzive na nezavedni ravni, saj nadzira **avtonomni živčni sistem**, ki vpliva na srčni utrip, pretok krvi in dihanje. Z nadzorovanjem teh avtomatskih procesov v telesu retikularni aktivacijski sistem vzpostavi fizično stanje vzdramljenosti, ki prinaša pomembne vire, kot so kisik in hrana, v dele telesa, kjer so potrebni.

Spremembe, ki se zgodijo v možganih in telesu med vzdramljenostjo, nam omogočajo, da smo pozorni in osredotočeni, kar nam

pomaga hitro obdelovati informacije. S tem lahko izberemo ustrezno čustveno reakcijo ali telesno dejanje za dano situacijo.

Spolno vzburljenje

Številni kompleksni možganski in endokrini (hormonski) sistemi prispevajo k spolni vzburljenosti in vedenju, vendar so možganske regije, nevrottransmiterji in telesni sistemi podobni tistim, ki so vključeni v splošno vzdrumljenost. Razlikovalni dejavnik je, da spolna vzburljenost vključuje tudi hormone, kot sta **estrogen** in **testosteron**, ki nato aktivirajo nevrone za sprostitve enakih nevrottransmiterjev, kot se sproščajo med splošno vzdrumljenostjo. Številne raziskave na ljudeh in živalih poročajo o interakcijah med spolnimi hormoni in nevrottransmiterji, kot so dopamin, serotonin, GABA in glutamat. Raziskovalci so tudi ugotovili, da možganske regije, kot so hipotalamus, amigdala in hipokampus, vsebujejo številne receptorje za estrogen in progesteron ter da možganske regije, ki posredujejo občutke nagrade (nucleus accumbens) in užitka (amigdala) spodbujajo spolna vedenja. V splošnem je prisotnost spolnih hormonov ključna za opredelitev možganskega stanja spolne vzburljenosti.

POZORNOST



Če trenutno ohranjamo **pozornost**, bi se to moralo odražati v merljivih spremembah našega srčnega utripa, dihanja in pretoka krvi. Če se sliši znano, je to zato, ker te fiziološke spremembe nastanejo tudi med vzdrumljenjem, ki je potrebno za budnost in pozornost. Kot je bilo že omenjeno, stanje vzdrumljenosti olajša hitre odzive na okolje. Da bi sprejeli odločitve o tem, kaj storiti, se

moramo osredotočiti na to, kaj se dogaja v okolju, še posebej v zvezi z vsem, kar je pomembno za naše cilje. Na primer, če je cilj, da pobegnemo pred medvedom, moramo biti pozorni in paziti na to, kam bežimo, da se ne spotaknemo in pademo. Znanstveniki so teoretizirali, da stanje vzdrumljenosti pospešuje obdelavo in izboljšuje razumevanje podrobnosti v okolju. Sicer bi možgani potrebovali ne-

osredotočimo na število pojavitev besede "se" na tej strani. Znanstveniki prepoznajo dve vrsti pozornosti, ki vključujeta različne možganske procese: prostovoljno (endogeno) pozornost in neprostovoljno (ekso-genno) pozornost.

Prostovoljna pozornost se pojavi, ko sami izbiramo, na kaj se osredotočamo — na primer, ko iščemo ljubljeno osebo v množici. Deli

Znanstveniki prepoznajo dve vrsti pozornosti, ki vključujeta različne možganske procese: prostovoljno pozornost in neprostovoljno pozornost.

skončno količino časa in energije za obdelavo vseh senzoričnih prilivov iz čutil (zvokov, podob, vonjev in drugih zaznav), saj se okolje ves čas spreminja.

Osredotočenost

Tudi pri opravljanju več nalog hkrati je nemogoče, da bi možgani obdelali vse informacije, ki jih prejemo. Namesto tega se v enem trenutku osredotočamo na eno stvar. Pozornost je izjemna sposobnost, ki nam omogoča nadzor in zmožnost, da prilagodimo pozornost specifičnim lokacijam, različnim časovnim razponom in temam dogajanja. Usmerimo pozornost na stran, ki jo trenutno beremo. Čeprav lahko vidimo celotno stran, se osredotočamo le na eno vrstico hkrati. Lahko pa preusmerimo pozornost v preteklost, ko smo pred nekaj minutami brali o vzdrumljenju. Ali pa lahko popolnoma prezremo stavke in se

možganov, kot so čelni in temenski režnji, so dejavni, ko nadziramo svojo pozornost ali jo usmerimo proti določenemu predmetu ali lokaciji. Neprostovoljna pozornost se pojavi, ko nekaj v okolju (na primer nenadni hrup ali premik) pritegne našo pozornost. Neprostovoljna pozornost je odvrčanje od naših izbranih ciljev, raziskovalci pa med raziskovalnimi eksperimenti pogosto uporabljajo tudi predmete, ki odvrčajo pozornost. Moteči dejavniki lahko vključujejo čustvene elemente, kot so slike družine ali slike brez posebnega čustvenega naboja, ki izstopajo od drugih dražljajev, na primer rdeč krog, obdan s sivimi kvadrati. Možganske regije v desni hemisferi, ki jih skupno imenujemo ventralno frontalno-parietalno omrežje, tvorijo sistem, ki obdeluje nove in zanimive dražljaje, ki nas odvrčajo od naloge, ki jo izvajamo. Raziskave o pozornosti nam lahko pomagajo razumeti vizu-

alne naloge, učenje, otrokov razvoj in motnje pozornosti.

Motnje pozornosti



Daljšo obdobje koncentracije, kot je 3-urno predavanje, lahko za mnoge ljudi predstavlja težavo. Nekaterim se je težko osredotočiti že za kratek čas. Več motenj, ki vplivajo na sposobnost koncentracije, so motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder* - ADHD), shizofrenija, prozopagnozija in sindrom hemineglekta. Morda se zdi nenavadno obravnavati shizofrenijo kot motnjo pozornosti, vendar nekatere psihiatrične raziskave kažejo, da vključuje pomanjkanje selektivne pozornosti. Prozopagnozija ali nezmožnost prepoznavanja obrazov je kognitivna motnja, pri kateri oseba ne more prepoznati obrazov — niti lastnih družinskih članov. Resnost te motnje se pri ljudeh razlikuje, na kar bi lahko vplivali tudi genetski dejavniki. Motnje pozornosti imajo različne vzroke, vendar se bomo osredotočili na sindrom hemineglekta, ki ga povzroči poškodba skorje desnega temenskega režnja, možganske regije, pomembne za neprostovoljno pozornost.

Od 50 do 82 odstotkov bolnikov, ki doživijo možgansko kap v desni možganski polobli, doživi sindrom hemineglekta oziroma zanemarjanja polovice telesa ali prostora na nasprotni strani od okvare. V tem primeru bolniki torej zanemarjajo levo stran svojega vidnega polja, včasih pa tudi levo polovico lastnega telesa in predmetov pred seboj. Če jim naročimo, naj prerišejo sliko metulja ali gradu, bodo bolniki s tovrstno okvaro levo polovico slike narisali površno ali pa sploh ne. Raziskave na bolnikih s sindromom

hemineglekta prispevajo k našemu razumevanju rehabilitacije po možganski kapi, pa tudi vloge desnega parietalnega korteksa pri pozornosti in zaznavanju.

POČITEK: OMREŽJE PRIVZETEGA NAČINA



Kakšna je razlika med možgansko aktivnostjo, ko smo osredotočeni in ko počivamo? V obdobjih počitka in sprostitve običajno ostanemo brez zahtevnih misli ali zapletenih nalog. V teh trenutkih so aktivni določeni deli možganov, ki so vključeni v t. i. **omrežje privzetega načina** (angl. *default mode network*). Aktivnost omrežja privzetega načina si lahko predstavljamo kot osebno uspavanko ali seznam predvajanja, ki se vklopi, ko želimo počivati. Aktivnost omrežja privzetega načina se zmanjšuje (uspavanka postane tišja), ko začnemo izvajati ali razmišljati o zahtevni nalogi. V raziskavah na ljudeh so z uporabo slikovnih tehnik, kot sta funkcijska magnetna resonanca (fMRI) in pozitronska emisijska tomografija (PET), identificirali možganske regije, ki pripadajo omrežju privzetega načina. Te možganske regije, ki so vpletene v čustva, osebnost, vpogled v lastno čustveno stanje in vedenje (introspekcijo) ter spomin, vključujejo sprednje možganske regije (ventromedialni prefrontalni korteks, dorzomedialni prefrontalni korteks in anteriorni cingulatni korteks) ter posteriorni cingulatni korteks, lateralni parietalni korteks in prekusneus.

Čeprav natančna vloga omrežja privzetega načina ni povsem jasna, funkcije vključenih možganskih regij dajo slutiti o njegovem

namenu. Raziskave o čustvih so razkrile, da je aktivnost v ventromedialnem prefrontalnem korteksu (angl. *prefrontal cortex* - PFC) neposredno povezana s stopnjo anksioznosti, ki jo preiskovanec občuti med opravljanjem naloge — kar kaže, da omrežje privzetega načina morda igra vlogo pri regulaciji čustev in razpoloženja. Aktivnost v dorzomedialnem PFC (regiji, vpleteni v introspektivne misli), se poveča, ko oseba počiva in sanjari. Dorzomedialni PFC je prav tako vpleten v misli, ki se odvijajo neprekinjeno, in misli o sebi v preteklosti, sedanjosti ali prihodnosti (avtobiografski jaz). Vloge teh regij kažejo, da omrežje privzetega načina morda deluje tudi pri samopodobi in našem doživljanju sebe v času.

Zadajšnje možganske regije omrežja privzetega načina (posteriorni cingulatni korteks, lateralni parietalni korteks in prekusneus) postanejo bolj aktivne, ko se posameznik spominja konkretnih spominov iz preteklih izkušenj. Te možganske regije so povezane s hipokampusom, ki je pomemben za učenje in oblikovanje spominov. Tako hipokampus kot omrežje privzetega načina sta bolj aktivna, ko oseba zvečer počiva, in manj aktivna ob zgodnjem prebujanju. Ti vzorci kažejo, da omrežje privzetega načina pomaga obdelovati in pomniti dogodke dneva.

Bodoče raziskave, ki bodo uporabile posnetke aktivnosti iz notranjosti možganov, bo mogoče združiti s slikanjem fMRI, da nam bodo povedale več o vzorcih možganske aktivnosti omrežja privzetega načina in kako možganske regije usklajujejo svojo aktivnost med opravljanjem nalog, ki izkoriščajo funkcije tega omrežja. ■

Telo v ravnovesju

Celice telesa so obdane z nenehno spreminjajočim se okoljem. Vsebnost hranil v okolju, s katerimi se vzdržujejo, raste in pada z vsakim obrokom. Plini, ioni in drugi raztopljeni delci se prelivajo sem ter tja med celicami in krvjo. Kemikalije se vežejo na celice in sprožijo nastajanje in sproščanje beljakovin. Celice presnavljajo hranila, odstranjujejo odpadke, gradijo nova tkiva in uničujejo stare celice. Spremembe v okolju, zunanjem in notranjem, se odražajo skozi fiziološke sisteme telesa. Ena od manj opaznih nalog možganov je obvladovanje in ohranjanje vseh teh sprememb v območju normalnega delovanja ter vzdrževanje zdravih funkcij telesa.

Nagnjenost tkiv in organskih sistemov telesa k vzdrževanju ravnovesja procesov imenujemo **homeostaza**. Ta temelji na aktivni regulaciji, ki z dinamičnimi prilagoditvami ohranja okolje celic in tkiv relativno konstantno. Možgani so del mnogih homeostatskih sistemov, ki zagotavljajo signale za usklajevanje notranjih ur telesa in regulacijo izločanja hormonov s strani endokrinega sistema. Te funkcije pogosto vključujejo območje prednjih možganov, imenovano hipotalamus.

CIRKADIANI RITMI



Skoraj vsaka celica našega telesa ima notranjo uro, ki ji pove, kdaj naj postane aktivna, kdaj naj počiva in kdaj naj se deli. Ure urejajo spremembe v mnogih fizioloških sistemih telesa preko 24-urnega oziroma cirkadianega obdobja. Čez dan povzročijo hitrejše impulze peristaltičnih valov v črevesju in ponoči poskrbijo za padec krvnega tlaka. Vendar pa te ure, globoko znotraj našega telesa, ne morejo zaznati dnevne svetlobe in samos-

tojno določiti časa. Dnevni ritmi so namesto tega usklajeni s pomočjo suprachiasmatičnega jedra (angl. *suprachiasmatic nucleus* - SCN), majhne skupine nevronov v hipotalamusu.

Nevroni v SCN delujejo kot metronom za preostanek telesa, saj čez dan konstantno oddajajo akcijske potenciale in ponoči mirujejo. Izmenjavo aktivnih in tihih stanj nadzorujejo ciklične interakcije med dvema sklopoma proteinov, ki jih kodirajo t. i. geni ur (angl. *clock genes*). Raziskovalci so genske ure prvič identificirali v vinski mušici, natančneje *Drosophila melanogaster*, in raziskali, kako uravnavajo čas; od takrat so tudi v sesalcih odkrili skoraj enak nabor genov. Delovanje SCN kot telesne ure uravnavajo tudi prilivi iz svetlobnih fotoreceptorjev mrežnice, kar omogoča usklajenost med aktivnostjo SCN in dejanskim dnevno-nočnim ciklom. Ti signali so zelo pomembni, saj bi brez njih proteini centralne ure potrebovali nekoliko več kot 24 ur, da bi zaključili celoten cikel. Raziskave na živalih, ki so živele v popolni temi, so namreč razkrile, da vsak dan zaspijo in se zbudijo malce pozneje.

Avtonomno živčevje povezuje dnevno ritmično aktivnost SCN neposredno z drugimi urami v telesu. Nevroni v SCN spodbujajo sosednje območje v možganih, imenovano paraventricularno jedro (angl. *paraventricular nucleus* - PVN), ki nato pošilja signale po verigi nevronov skozi hrbtenjačo do perifernih organov telesa. Že prej smo se naučili, kako signali v delu te nevronske poti spodbujajo oreksin za urejanje telesnega cikla spanja in budnosti. Sorodne poti urejajo tudi izločanje melatonina, hormona, ki vpliva na vedenjske vzorce, povezane s spanjem. Natančneje, električna aktiv-

nost, ki izvira iz SCN, vstopi v nevrnalno omrežje PVN in pošilja signale do epifize, majhne žleze v obliki češarka, ki se nahaja med možganskimi hemisferami. Epifiza ponoči izloča melatonin v krvni obtok. Melatonin se veže na celice v mnogih tkivih in čeprav nima neposrednega vpliva na izražanje genskih ur v SCN, se zdi, da njegovi

tnje cirkadianega ritma: slabo počutje zaradi časovne razlike (angl. *jet lag*). Po prečkanju velikega števila časovnih pasov v kratkem času so vzorci budnosti in lakote osebe neskladni z dnevom in nočjo. Izpostavljenost lokalnemu ciklu dneva/noči ponastavi možgane in telo, vendar lahko traja več dni, da se popolnoma uskladijo.

Usklajene telesne ure omogočajo, da fiziološki sistemi telesa delujejo skupaj ob pravem času.

sistemi učinki zmanjšujejo budnost in povečujejo zaspanost. Izpostavljenost svetlobi sproži signale, ki ustavijo izločanje melatonina in spodbujajo stanje budnosti.

Skupaj ti signali sinhronizirajo vse ure v telesu s 24-urnim ciklom. Usklajene telesne ure omogočajo fiziološkemu sistemu telesa, da delujejo skupaj ob pravem času. Ko se telo pripravlja na prebujanje iz spanja, 1) ravni stresnega hormona kortizola dosežejo vrh v krvi, sproščajo sladkorje iz zaloga in povečujejo apetit ter 2) temperatura telesne sredice začne naraščati, kar poveča hitrost presnove. Ti dogodki, usklajeni z drugimi, pripravijo telo na dejavnosti novega dne.

Desinhronizacija telesnih fizioloških ur lahko povzroči opazne in včasih resne zdravstvene težave. Morda ste doživeli znani primer mo-

Cirkadiani ritmi so lahko porušeni tudi zaradi drugih situacij, kot je delo v nočni izmeni ali slepota, kar onemogoča normalen vpliv signalov dnevne svetlobe na cikel budnosti/spanja. Dolgoročne motnje cirkadianih ritmov so povezane z zdravstvenimi težavami, vključno s povečanjem telesne mase, povečano pojavnostjo nespečnosti, depresijo in rakom.

HORMONI, HOMEOSTAZA IN VEDENJE



Nevroni lahko hitro posredujejo sporočila možganov ciljnim točkam v telesu. Hormoni pa sporočila prenašajo počasneje, vendar lahko vplivajo na večji nabor tkiv, kar povzroči obsežne spremembe v presnovi, rasti in vedenju. Odzivi možganov na hormonske signale igrajo pomembno

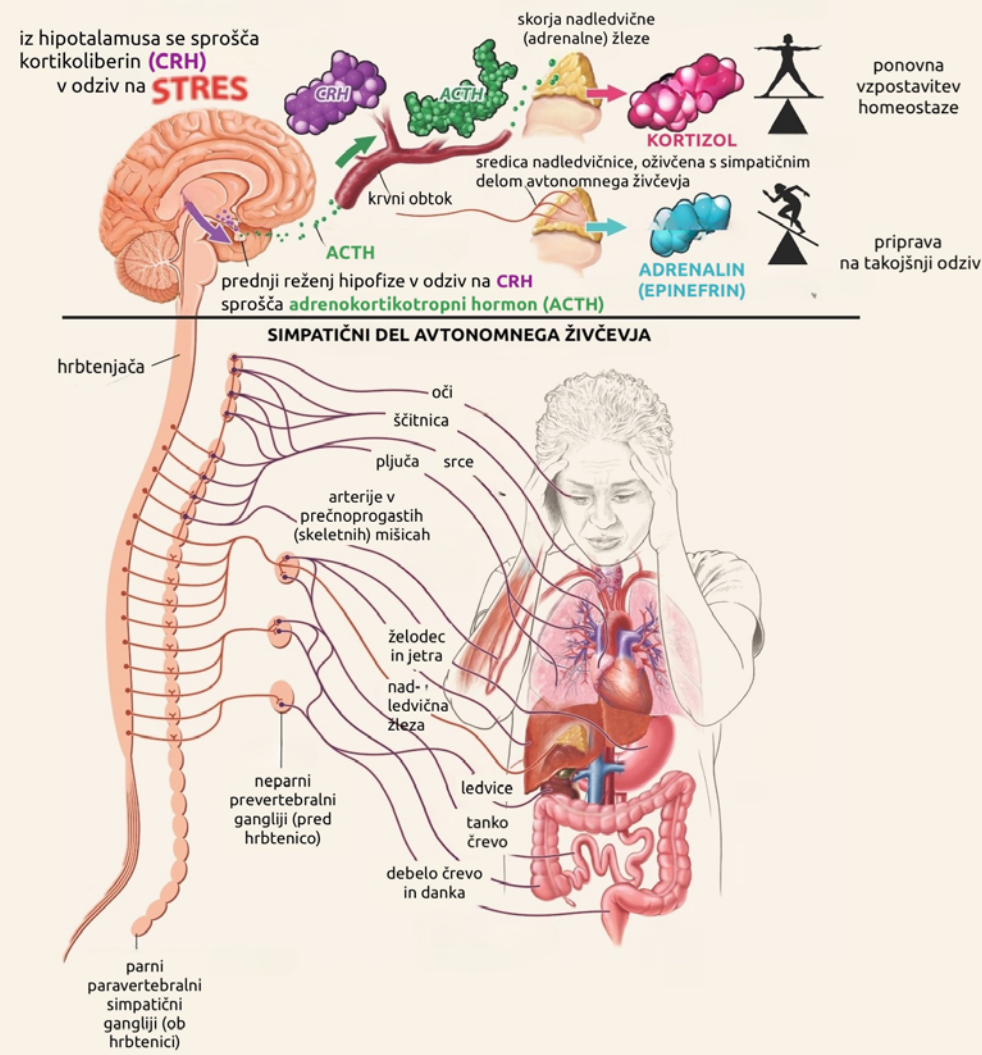
vlogo v regulaciji izločanja hormonov in spreminjanju vedenja, da bi ohranili telesne sisteme v ravnovesju.

Možganske regije, vključene v sproščanje hormonov, se imenujejo **nevroendokrini sistem**. Hipotalamus nadzoruje proizvodnjo in sproščanje mnogih hormonov prek svojih tesnih povezav s **hipofizo**. Paraventricularno in supraoptično jedro hipotalamusa pošiljata aksone v zadnji del hipofize, kjer aktivirajo specifične nevrone, da sprostijo bodisi vazopresin bodisi **okситocin** v kapilare znotraj hipofize. Obe molekuli delujeta kot nevrottransmiterja v možganih, vendar sta tudi hormona, ki vplivata na oddaljena tkiva v telesu. Vazopresin (imenovan tudi anti-diuretični hormon) povečuje zadrževanje vode v ledvicah in zoži krvne žile (vazokonstrikcija). Oksitocin spodbuja krčenje maternice med porodom in izločanje mleka med dojenjem.

Druge hipotalamične regije pošiljajo aksone na območje z bogato mrežo kapilar nad hipofizo, imenovano **srednji izrastek** (angl. *median eminence*). Ko so ti nevroni aktivirani, sproščajo hormone v kri. Sproščeni hormoni nato potujejo po lokalnih žilah do področja sprednje hipofize, kjer sprožijo (ali zavirajo) izločanje drugega specifičnega hormona. Od sedmih hormonov sprednje hipofize jih pet deluje kot trofični hormoni — ti po celem telesu potujejo po krvnem obtoku in spodbujajo delovanje specifičnih endokrinih žlez (ščitnice, skorje nadledvične žleze, jajčnikov itd.). Preostala dva hormona delujeta na ne-endokrino tkivo. Rastni hormon spodbuja rast kosti in mehkih tkiv, prolaktin pa spodbuja proizvodnjo mleka v dojkah. Hormoni, sproščeni iz sprednje hipofize, vplivajo na rast, celični metabolizem, čustva in fiziologijo reprodukcije, lakote, žeje in stresa.

NEVROENDOKRINI SISTEM

vzdržuje homeostazo s sproščanjem hormonov v kri ter z avtonomnim oživčenjem tkiv in organov



Neuroendokrini sistem vzdržuje homeostazo, normalno ravnovesje telesa, in nadzira odziv na stres. Nadledvična žleza sprošča hormone stresa, noradrenalin, adrenalin in kortizol, ki pospešijo srčni utrip in pripravijo mišice na delovanje. Hormon sproščanja, kortikoliberin (CRH), se sprošča iz hipotalamusa in potuje v hipofizo, kjer sproži sproščanje adrenokortikotropnega hormona (ACTH). ACTH potuje po krvi v nadledvične žleze, kjer spodbuja sproščanje kortizola.

Številni hormoni, proizvedeni v hipofizi, in njihove ciljne endokrine žleze vplivajo na receptorje znotraj možganov, zato lahko ti hormoni spremenijo nevronske funkcije in prepisovanje genov v hipotalamusu. Učinek je zmanjšanje količine hormonov, ki jih sprošča hipotalamus, ko omenjena omrežja postanejo aktivna. Negativne povratne zanke omogočajo natančno uravnavanje ravni hormonov v telesu. Ena od tri-hormonskih kaskad ureja

reprodukcijo pri sesalcih. Njen temeljni vzorec je enak pri obeh spolih: 1) gonadotropin sproščujoči hormon (GnRH) v hipotalamusu povzroči, da sprednja hipofiza sprosti 2) luteinizirajoči hormon (LH) in folikel stimulirajoči hormon (FSH), ki nato v odgovor spodbudita gonade (spolne žleze), da izločajo, 3) spolne hormone in začnejo razvoj zrelih jajčec ali semenčic.

Sproščeni spolni hormoni se nato vežejo na receptorje v hipotalamusu

in sprednji hipofizi ter uravnavajo nadaljnje sproščanje hipotalamičnih in hipofiznih hormonov. Vendar se regulacija reproduktivnih povratnih zank razlikuje med spoloma.

Spolni hormoni pri moških povzročijo enostavne negativne povratne zanke, ki zmanjšajo izločanje GnRH, luteinizirajočega hormona in folikel stimulirajočega hormona. Medsebojno delovanje naštetih hormonov ustvarja ponavljajoči se pulz GnRH, ki doseže vrhunec vsakih 90 minut. Vsakodnevno naraščanje in upadanje nivoja GnRH ohranja relativno stabilen nivo testosterona v telesnih tkivih, ohranja moško spolno slo in omogoča proizvodnjo semenčic v testisih.

Nekatere povratne zanke so pri ženskah bolj zapletene. V mesec dni trajajočem menstrualnem ciklu imajo ženski spolni hormoni spodbudne in zaviralne učinke na izločanje GnRH, FSH in LH.

Ko so ravni estrogena in progesterona nizke, naraščanje izločanja FSH sproži zorenje jajčeca in proizvodnjo estrogena. Porast estrogena spodbudi izločanje LH. Nadaljnji porast estrogena in progesterona zavre izločanje FSH, kar omeji število jajčec, ki dozori v enem mesecu. Učinki spolnih hormonov na LH pa so spodbudni in nenaden porast izločanja LH sproži ovulacijo. Po ovulaciji visoke serumske koncentracije spolnih hormonov znova zavirajo izločanje GnRH, FSH in LH, kar zmanjša aktivnost jajčnikov in nadaljnje izločanje spolnih hormonov. Padec serumske koncentracije estrogena in progesterona omogoči vnovičen porast izločanja FSH in s tem začetek novega cikla.

Mnogh drugih hormonov ne uravnava hipofiza, temveč jih sproščajo specifična tkiva kot odziv

na fiziološke spremembe. Možgani vsebujejo receptorje za številne od teh hormonov, vendar za razliko od hipofiznih njihovega izločanja ne uravnavajo neposredno. Namesto tega vezava teh hormonov na nevronske receptorje povzroči spremembo izhodnih signalov nevronske mreže, kar povzroči vedenjske spremembe s homeostatičnimi učinki. Primer tega sta hormona, imenovana leptin in grelin.

Leptin in grelin spreminjata prehranjevalno vedenje z uravnavanjem vnosa hrane in ravnovesja energije. Oba hormona vplivata na občutek lakote in se sproščata kot odgovor na spremembe v notranjih zalogah energije pri živalih, vendar imata različne učinke na omrežja, ki jih urejata. Grelin poskrbi za prehranjenost telesa. Ko je želodec prazen, se grelin sprošča iz stene prebavil in aktivira omrežja za lakoto v hipotalamusu, ki sprožijo iskanje hrane. Ko je želodec poln, se sproščanje grelina ustavi in tako zmanjša željo po hrani. V nasprotju leptin pomaga ohranjati telesno maso znotraj določenega razpona. Leptin proizvajajo maščobne celice in se sprošča, ko so zaloge maščobe velike. Ko se veže na nevrone v hipotalamusu, leptin zavira pojav lakote in zmanjšuje željo po hrani. Ko se zaloge maščobe porabijo, se ravni leptina zmanjšajo, kar prispeva k pogostejšemu prehranjevanju obnovi maščobnih zalog.

STRES

Ko se počutimo ogrožene, telo reagira na stereotipne načine. Dihanje je hitrejše, srčni utrip se pospeši, mišice se napnejo in pripravijo na akcijo. Ti odzivi so morda pomagali našim prednikom pri bežanju pred plenilci, vendar lahko vsaka stresna situacija — prepri s starši,

zmenek na slepo, rok v službi, bolečine v trebuhu, odkritje, da so vlomili v stanovanje, nastop na karaokah — sproži to reakcijo. Znanstveniki to imenujejo stresni odziv, ki ga telo v določeni meri vključi kot odziv na katero koli zunanjo ali notranjo grožnjo homeostazi.

Stresni odziv

Stresni odziv povezuje tri vzporedne komunikacijske sisteme v možganih tako, da usklajuje aktivnost prostovoljnega in neprostovoljnega živčnega sistema, mišic in presnove ter s tem doseže cilj obrambe pred nevarnostjo.

Sporočila, ki pridejo do mišic preko somatskega živčnega sistema (pod vplivom naše volje), pripravijo telo na »boj ali beg« pred nevarnostjo (angl. *fight-or-flight response*). Sporočila, poslana prek avtonomnega živčnega sistema (brez vpliva naše volje), pa preusmerijo hranila in kisik v te mišice. **Simpatično živčevje** pove sredici nadledvičnice, naj sprost hormone **adrenalin** (imenujemo ga tudi **epinefrin**), ki pospeši utrip srca in sprost stene arterij, ki oskrbujejo mišice s krvjo, tako da lahko hitreje odreagirajo, in omeji pretok krvi v druge organe, vključno s kožo, spolnimi žlezami, prebavnim traktom in ledvicami. Nazadnje se kaskada neuroendokrinih hormonov, ki izvirajo iz hipotalamusa in sprednjega dela hipofize, sprost v kri, s čimer vpliva na procese, kot sta presnova in spolna funkcija, hkrati pa spodbudi skorjo nadledvične žleze, da v kri sprost **glukokortikoidne hormone**, kot je kortizol.

Glukokortikoidni hormoni se vežejo na mnoga tkiva v telesu in povzročajo obsežne učinke, ki telo pripravijo za odziv na potencialne nevarnosti. Ti hormoni spodbujajo proizvodnjo in sproščanje krvnega

sladkorja iz mest shranjevanja, kot so jetra, da mišice dobijo energijo. Prav tako se vežejo na možganske predele, ki povečajo pozornost in učenje. Pomagajo tudi zavirati manj bistvene funkcije, kot so rast in imunske reakcije, dokler se nevarnost ne konča.

Lahko si predstavljamo, kako (in zakaj) te fiziološke spremembe naredijo telo budno in pripravljeno na akcijo. Toda ko gre za stres, telo ne more razlikovati med nevarnostjo obračuna z divjim slonom in frustracijo zaradi zastoja v prometu. Ko je stres

idom tudi prispeva k razvoju hipertenzije (visokega krvnega tlaka) in arterioskleroze (zatrditve arterij) ter povečuje tveganje za srčni napad. Ker ti hormoni zavirajo delovanje imunskega sistema, zmanjšujejo tudi odpornost proti okužbam in vnetjem.

Kronični stres ima lahko tudi specifične negativne učinke na zgradbo in delovanje možganov. Trajno visoke ravni glukokortikoidov zavirajo rast nevronov v hipokampusu, kar ovira normalne procese oblikovanja in prilika spominov. Hormoni stresa lahko

pri razvoju možganov pred rojstvom. Če nosečnica trpi za kroničnim stresom, lahko povišani stresni hormoni prehajajo skozi posteljico in vplivajo na razvoj njenega ploda. Glukokortikoidi so transkripcijski dejavniki, ki se lahko vežejo na DNK in vplivajo na to, kateri geni bodo izraženi kot proteini. Raziskave na živalskih modelih so pokazale, da imajo dojenčki mater z visokimi ravni glukokortikoidov v krvi med nosečnostjo pogosto nižjo porodno težo, zapozneno dosegajo razvojne mejnike in so vse življenje bolj podvrženi prekomernemu odzivu na stres.

Ker lahko presnovni stresorji, kot je stradanje, povzročijo visoke ravni glukokortikoidov, se domneva, da ti hormoni pomagajo pripraviti plod na okolje, v katerega bo rojen. Težka stresna okolja spodbujajo presnovne procese, ki skladiščijo energijo, kar pomeni, da se ti posamezniki lažje redijo. Slednje pa je žal povezano z večjim tveganjem za razvoj kroničnih presnovnih bolezni, kot sta debelost ali diabetes, še posebej, če odraščajo v okoljih z nižjim stresom in obilico hrane.

Učinki stresa se lahko prenesajo celo na naslednje generacije prek epigenetskih mehanizmov. Kronični stres lahko spremeni oznake na molekulah DNA, ki uravnavajo izražanje genov v celici. Nekateri raziskovalni izsledki kažejo, da se enake epigenetske spremembe lahko prenesajo tudi na potomce, če so prisotne v celicah, iz katerih se razvijejo jajčeca ali semenčice. Nadaljnje raziskave bodo morda razkrile, ali ima kronični stres podobne učinke pri ljudeh in vpliv dedovanja utišanih ali aktiviranih genov na družinsko anamnezo za bolezni, kot so rak, debelost, bolezni srca in ožilja ter duševne ali nevrolške bolezni. ■

Kronični stres ima lahko tudi specifične negativne učinke na možganska tkiva in funkcije.

kroničen, ne glede na njegov vzrok, **nadledvične žleze** neprenehoma izločajo adrenalin in glukokortikoide. Številne raziskave na živalih in ljudeh so pokazale, da dolgotrajna izpostavljenost tem hormonom lahko škoduje.

Kronični stres



Pretirana izpostavljenost glukokortikoidom

lahko okvari širok nabor fizioloških sistemov. Lahko povzroči atrofijo mišic, spodbudi telo, da shranjuje energijo kot maščobo in ohranja krvni sladkor pretirano visok — vse to lahko poslabša simptome sladkorne bolezni. Pretirana izpostavljenost glukokortiko-

zavirajo nevronske poti, ki so običajno aktivne pri odločanju in kogniciji, ter pospešijo starostni upad umskih sposobnosti. Lahko prispevajo k poslabšanju škode, ki jo povzroči možganska kap, in povzročajo motnje spanje, saj je prisotnost kortizola pomemben signal za budnost v možganih, zato lahko visoka raven kortizola zaradi kroničnega stresa zakasni spanec. Zaradi stresa povzročena nespečnost lahko sproži začaran krog, saj stres zaradi pomanjkanja spanja povzroči sproščanje še večje količine glukokortikoidov.

Učinki kroničnega stresa lahko celo presegajo en sam organizem, saj glukokortikoidi igrajo pomembno vlogo

Razvojne motnje

MOTNJE AVTISTIČNEGA SPEKTRA



Avtizem velja za otroško razvojno motnjo, pri kateri pa večina simptomov posameznike spremlja vse življenje. Nekateri poleg tega trpijo tudi za razpoloženjskimi in anksioznimi motnjami, epileptičnimi napadi, intelektualno manjmožnostjo, motnjo pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (angl. *attention deficit hyperactivity disorder* – ADHD) ali obsesivno-kompulzivno motnjo (angl. *obsessive-compulsive disorder* – OCD). Kljub temu je več kot 40 odstotkov posameznikov z motnjo avtističnega spektra (nadpovprečno) inteligentnih. Ker se simptomi gibljejo med blago in hudo zaostalostjo, avtizem velja za spektralno motnjo. Za postavitev diagnoze motnje avtističnega spektra (MAS) je potrebno izpolnjevati dva pogoja, in sicer: omejenost medosebnega sporazumevanja in interakcije ter ponavljajoči se vzorci vedenja oz. ozko, obsesivno zanimanje za določeno področje. Nekateri posamezniki z MAS na primer niso zmožni govoriti, medtem ko so ostali morda nerodni v družbi, a imajo vseeno obogaten dar govora. Veliko odraslih gleda na svojo diagnozo MAS s pozitivne plati, saj jim omogoča drugačen pogled na svet ter jih spodbuja k razvoju poglobljenega znanja na določenih področjih, in ne kot na bolezen, ki jo je treba pozdraviti.

Približno vsak osemindesetdeseti Američan pri osmih letih izpolnjuje pogoje za postavitev diagnoze motnje avtističnega spektra. Pojavnost motnje se občutno povečuje od 70. let prejšnjega stoletja naprej, a ni povsem jasno, ali temu botrujejo predvsem spremenjeni pogoji za postavitev diagnoze in večja prepoznavnost MAS.

Diagnoze avtizma so v večji

meri deležni fantje, celo štiri- do petkrat bolj pogosto kot dekleta, kar bi lahko bila posledica prenizke natančnosti diagnosticiranja pri dekletih. Povečano tveganje za razvoj MAS se med drugim povezuje z okoljskimi dejavniki, kot so (višja) starost staršev ob rojstvu otrok, vročina ali okužbe tokom nosečnosti ter prezgodnji porod. Od številnih raziskav nobena ni odkrila povezave med otroškimi cepivi in pogostejšimi diagnozami MAS. Na razvoj avtizma naj bi vsaj delno vplivala genetika, ampak kako bi lahko to potrdili? Preprost pristop k rešitvi tega vprašanja je primerjava dvojčkov – če ima eden v paru enojajčnih dvojčkov postavljeno diagnozo MAS, potem ima drugi dvojček več kot 50-odstotno možnost za postavitev iste diagnoze. Tudi diagnoza MAS, ki jo prejme starejši sorojenec, lahko za 20 odstotkov poveča verjetnost enake diagnoze pri mlajših sorojencih.

Genetika avtizma je povečini zelo kompleksna in vključuje večje število genov, zaradi česar si skorajda noben primer ni enak. Zahvaljujoč visoko zmogljivim genomskim analizam pa smo razširili mrežo potencialnih genov, določili njihove vloge v telesnih procesih in prispeli do novih možnih terapevtskih pristopov.

Videti je, da veliko genov, četudi v manjši meri, prispeva k dednosti večine primerov MAS. Ker pa je vpliv posameznega gena majhen, jih je težko določiti s pomočjo asociacijskih raziskav po celotnem genomu. Znanstveniki se zato osredotočajo na redke variacije, ki jih povezujejo z MAS; njihova prisotnost pri posameznikih je sicer manj pogosta, a zaradi velikosti vpliva lažje sledljiva. Nekatero od teh mutacij so prisotne na točno določenih genih, katerih poškodbe vodijo do intelektualne manjzmožnosti in

socialne disfunkcije. Med omenjene gene uvrščamo: *FMR1* (ki nosi zapis za beljakovino, povezano z umsko zaostalostjo pri sindromu krhkega kromosoma X, njegova nemutirana različica pa je ključna za normalen kognitivni razvoj), *PTEN* (ki nosi zapis za tumorje zavirajoči encim; ta uravnava celično delitev in skrbi, da se celice ne delijo ali rastejo prehitro) in *TSC1* ali *TSC2* (kompleksa tuberozne skleroze 1 in 2), ki prav tako nosita zapis za beljakovine, ki nadzirajo rast celic in njihovo velikost. Med 50 in 60 odstotki ljudi s **sindromom krhkega kromosoma X** in okoli 40 odstotkov tistih s kompleksom tuberozne skleroze ima postavljeno diagnozo MAS. Otrokom z variacijo gena *NF-1* se v otroštvu razvijejo številni tumorji (nevrofibromatoza), raziskava iz leta 2011 pa je prišla

vedenja. Te spremembe pa izzvenijo z uporabo zdravil, ki zavirajo delovanje signalne poti mTOR. Klinična preskušanja takšnih zdravil (npr. rapamicina in lovastatina) so že v teku.

Vsem napredkom navkljub je genetika avtizma tako kompleksna, da je ni mogoče uporabiti pri postavljanju diagnoze. Za razliko od sladkorne bolezni ter bolezni ledvic ali ščitnice pri avtizmu ne poznamo nobenih biokemičnih ali podobnih bioloških označevalcev. Trenutno lahko diagnozo postavimo le na podlagi vedenjske analize, vendar pa stremimo k uporabi bolj nepristranskih metod, kot sta sledenje očesnim premikom in funkcijsko slikanje možganov, ki se lahko opravi tudi pri dojenčkih.

Kako zgodaj lahko odkrijemo prisotnost MAS? Starši navadno

Genetika avtizma je povečini zelo kompleksna in vključuje večje število genov, zaradi česar si skorajda noben primer ni enak.

do zaključka, da vsaj desetina teh otrok tudi dosega merila za diagnozo motnje avtističnega spektra.

Zanimivo je, da vsi omenjeni geni lahko vplivajo na eno glavnih signalnih poti za uravnavanje celične presnove, rasti in njihove delitve – signalno pot mTOR. To dejstvo nakazuje možnosti zdravljenja motenj avtističnega spektra z zdravili, ki ciljajo na mTOR. Na primer, laboratorijske miši z mutacijo gena *PTEN* izkazujejo podobne značilnosti kot ljudje z enako variacijo omenjenega gena, kar vključuje spremembe v družbenih odnosih, anksioznost in ponavljajoče se vzorce

opazijo zaostanek v razvoju že pred otrokovim prvim rojstnim dnem, precej zanesljiva diagnoza pa se lahko na podlagi vedenjskih značilnosti postavi že pri dveh letih starosti. Kljub temu večina ameriških otrok diagnozo prejme šele pri približno štirih letih in pol. Zaradi dokazane učinkovitosti zgodnjega posredovanja pri otrocih raziskovalci upajo, da bodo nepristranske metode omogočile hitrejšo postavljanje diagnoze in intervencijo.

Četudi so vzroki in značilnosti avtizma na molekularni ravni še nepojasneni, domnevamo, da do motnje pride zaradi neobičajnega

celičnega razvoja v možganski skorji, ki igra ključno vlogo pri spominu, pozornosti, zaznavanju, jeziku in drugih funkcijah. Tako v beli kot sivi možganovini posameznikov z MAS lahko opazimo dosledne, komaj zaznavne spremembe. Dolgoročne raziskave so pri manjšinskem delu otrok z MAS zabeležile večjo prostornino in hitrejšo rast možganov od običajnega. Pri ostalih otrocih z MAS so zaznali nenavaden razvoj in neučinkovitost možganskih povezav na zadnjem delu možganske skorje. Izsledki kažejo, da na prehodu iz otroštva v odraslo dobo prihaja do neobičajne aktivnosti v možganski skorji posameznikov z MAS, zato se informacije ne povezujejo, kot bi se morale skozi različna možganska omrežja.

Trenutno ne poznamo snovi, ki bi lahko »ozdravila« avtizem. Nekatere simptome lahko olajšajo zdravila, ki se sicer uporabljajo za lajšanje drugih stanj, kot je anksioznost, veliko raziskav pa je poročalo o družbeni dobrobiti zdravljenja z oksitocinom, hormonom, ki utrjuje medosebne vezi, vendar zaključki niso enotni. Pri tako zahtevni motnji zato zaenkrat prideta v poštev le vedenjska terapija in dovolj zgodnje posredovanje.

MOTNJA POMANJKANJA POZORNOSTI S HIPERAKTIVNOSTJO

Motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD) je ena najpogostejših otroških diagnoz. V letu 2014 je okoli 11 odstotkov ameriških staršev poročalo o diagnozi ADHD, ki so jo prejeli njihovi otroci, stari od 4 do 17 let. Pri 30 odstotkih diagnosticiranih motnja vztraja tudi v odrasli dobi.

Za ADHD je značilna motnja pozornosti, skupaj s hiperaktivnostjo

in impulzivnim vedenjem. Čeprav je večina otrok na neki točki hiperaktivnih in impulzivnih z nihajočo pozornostjo, so ti simptomi pri otrocih z ADHD veliko bolj izraziti in dolgotrajni. Takšni otroci težko sklepajo trdna prijateljstva, njihove ocene v šoli pa bolj odražajo vedenjske vzorce kot akademsko nadarjenost. Izvršilne funkcije, s pomočjo katerih otroci navadno dokončajo začete projekte, se spomnijo na šolsko nalogo in lahko sledijo večstopenjskemu načrtu, pri otrocih z ADHD predstavljajo velik izziv. Mladi z ADHD tudi redkeje zaključijo srednjo šolo in so bolj pogoste žrtve samomorov.

Za ADHD ne poznamo nobenih nepristranskih testov, zato postavljanje diagnoze zahteva celostno obravnavo, vključujoč klinične intervjuje ter ocene staršev in učiteljev. Ker so motnje pozornosti in hiperaktivnost lahko tudi posledica depresije, motenj spanja in učnih težav, je potrebna natančna ocenitev vzroka simptomov. Diagnozo ADHD otrok prejme ob prisotnosti resnih težav s pozornostjo in vedenjem, ki ovirajo njegovo normalno delovanje. Poleg tega mora do odstopanj v vedenju prihajati v različnih okoliščinah – ne le doma ali v šoli, ampak povsod.

Čeprav je ADHD dedne narave, ni znano, kateri geni vplivajo na razvoj motnje. Vpliv pa imajo lahko tudi okoljski dejavniki tveganja, kot so hude stiske zgodaj v otroštvu, izpostavljenost svincu in nizka porodna teža. Pri ljudeh z ADHD ne prihaja do očitnih sprememb v možganih, vseeno pa so raziskovalci odkrili spremembe v sestavi možganskih celic in njihovi sposobnosti preoblikovanja. Pri nekaterih posameznikih so zaznali nenavadne aktivnosti možganskih celic, ki sproščajo dopamin, tj. kemični

posrednik, ki sodeluje pri vedenjskih vzorcih nagrajevanja.

Posameznikov z ADHD še ne znamo ozdraviti, lajšanje simptomov pa vključuje razna zdravila in vedenjske terapije ali oboje hkrati. Zanimivo je, da med zdravili za ADHD najdemo tako stimulanse, npr. metilfenidat, kot nestimulanse. Zdravila učinkujejo s podaljšanim sproščanjem, zato otroci lahko nemoteno spremljajo pouk. Za izbiro pravega zdravila in prave doze je ob podpori specialista potrebno preizkusiti različne kombinacije, saj je količina zdravila odvisna od otrokovega metabolizma, nadzorovati pa je potrebno tudi stranske učinke. Kljub temu se večina otrok z ADHD zdravi pri pediatrih, ki jim tudi postavijo diagnozo. Učinkovite vedenjske terapije predstavljajo organizirana podpora, telovadba in meditacija.

DOWNOV SINDROM

Downov sindrom je ime dobil po angleškem zdravniku, ki je sindrom prvi opisal leta 1866; sto let, preden so znanstveniki določili vzrok za njegov razvoj. Danes vemo, da gre za dodatno (celostno ali delno) kopijo 21. kromosoma. Ljudje z omenjenim sindromom imajo tri kopije genetskega materiala namesto dveh. V nekaterih primerih se dodatna kopija oz. trisomija ne ponovi v vsaki celici, zaradi česar pride do t. i. mozaicizma, ko v telesu najdemo mešanico dveh tipov celic: ene vsebujejo 46 kromosomov, druge pa 47 kromosomov. Po zadnjih podatkih ima okoli 250.000 Američanov postavljeno diagnozo Downovega sindroma.

Ne vemo, kaj povzroča dotično genetsko spremembo, a starost matere predstavlja pomemben dejavnik tveganja. Ženske, ki rodijo po 40. letu starosti, imajo 8,5-krat večjo možnost za otroka z Downovim sindromom kot

ženske, stare od 20 do 24 let. Tudi očetova starost lahko vpliva na večjo možnost za razvoj sindroma pri otroku.

Od leta 2011 matere lahko opravijo krvni test za preverjanje prisotnosti Downovega sindroma pri plodu. Nekoč so zaradi manj varnih načinov testiranja te izvajali le pri starejših nosečnicah, katerih plod ima nasploh višje tveganje za razvoj Downovega sindroma. Mlajše matere do poroda niso vedele, ali se bo njihov otrok rodil s sindromom ali ne. V primerjavi z invazivnimi testiranjem, kot sta amniocenteza in biopsija horionskih resic, dandanašnji krvni testi ne predstavljajo nevarnosti za plod, zato se lahko izvajajo tudi pri mlajših nosečnicah, ki imajo sicer precej manj možnosti za otroka z Downovim sindromom.

Otroci z Downovim sindromom imajo značilne obrazne poteze, ki vključujejo sploščen obraz in nosni koren, mandljasto obliko oči ter majhna ušesa. Navadno imajo tudi manjša stopala in dlani, so nižje postave in z nizkim mišičnim tonusom. Njihove umske sposobnosti so večinoma nizke do zmerne, vendar nekateri vseeno pridobijo srednješolsko ali celo višješolsko izobrazbo, veliko pa se jih tudi zaposli. Med simptome Downovega sindroma štejemo tudi okvaro ali izgubo sluha, srčne napake ter visoko tveganje za zgodnji razvoj Alzheimerjeve bolezni po 40. ali 50. letu starosti. 21. kromosom vsebuje gen, ki nosi zapis za amiloidni prekursor protein (APP), ta pa lahko predstavlja dejavnik tveganja za Alzheimerjevo bolezen; prisotnost kopije tega gena lahko sproži zgodnji razvoj bolezni. Ljudje z mozaičnim Downovim sindromom pa imajo bolj milo obliko simptomov in večjo možnost za preživetje po 50. letu starosti.

Za Downov sindrom ne poznamo

zdravljenja niti nobene jasne razlage za dogajanje v možganih. Šibke nevronske povezave v hipokampusu, ki igra pomembno vlogo pri spominskih procesih (in ga Alzheimerjeva bolezen najprej prizadene), naj bi bile glavni krivec za spremembe v možganih oz. umskih zmožnostih pri ljudeh z Downovim sindromom. Tudi nepravilno delovanje mitohondrijev, t. i. celičnih elektrarn, bi lahko nosilo delno krivdo za razvoj motenj, ki vključujejo energijski metabolizem, kot sta sladkorna in Alzheimerjeva bolezen.

Znanstveniki so začeli gojiti matične celice plodov z Downovim sindromom ter jih uporabljati za testiranje potencialnih terapij in preverbo molekularnih poti, ki so vpletene v razvoj sindroma. V eni takšnih raziskav so raziskovalci vzeli gen, ki navadno inaktivira drugi kromosom X pri samcih sesalcev, in ga spojili z matično celico, ki je vsebovala tri kopije kromosoma 21. V takšnih celicah je inaktivacijski gen onemogočil izražanje genov na dodatnem kromosomu 21, ki sodeluje pri razvoju Downovega sindroma. Četudi smo še precej oddaljeni od dejanske klinične uporabe, se model uporablja za odkrivanje sprememb in celičnih nepravilnosti, do katerih pride pri potrojitev 21. kromosoma, hkrati pa upamo na čimprejšnje odkritje zdravila.

DISLEKSIJA



Disleksija je najbolj pogosta in najbolj raziskana motnja učenja, ki prizadene kar od 15 do 20 odstotkov vseh Američanov. Ljudje z disleksijo imajo izrazite težave z branjem, kljub običajnim umskim sposobnostim, izobrazbi in motivaciji. Simptomi vključujejo težave z izgovorjavo, tekočim branjem, pomnjenjem besed, pravopisom in oklevanjem

pri govoru. Dislektiki potrebujejo več časa, da ustno odgovarjajo na vprašanja, in včasih berejo počasneje od sovrstnikov. Diagnoza disleksije se navadno postavi v osnovni šoli, ko se pri otroku opazi počasno branje ali težave z branjem. Četudi posamezniki izpilijo svoje bralne sposobnosti in tekočnost govora, jih disleksija spremlja do konca življenja.

Pri razumevanju črk in besed na papirju ter pomnjenju njihove izgovorjave in pomena sodelujejo različna možganska področja. Raziskave s slikanjem možganov kažejo, da so te regije slabše povezane pri posameznikih z disleksijo. Eno od omenjenih področij najdemo na levi strani možganov; imenuje se področje za oblikovanje besed ter sodeluje pri prepoznavi črk in besed na papirju. Pri ljudeh z disleksijo so zaznali tudi manjšo aktivnost v levem zatilno-senčnem režnju, ki je najbolj vpleteno v proces tekočega branja. Znanstveniki verjamejo, da so razlike v delovanju možganov prisotne že pred očitnim nastopom težav z branjem in jezikom. Obstaja tudi možnost, da dislektiki manj berejo in zato se možganske regije, povezane z branjem, ne razvijejo do konca. Ljudje z disleksijo pomanjkanje aktivnosti na levi strani možganov nadomestijo z večjo aktivnostjo na desni.

Genske analize so odkrile peščico genov, za katere so na podlagi raziskav na živalih ugotovili, da vplivajo na migracijo možganskih celic tekom razvoja, kar posledično vodi do sprememb v možganski povezanosti. Disleksija je dedna, zato ima vsaj polovica dislektikov v družini še nekoga s to motnjo. Če ima eden od dvojčkov postavljeno diagnozo disleksije, potem obstaja med 55 in 70 odstotki možnosti, da jo ima tudi drugi dvojček. Vseeno pa je genetika disleksije

kompleksna ter vključuje širok nabor genov in okoljskih dejavnikov. Disleksijo zdravimo s pomočjo vedenjskih in izobraževalnih terapij, ki vključujejo različne vaje, npr. delitev besede v posamezne glasove in povezovanje glasov v določene črkovne vzorce. Nekateri znanstveniki se zanašajo na otrokovo sposobnost hitrega in avtomatskega poimenovanja stvari za postavitve diagnoze. Hitro, samodejno poimenovanje ter sposobnost prepoznavanja in uporabe različnih

prekomerne aktivnosti v možganskih celicah, lahko trajajo tudi do pet minut. Nekateri napadi se kažejo kot strmenje v prazno, pri drugih pa se oboleli sesede, prične se tresti in se ne zaveda dogajanja okoli sebe. Nabor simptomov in posnetkov EEG po napadu uporabljajo za razlikovanje med različnimi vrstami epilepsije ter določanje izvora napadov, ki so lahko posledica epilepsije ali pa jih sproža drugo zdravstveno stanje.

Epileptične napade razvrščamo

hkrati nastopi več vrst napadov.

Epilepsija vznikne iz različnih vzrokov, zato se smatra za spekter, in ne enolično motnjo. Med vzroke za razvoj epileptičnih napadov štejemo prezgodnji porod, poškodbe možganov in nepravilen razvoj na podlagi genetskih dejavnikov. Nekatere lastnosti epileptičnih bolnikov, kot so velikost glave, gibalne motnje in družinska anamneza, pričajo v prid vplivu genetike na razvoj motnje.

Napadi lahko spremljajo ali celo povzročajo umske in psihiatrične težave. V nekaterih primerih napadi zatirajo dendritično rast in s tem vplivajo na bolnikovo čustveno nestanovitnost ter zmanjšane učne sposobnosti.

Zdravljenje epilepsije je usmerjeno k obvladovanju napadov s pomočjo zdravil ali prehrane. Večini bolnikov pomaga že ena sama vrsta zdravila, nekaterim pa to ne zadostuje. Polovica ljudi z epilepsijo, predvsem tisti, ki trpijo za splošno obliko, lahko zmanjšajo število napadov s pomočjo ketogene diete. Slednja predpisuje hrano z visoko vsebnostjo maščob in nizkim vnosom ogljikovih hidratov, a razlog za njeno učinkovitost ostaja neznanka. Bolj resni primeri, kjer zdravila ne zadostujejo, imajo na voljo tudi operacijo, pri kateri se odstrani ali inaktivira tisti del možganov, kjer se sprožajo oz. začnejo epileptični napadi. V ekstremnih primerih, kjer ena stran možganov sproži epileptični napad na drugi strani, lahko operirajo in ločijo prečnik ali corpus callosum, velik snop možganske beline, ki povezuje obe polobli. S takšnim obvladovanjem epileptičnih napadov si lahko bolniki povrnejo normalno življenje. ■

Epilepsija vznikne iz različnih vzrokov, zato se smatra za spekter, in ne enolično motnjo.

glasov sta pogosto oškodovana pri ljudeh z disleksijo. Na podlagi omenjenih zmogljivosti se pri predšolskih otrocih lahko napove raven njihovih bralnih sposobnosti v prihodnosti. Raziskave predlagajo uporabo fonoloških in večstopenjskih jezikovnih terapij za čim večji napredek.

EPILEPSIJA

Če posameznik doživi dva ali več epileptičnih napadov, ki jih ne more pojasniti nobeno trenutno zdravstveno stanje, kot sta vročina ali nizka raven glukoze v krvi, mu bo postavljena diagnoza epilepsije, katere ime izhaja iz grške besede, ki pomeni »zajeti«, »napasti« ali »prijeti«. Približno en odstotek ameriških otrok in 1,8 odstotka odraslih je prejelo diagnozo omenjene možganske motnje. Epileptični napadi, ki se sprožijo zaradi

glede na območje aktivnosti v možganih. Generalizirani napadi prizadenejo obe možganski polobli. Vključujejo absence (nekdanje imenovane petit mal), ki se navzven kažejo kot silovito mežikanje ali strmenje v prazno, ter tonično-klonične napade (nekdanje grand mal), kjer se žrtev lahko zgrudi, tresejo jo mišični krči, včasih tudi zakriči in izgubi zavest. Žariščni ali parcialni napadi so omejeni na eno možgansko področje. Enostavni žariščni napad se lahko kaže s trzanjem in spremenjeno čutno zaznavo, kar lahko vsili nenavadne vonjave in okuse. Kompleksni žariščni napadi lahko žrtev tako zmedejo, da ni sposobna odgovarjati na vprašanja ali slediti navodilom. Obstajajo tudi sekundarni generalizirani napadi, ki se sprožijo v eni polobli in nato zajamejo večji del možganov. Pri ljudeh s hudo obliko epilepsije lahko

Duševne motnje

Kot velja za mnoga obolenja, tudi duševne motnje povzročajo različni dejavniki. Genetika pri tem igra pomembno vlogo, saj je veliko psihiatričnih stanj dedne narave. Kljub temu pa to ne pomeni, da bo posameznik zaradi sorodnikov z anksiozno motnjo, shizofrenijo, depresijo ali drugimi obolenji tudi sam trpel enako usodo. Obstaja mnogo okoljskih dejavnikov, kot so življenjske okoliščine, zdravstveno stanje in medosebni odnosi, ki pomembno vplivajo na psihološki razvoj. Okoljski dejavniki so lahko negativni, npr. smrt bližnjega, revščina, odvisnost ali izpostavljenost nasilju (v vojni), ali pa nas dejansko ščitijo. Med tako imenovane dejavnike trdoživosti spadajo: stabilen podporni sistem družine in prijateljev, učinkovite tehnike spoprijemanja, telesna aktivnost in sodelovanje pri različnih dejavnostih.

ANKSIOZNE MOTNJE IN POSTTRAUMATSKA STRESNA MOTNJA



Vsakdo se občasno spopada s tesnobo in zaskrbljenost je normalen, zdrav odziv na negotovost ali nevarnost. Nezdrava in neobvladljiva tesnoba pa je skupni imenovalec različnim duševnim motnjam, kot so posttravmatska stresna motnja (angl. *post-traumatic stress disorder* - PTSD), obsesivno-kompulzivna motnja (angl. *obsessive-compulsive disorder* - OCD) ter panični napadi. Tako imenovane anksiozne motnje so najbolj razširjene duševne motnje v ameriški družbi. Pogostejše se razvijejo pri ženskah, česar ne znamo povsem razložiti, a gotovo so za to vsaj delno krive biološke ter psihosocialne razlike med spoloma.

Zdravila za duševne motnje delujejo na podlagi sprememb v koncen-

traciji živčnih prenašalcev, ki prenašajo signale med možganskimi regijami. Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors* – SSRI) dvigujejo raven serotonina, ki ga pri večini duševnih motenj primanjkuje. **Benzodiazepini** (npr. diazepam) so bili nekdaj standardno zdravilo za anksioznost, saj dvigujejo raven zaviralnega živčnega prenašalca - gama-aminomaslene kisline (GABA). Slednji deluje kot »nevronska zavora« in niža aktivnost živčnih celic v predelih možganov, ki so pomembni za anksiozna stanja. Ker pa benzodiazepini lahko povzročijo odvisnost, niso več prva izbira za zdravljenje anksioznosti.

Obsesivno-kompulzivna motnja

OCD je razširjena kronična motnja, ki že v imenu razkriva svoje simptome: neobvladljive, ponavljajoče se misli (t. i. obsesije) in ponavljajoči se vzorci vedenja, ki spominjajo na rituale (t. i. kompulzije), njihov namen pa je preganjanje, lajšanje ali kompenziranje za obsesije. OCD je prisoten pri enem odstotku odraslih Američanov, ki diagnozo v povprečju prejmejo pri 19 letih. Obsesije se lahko precej razlikujejo med seboj; nekateri posamezniki verjamejo, da bodo zboleli zaradi stika z okuženimi predmeti, ali pa mislijo, da morajo biti vedno popolni. Proti takim mislim se borijo s kompulzivnimi vzorci vedenja, na primer s prekomernim umivanjem rok ali pa neprestanim iskanjem napak in težav (npr. če so doma pustili prižgane gospodinjske aparate). OCD se lahko kaže tudi v obliki bolezenskega kopičenja stvari, ki ga podžiga strah pred izgubo ali pozabo pomembnih podatkov, če bi se stvari znebili. Obsesivne misli hudo bremenijo ljudi z OCD in četudi kompulzivna dejanja nudijo olajšanje,

jim zato ne prinašajo večjega zadovoljstva.

Raziskave z dragimi napravami za slikanje možganov so nevroznanstvenikom omogočile določanje možganskih regij, ki sodelujejo pri obsesijah in kompulzijah. Ena od teh regij so bazalni gangliji, ki nam v povezavi z možgansko skorjo omogočajo sposobnost gibanja in razmišljanja, hkrati pa sodelujejo pri rutinskih vzorcih vedenja oz. navadah. Bazalni gangliji so vpleteni tudi v možganske poti nagrajevanja, dobro počutje ter učenje in spomin, vse omenjene procese pa poganjajo živčni prenašalci, kot so dopamin, serotonin in glutamat. Poti nagrajevanja so navadno oškodovane pri ljudeh z duševnimi motnjami in težavami z odvisnostjo.

Znanstveniki sumijo, da moten prenos signalov od bazalnih ganglijev do možganske skorje lahko vpliva na ritualne vzorce vedenja. Raziskave, ki so preučevale ponavljajoče se vedenje pri miših, so odkrile električno aktivnost z začetkom in koncem v živčnih celicah, ki povezujejo omejeni možganski regiji. Če bi te tokokroge lahko spremenili ali »povozili«, bi morda razbili vzorce obsesivno-kompulzivnega vedenja pri ljudeh z OCD.

Okoli 70 odstotkom ljudi z OCD zdravila vsaj delno pomagajo, predvsem SSRI, ampak morajo prejemati večje doze kot ljudje z depresijo. Če SSRI ne pomagajo pri obvladovanju motnje, je potrebno poseči po drugih zdravilih, kot so triciklični antidepresivi klomipramin in nevroleptiki oz. antipsihotiki, od katerih imajo vsi resne stranske učinke. **Kognitivno-vedenjska terapija** tudi lahko pomaga pri zdravljenju. Globoka možganska stimulacija (angl. *deep brain stimulation* - DBS) je terapevtski pristop, ki se uporablja za zdravljenje posameznikov z OCD,

neodzivnih na standardne metode zdravljenja z zdravili ali vedenjskimi terapijami. DBS so prvič uporabili pred 30 leti za zdravljenje gibalnih motenj, npr. Parkinsonove bolezni, zdaj pa jo preiskujejo za dodatno uporabnost. Pri tej metodi v določene predele možganov vstavijo elektrode, ki oddajajo visokofrekvenčne električne pulze za ponovno vzpostavitev normalnega proženja živčnih celic. Znanstveniki raziskujejo možnosti uporabe DBS v bazalnih ganglijah in drugih predelih možganov za lajšanje simptomov OCD.

Panična motnja

Panična motnja je vrsta anksiozne motnje, za katero so značilni nenadni in nepričakovani napadi intenzivnega, nerazumljivega strahu, ki jih spremljajo zastrašujoči telesni simptomi: oteženo dihanje, razbijajoče srce, potenje in vrtoglavica. Motnja je celo bolj pogosta od OCD, saj prizadene 2,7 odstotka odraslih Američanov in podoben delež najstnikov. Panični napadi navadno trajajo nekaj minut, včasih pa tudi dlje. Ker se jih ne da predvideti, se ljudje bojijo, da jih bodo doživeli v javnosti ali med vožnjo, kar še poglobi njihovo tesnobo. Vsaj polovica ljudi s panično motnjo se sooča tudi z motnjami razpoloženja, kot sta depresija ali bipolarna motnja, in drugimi duševnimi motnjami, kot so OCD, fobije in shizofrenija. Panično motnjo zdravimo s psihoterapijo in zdravili ali kombinacijo obojega. Navadno se uporablja selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina, v izrednih primerih pa tudi benzodiazepine.

Posttravmatska stresna motnja



PTSD ima za razliko od ostalih psiholoških motenj točno

določen vzrok: grozljiv, travmatičen dogodek, kot so vojna, naravne nesreče, teroristični napad, huda nesreča ter psihološko ali spolno nadlegovanje v otroški ali odrasli dobi. PTSD se lahko razvije kmalu po travmatičnem dogodku, včasih pa traja mesece ali leta, da se simptomi zares izrazijo. Ponavadi so tako resni, da vplivajo na medosebne odnose, razmerja in delo. Nekateri ljudje za motnjo trpijo več let, preganjajo jih podobe iz preteklosti in nočne more, vsiljujejo se jim spomini na dogodek, so ves čas vznemirjeni in v stanju pripravljenosti (t. i. prekomerna vzdramljenost). S tem se spopadajo tako, da se izogibajo okoliščin, ki bi lahko sprožile omenjene odzive, vseeno pa lahko doživljajo izgubo spomina, občutke krivde in pomanjkanje zanimanja za vsakodnevne aktivnosti. Trenutno je najbolj učinkovita vrsta zdravljenja za PTSD kognitivno-vedenjska terapija. Nevroznanstveniki so pri ljudeh s PTSD zabeležili fiziološke spremembe. Te vključujejo povišan srčni utrip ter večjo električno prevodnost kože in občutljivost obraza ob spremljanju zvočnih ali videoposnetkov, ki vsebujejo travmatične zvoke ali prizore, npr. streljanje ali druge vrste nasilja. Že sam spomin na izvorni travmatični dogodek lahko izzove omenjene simptome. Še eden od značilnih znakov PTSD je rahel spanec s pogostejšimi fazami spanja REM, kar sčasoma lahko vodi v kritično pomanjkanje spanja. Pri ljudeh s PTSD je telesni odziv na stres na najvišji stopnji in tako prihaja do sprememb v ravni hormonov, kot sta kortizol in noradrenalin, ki dajeta gorivo odzivu »boj ali beg« - odgovoru telesa na nevarnost in strah. Zdravljenje motnje poteka tudi s pomočjo zaviralcev učinkov noradrenalina, ki

jih najdemo v zdravilih za previsok krvni pritisk (prazosin) in učinkovinah, ki preprečujejo njegovo vezavo na beta-adrenergične receptorje (propranolol). Znanstveniki so zabeležili tudi nizke vrednosti nekaterih živčnih prenašalcev, med drugim serotonina, zato se za zdravljenje PTSD prav tako uporabljajo SSRI. Tudi živčni prenašalec neuropeptid Y naj bi nudil delno

dovane pri ljudeh s PTSD, spodbujajo razvoj novih zdravil s ciljnim učinkom na živčne funkcije teh predelov. Med ta zdravila spadajo kanabinoidi, glutamat in oksitocin (t. i. hormon ljubezni ali hormon sreče, ki se tako pri moških kot pri ženskah sprošča ob orgazmu ter pri materah med porodom in dojenjem).

Slikovne tehnike razkrivajo nevrobiološke podstat posttravmatske stresne motnje, vključno s spremembami v zgradbi možganov.

zaščito pred razvojem PTSD.

Slikovne tehnike razkrivajo nevrobiološke podstat PTSD, vključno s spremembami v zgradbi možganov. Veliko ljudi s to motnjo ima manjši hipokampus (ključni del možganov za učenje in spomin) ter manjšo površino prefrontalne skorje (nadzorno središče za razmišljanje, čustva in vedenje). V nasprotju s tem pa je čustveno središče možganov (amigdala) pretirano aktivno v odzivanju na dražljaje pri ljudeh s PTSD.

Genetika verjetno igra vlogo pri dovzetnosti za razvoj motnje, vendar rezultati raziskav še niso dovolj jasni, da bi lahko sklepali o velikosti učinka ali točno določenih genih. Bolj gotovo lahko trdimo, da isti geni vplivajo na tveganje za razvoj PTSD ter depresivno, anksiozno in panično motnjo, kar bi lahko pomenilo, da si omenjena psihološka stanja delijo biološko podlago. Raziskave slikanja možganov, ki preiskujejo možganske predele, oško-

MOTNJE RAZPOLOŽENJA



Razpoloženje je širok pojem, ki opisuje posameznikovo splošno stanje uma. Lahko je ugotoviti, kdo je dobre in kdo slabše volje. Razpoloženja se pogosto menjajo na podlagi čustvenih stanj, kar je v določenih okoliščinah povsem normalno. Motnje razpoloženja pa so spremembe, ki sčasoma postanejo dolgotrajne in neodvisne od okoliščin. Najbolj pogosti motnji razpoloženja sta velika depresivna in bipolarna motnja. V zadnjih letih so nevroznanstveniki občutno napredovali pri povezovanju genetskih in drugih bioloških vzrokov za motnje razpoloženja ter ostale kognitivne motnje, kot je shizofrenija. Njihova odkritja lahko izboljšajo zdravljenja za ljudi s takšnimi in podobnimi motnjami.

Velika depresivna motnja

Diagnoza velike depresivne motnje se postavlja na podlagi nabora

meril (od katerih mora oseba izpolnjevati vsaj štiri), ki vztrajajo vsaj dva tedna. Ta merila vključujejo občutke praznine in žalosti, razdražljivost, težave s spanjem in spremembe v apetitu ali teži. Tako anksioznost kot velika depresivna motnja sta razširjeni duševni motnji, ki pomembno vplivata na raven invalidnosti in smrti po celem svetu. Depresijo navadno spremljajo tudi druge bolezni. Poznamo veliko telesnih in duševnih stanj (npr. sladkorna bolezen, rak, bolezni srca in odvisnost), ki se pojavljajo pri ljudeh z depresivno motnjo, kar še poslabša simptome bolezni. Skoraj sedem odstotkov odraslih Američanov, kar znese okoli 16 milijonov ljudi, je v letu 2017 prestalo vsaj eno hudo depresivno epizodo, od česar so 7 od 10 ljudi predstavljale ženske. Tega neravnovesja spolov še ne znamo pojasniti, zato ga znanstveniki intenzivno raziskujejo.

Depresijo povzroča mešanica različnih dejavnikov: genetika, biološki dejavniki tveganj, okoljski sprožilci in psihološki vplivi. Pri veliko ljudeh depresija nastopi kot odgovor na stres zaradi težkih življenjskih preizkušenj ali hujših zdravstvenih izzivov, kot sta rak ali kronična bolečina. V možganih depresivne osebe pride do motenega delovanja hipotalamusa. Slednji izloča hormone, ki s posredovanjem hipofize sporočijo skorji nadledvične žleze, naj proizvede še več hormona stresa, tj. kortizola. Spremeni se lahko tudi delovanje monoaminergičnih nevrotansmičerskih sistemov, vključno z dopaminskim in serotoninim. Nekateri bolniki z depresijo, predvsem tisti, ki so v tem stanju zaradi stresnega dogodka, okoliščin ali kratkotrajne bolezni, se dobro odzovejo na zdravljenje in njihovi simptomi sčasoma izzvenijo. V velikem številu primerov pa se depresija sprevrže v kronično bolezen.

Kot smo videli že pri bolnikih s PTSD, imajo tudi ljudje z depresijo po navadi manjši površini hipokampus in prefrontalne skorje. Obe področji sodelujeta pri obvladovanju stresa, pretirano stresni odzivi pa ju lahko poškodujejo. Ko so raziskovalci ljudem z depresijo pokazali slike z negativnim čustvenim nabojem, so opazili aktivnost v tistih delih možganske skorje, ki so povezani z limbičnim sistemom. Četudi je izbruh aktivnosti v možganih hitro zamrl, so posamezniki s takšnim odzivom imeli več možnosti za hujšo obliko depresivnega stanja 18 mesecev pozneje. Takšne metode slikanja možganov lahko pomagajo pri napovedovanju tistih posameznikov, ki so najbolj ogroženi za ponoven nastop bolezni.

Prepoznavanje bioloških značilnosti depresije lahko pomaga pri razvoju posamezniku prilagojene terapije. Trenutno zdravljenje z antidepresivi povečuje ravni noradrenalina, serotonina in dopamina v sinapsah živčnih celic. Med najbolj predpisanimi zdravili so SSRI, ki zavirajo ponovni privzem serotonina, zato se jih predpisuje tudi za druge psihološke motnje. Te molekule preoblikujejo sinapse, njihov učinek pa je zaznaven po nekaj tednih. Kognitivno-vedenjska terapija, ki se večinoma izvaja v kombinaciji z zdravili, je tudi učinkovita vrsta zdravljenja za depresijo. Njen cilj je sprememba vzorcev razmišljanja ter preusmerjanje negativnih in nekoristnih misli. Zdravljenje depresije predstavlja velik izziv, saj zdravila na nikogar ne učinkujejo enako. Včasih je treba zdravljenje prilagoditi dvakrat ali trikrat, preden se najde način, ki je najbolj učinkovit.

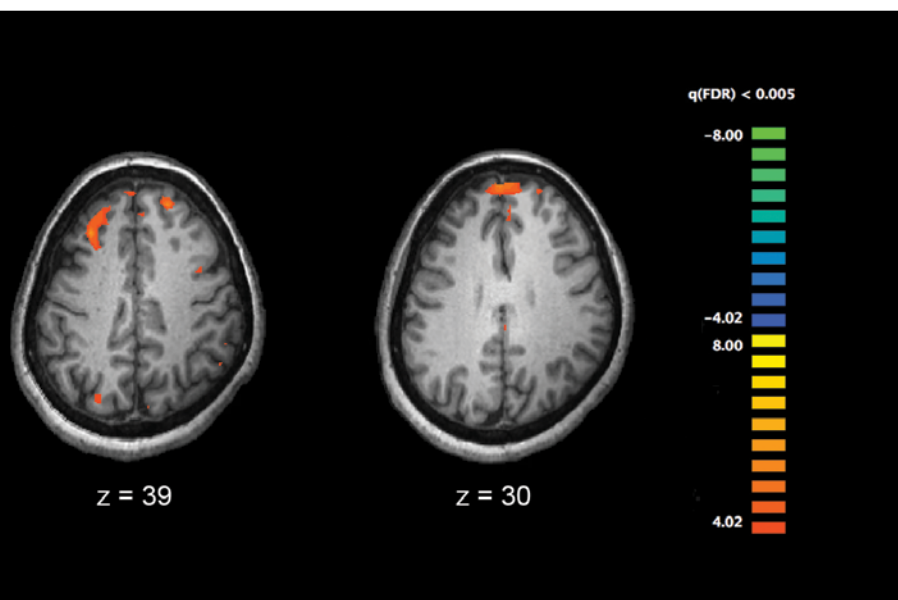
Na žalost pa za nekatere bolnike ne deluje nobena vrsta zdravljenja, niti zdravila niti psihoterapija. Raziskovalci

iščejo nove pristope k zdravljenju depresije, eden med njimi je globoka možganska stimulacija (DBS). Nekatere raziskave razkrivajo, da je DBS učinkovita metoda za lajšanje intenzivnih depresivnih epizod, pri katerih ne pomaga nobena druga vrsta zdravljenja.

Bipolarna motnja

Kot večina imate tudi vi najbrž slabe in dobre dni; dni, ko gre vse kot maslu, in dni, ko se cel svet zaroti proti vam. Ljudje z bipolarno motnjo (nekdanje imenovana manično-depresivna motnja) pa občutijo izjemno močne spremembe razpoloženja. Njihovo razpoloženje niha med skrajnimi vzponi in padci, vsako obdobje pa lahko traja od nekaj ur do nekaj mesecev. Manične epizode ali obdobje vzponov vključuje neskončno zalogo energije, podivjane misli in nespečnost, velikokrat pa se temu priključijo še uživanje prepovedanih substanc ter škodljivi vzorci vedenja, npr. nezaščiten spolni odnos ali druge vrste nevarnega početja. Med depresivnimi epizodami ali obdobji padcev so ljudje z bipolarno motnjo zelo žalostni in brezupni, zaskrbljeni ter samomorilni. Nekateri bipolarni posamezniki so hipomanični, kar se kaže v povečani produktivnosti, dobrem počutju in funkcionirajo bolje od običajnega. Na zunaj so spremembe morda manj očitne in jih opazijo le bližnji, a vseeno lahko napovedujejo razvoj bolj intenzivnega obdobja manije.

Diagnozo bipolarne motnje je težko postaviti. Ne obstajajo posebne metode testiranja, zdravniki pa jo od drugih motenj, ko so depresija, psihoze in shizofrenija, lahko ločijo le na podlagi prgišča simptomov. Znanstveniki sicer ne vedo, kaj povzroča bipolarno motnjo, pri velikem številu



Kim et al. PLoS One, 2010.

Možganske slike razkrivajo drugačno delovanje možganov posameznikov s shizofrenijo. Na zgornji sliki so oranžno obarvana tista področja, ki so manj aktivna pri ljudeh s shizofrenijo v primerjavi z zdravimi osebami.

bolnikov pa najdemo razpoloženske motnje ali psihoze v družinski anamnezi. Ljudje z depresijo imajo večje tveganje za razvoj bipolarni motnje, če ima kateri od sorodnikov diagnozo bipolarni motnje, shizofrenije ali motnje avtističnega spektra. Raziskave, ki analizirajo genome tisočih ljudi z bipolarno motnjo in podobnimi stanji, so odkrile genetske spremembe, ki igrajo pomembno vlogo, a potrebne bodo bolj podrobne analize, da bi lahko razumeli, zakaj dotične napake v DNK ovirajo pravilno delovanje možganov.

Bipolarno motnjo je izredno težko zdraviti. Psihatri navadno predpisujejo ločena zdravila za ukrotitev vzponov in za stabilizacijo padcev. Za manične epizode predpisujejo antiepileptike, litij in atipične antipsihotike, za depresivne epizode pa antidepresive in kognitivno-vedenjsko terapijo. Večina zdravil povzroča močne stranske učinke in tretjina

posameznikov z bipolarno motnjo se sploh ne odziva na zdravljenje, kar zanje in za njihove bližnje predstavlja hudo stisko.

MOTNJE KOGNICIJE

Shizofrenija



Shizofrenija je vseživljenjska duševna motnja, ki resno ovira miselne procese, čustvovanje in vedenje. Ljudje s shizofrenijo izgledajo odrezani od resničnega življenja. Doživljajo tako »pozitivne« simptome, kot so halucinacije, zablode in zmedene misli, kot tudi »negativne« simptome, npr. nezmožnost izkustva užitka in drastično pomanjkanje motivacije. Psihološke motnje se navadno izrazijo ob končnem dozorevanju možganov v poznih najstniških in zgodnjih dvajsetih letih; tudi shizofrenija se ponavadi razvije med 15. in 25. letom starosti. Ta časovni okvir sovпада z razvojem prefrontalne

možganske skorje.

Četudi ne poznamo zdravila za shizofrenijo in veliko simptomov vztraja tudi po zdravljenju, lahko nekateri bolniki vseeno sledijo svojim osebnim in poslovnim ciljem s pomočjo zdravil, vedenjske terapije ali kombinacije obojega. Klorpromazin, prvi v vrsti antipsihotikov, so razvili v 50. letih prejšnjega stoletja za namene anestezije med operacijo, kmalu pa so odkrili njegovo pomiritevno vrednost pri bolnikih z duševnimi motnjami, vključno s shizofrenijo. Od takrat so razvili še več kot 20 različnih antipsihotikov. Mehanizem večine takšnih zdravil deluje na podlagi zaviranja dopaminergičnega odziva, ki naj bi podžigal »pozitivne« simptome shizofrenije. Omenjena zdravila lahko povzročajo tresenje (ali tremor) in druge gibalne stranske učinke, ki spominjajo na Parkinsonovo bolezen, kjer gre za nizko aktivnost dopaminergične poti. Najnovejša zdravila zavirajo tudi aktivnost serotonina, kar naj bi pomagalo pri obvladovanju »negativnih« simptomov shizofrenije. Znanstveniki zaradi raziskav z dvojčki in z razširjenimi družinskimi krogi s pogostimi primeri shizofrenije že leta vedo, da je ta motnja v veliki meri dedna. Nedavno pa so s pomočjo naprednih orodij za preiskovanje ogromne količine podatkov DNK določili več kot sto pogostih in vsaj enajst redkih genetskih napak pri ljudeh s shizofrenijo. Trenutne raziskave se osredotočajo na raziskovanje teh genov, ki vplivajo na celično rast ter na razvoj, učenje in spomin. Dokazan vpliv omenjenih genov na razvoj shizofrenije bi predstavljal novo tarčo za prihodnja zdravila. ■

Odvisnost

Zloraba drog je pogosta tema novic, predvsem zaradi pre-pogostega predpisovanja in posledične zlorabe opioidov. Vse prevečkrat ta zloraba vodi do predoziranja in celo v smrt. V obdobju šestih dni v avgustu 2017 so v mestu Cincinnati v Ohio poročali o 174 primerih predoziranja, ki so jih obravnavali na urgenci. Mesto je posledično tožilo farmacevtsko industrijo, skupaj z okraji v Zahodni Virginiji, Kaliforniji in v New Yorku. Odvisnost prizadene ljudi po celem svetu, pogosto z grozljivimi posledicami. Ameriški nacionalni inštitut za boj proti drogam (angl. *The National Institute on Drug Abuse* – NIDA) ocenjuje, da Združene države Amerike porabijo 700 milijard dolarjev letno za stroške, povezane z odvisnostjo, kot so različna zdravljenja, zločini in izguba delovne sile.

Odvisnost je kronična možganska motnja, ki na podlagi telesne in psihološke odvisnosti vpliva na celotno telo. Namerna in redna uporaba substanc, kot so opioidi, alkohol, tobak in ostale droge, se sprevrže v odvisnost, ko oseba ne more več nadzorovati uporabe teh substanc, kljub zavedanju o negativnih posledicah (izguba nadzora ter škodovanje sebi in drugim). Eden od dejavnikov, ki podžigajo odvisnost, je toleranca – ko se človeško telo navadi določene droge, za doseganje enakega učinka potrebuje večjo dozo kot prej. Še ena značilnost odvisnosti so znaki odtegnitve, ko pomanjkanje določene učinkovine povzroča neprijetne ali celo smrtno nevarne telesne odzive. Ti se gibljejo med zmernim glavobolom in bolečino v mišicah ter hudo tresavico in epileptičnimi napadi.

Kombinacija pozitivnih (občutki ugodja) in negativnih (izogib odtegnitvi) dejavnikov pripomore k

razvoju odvisnosti. Določeni sprožilci, kot so druženje na mestih z veliko droge in alkohola ali druženje z uživalci le-teh, tudi odpirajo pot v odvisnost. Pomembno pa je zavedanje, da uživanje drog ne vodi vedno v odvisnost. Ta motnja je zelo kompleksna in raziskovalci skušajo ugotoviti, kako različni vplivi sodelujejo med seboj.

Skoraj vse znane droge ustvarjajo občutke ugodja z aktivacijo določenega možganskega omrežja, povezanega z učinkom nagrade, ki je povečini v domeni živčnega prenašalca dopamina. To možgansko področje se imenuje limbični sistem in spodbuja zdrave vzorce vedenja, kot sta prehranjevanje in druženje, aktivira pa ga tudi zloraba drog. Limbični sistem ljudem pomaga doživljati čustva, kar pojasnjuje vpliv večine drog na razpoloženje. Poleg tega možganski sistem nagrajevanja oblikuje navade in naučene vzorce vedenja. Ko nagrada (npr. okusna hrana ali močna droga) sproži občutek ugodja, začnemo ponavljati dejanja, ki so vodila do nagrade.

Oponašalci in sleparji



Droge so sleparji, ki se prikradejo v naš živčni sistem z oponašanjem sporočil naravnih živčnih prenašalcev v možganskem omrežju. Nekatere droge torej oponašajo naravne živčne prenašalce, druge zavirajo njihovo delovanje, tretje pa spreminjajo načine sproščanja ali inaktivacije živčnih prenašalcev. V vsakem primeru pa odvisnost spreminja poti nagrajevanja v možganih, skupaj z drugimi območji, ki so vpletena v razsodno razmišljanje in sprejemanje odločitev, kar pripomore k simptomom in vzorcem vedenja odvisnosti.

Kdo je bolj dovzeten za razvoj

odvisnosti? Jasnega odgovora na to še nimamo, vemo pa, pri kom se pojavlja večje tveganje. Kot pri večini zdravstvenih stanj, na ranljivost za razvoj odvisnosti vplivajo notranji dejavniki, npr. določeni geni, ter zunanji dejav-

ki vplivata na razvoj odvisnosti, sta spol in starost. Ženske in moški imajo drugačno stopnjo tveganja, razlikuje pa se tudi njihov odziv na zdravljenje. Družbeno okolje ima v otroštvu in najstniški dobi pomemben vpliv na razvoj

Veliko se moramo naučiti o vzrokih za razvoj odvisnosti, ampak znanstveniki so že odkrili nekaj genetskih povezav med različnimi vrstami odvisnosti.

niki tveganja, kot sta stres in človekovo družbeno okolje. Slednje pogosto vpliva na razvoj odvisnosti in se hkrati oblikuje na podlagi odvisnosti, kar ustvarja začaran krog, ki ga je težko zapustiti.

Raziskave z dvojčki in drugimi krvnimi sorodniki, z in brez odvisnosti, so zaključile, da za 50 odstotkov odvisnosti lahko krivimo genetiko. Veliko se moramo naučiti o vzrokih za razvoj odvisnosti, ampak znanstveniki so že odkrili nekaj genetskih povezav med različnimi vrstami odvisnosti, vključujoč prepovedane droge, npr. marihuano, in dovoljene droge, kot so alkohol, tobak in celo kofein. V splošnem gene, povezane z razvojem odvisnosti, lahko razdelimo v eno od dveh kategorij. Nekateri geni vplivajo na odziv možganskega omrežja na droge, drugi pa vplivajo na presnovo drog v telesu, od česar je odvisno, kako hitro droge vstopijo v telo in ga nato zapustijo. Druga biološka dejavnika,

odvisnosti, v odrasli dobi pa v ospredje stopi dedni vpliv.

OPIOIDI

Že v prazgodovinski dobi so ljudje uživali **opioide**, ko so opij (morfij) pridobivali iz soka makovih cvetov. Heroin je opioid, ki ga (protizakonito) pridobivajo iz posušenega morfija, ki mu dodajo kemikalije, nato pa ga segrevajo, dokler ne izpari in postane prah. Ko se vbrizga v žilo, možgane doseže v 15 ali 20 sekundah. Tam se hitro pretvori nazaj v morfij in se veže na opioidne receptorje, kar prebudi sistem nagrajevanja ter sinapse preplavi z dopaminom in povzroči občutke ugodja. Posledica tega je kratkotrajna, a silna evforija, ki ji sledi nekajurna epizoda sproščenosti in zadovoljstva.

Opioidi se med seboj razlikujejo v moči, strupenosti, varnosti in času aktivacije. Zakaj pa naši možgani sploh imajo receptorje za opioide?

Hipofiza proizvaja naravno vrsto opioidov, ki jim rečemo endorfini, in z njihovo pomočjo nadzorujemo motivacijo, čustva, količino zaužite hrane in odziv na bolečino. V laboratorijih pridobivajo sintetične opioide, kar vključuje tako heroin kot protibolečinske tablete, med njimi kodein, oksikodon (oksikontin) in fentanil. Slednji je veliko močnejši od ostalih, zato naj bi ga predpisovali le ob izrednih bolečinskih stanjih. Žal pa se protizakonito proizvedene inačice razpečujejo na črnem trgu, kar je sila nevarno. Opioidi imajo pomembno vlogo v zdravstvu, saj pomagajo pri blaženju kašlja, zavirajo diarejo in lajšajo bolečino, ampak pretirana uporaba lahko vodi do prekinitve dihanja, kar je glavni vzrok smrti pri predoziranju.

V zadnjih dveh desetletjih se je število smrti zaradi predoziranja z opiodi (predpisanimi in heroinom) počelverilo. Skoraj 100 Američanov iz različnih socialnih ozadij vsakodnevno umre zaradi predoziranja. Kot že omenjeno, se je epidemija odvisnosti od opioidov začela zaradi njihovega vse večjega predpisovanja sredi 80. let prejšnjega stoletja za zdravljenje kroničnih bolečin. 80 odstotkov odvisnikov od heroina pravi, da se je njihova pot do odvisnosti začela s protibolečinskimi zdravili na recept; ko so postali odvisni, pa so ugotovili, da je heroin cenejši in bolj dostopen od zdravil na recept. Heroinu žal velikokrat primešajo še druge nevarne substance, med drugim visoke vrednosti fentanila, ki je lahko v trenutku smrtonosen. K epidemiji je pripomoglo tudi zdravilo iz leta 1995 s podaljšanim učinkom – oksikontin. Znanstveniki verjamejo, da je tako pri zakonitih kot protizakonitih uživalcih opioidov odvisnost, in ne zloraba,

kriva za širjenje epidemije predoziranja.

Zdravljenje



Najbolj učinkovita vrsta zdravljenja za predoziranje z opiodi je pristop s protistrupi, kjer s sintetičnimi zdravili blokirajo opioide receptore. T. i. protistrup je pravzaprav nalokson, ki se veže na opioide receptore brez biološkega učinka in tako prepreči vezavo opioidov. Če se odmeri dovolj hitro, lahko ustavi učinek predoziranja s heroinom ali predpisanimi protibolečinskimi tabletami. Nalokson se lahko uporablja tudi preventivno, da ljudem, ki imajo voljo za odvajanje, pomaga omejiti željo po drogi. Zdravniki včasih nalokson predpišejo družinskim članom hudih odvisnikov, da jim pomagajo, če bi se le-ti predozirali, prav tako ga uporabljajo reševalci, če naletijo na primer predoziranje.

Zdravila za zdravljenje predoziranja sicer rešujejo življenja, vseeno pa potrebujemo druge pristope za boj z odvisnostjo od opioidov, da lahko preprečimo nove krize zaradi omenjenih substanc, ki sprožajo odvisnost. Obstajata še dve vrsti zdravil, metadon in buprenorfin, ki stimulirata opioide receptore, ampak je njun učinek ekstaze omejen. Poleg tega lahko omejita odtegnitvene simptome pri odvajanju od drugih opioidov, saj so njuni odtegnitveni simptomi blažje narave. Raziškovalci so odkrili, da takšne odvajalne terapije lahko odvisnika odvrnejo od nadaljnjega lova na heroin ali druge droge. Buprenorfin je bolj varen kot metadon, saj ima blažji učinek in ga lahko tudi predpiše zdravnik. Psihosocialni pristopi, vključno s kognitivno-vedenjsko terapijo in vedenjskimi spremembami s pomočjo pozitivnega

ojačevanja, se lahko kombinirajo z zdravili za zdravljenje odvisnosti od opioidov.

NIKOTIN

Nikotin je učinkovina v tobaku, ki povzroča odvisnost. Od prižiga cigarete potrebuje 10 sekund, da doseže možgane (kot vsaka druga učinkovina, ki se lahko kadi). Tam se veže na beljakovine na živčnih celicah, imenovane nikotinski acetilholinski receptorji, kar sprosti večje število živčnih prenašalcev. Vpliva tudi na sprostitvev živčnih prenašalcev izven možganov, npr. adrenalin – stimulant, ki dvigne krvni pritisk in pospeši utrip. V možganih se sproži občutek ugodja in energičnosti (zaradi sproščanja dopamina), čemur sledi umirjenost ter ostrina pozornosti in spomina. Slednje je spodbudilo raziskave o uporabi nikotinu podobnih učinkovin, brez zasvajajočega učinka, pri zdravljenju kognitivnih motenj, kot so shizofrenija, ADHD in Alzheimerjeva bolezen.

Kajenje tobaka je vodilni vzrok smrti v ZDA, ki bi jih lahko preprečili, in pripomore k 90 odstotkom smrti zaradi pljučnega raka, 60 odstotkom smrti zaradi drugih bolezni pljuč in 30 odstotkom smrti zaradi bolezni srca. Četudi so tveganja, povezana s tobakom, vsem poznana, okoli 20 odstotkov Američanov še vedno kadi. Nikotin sam po sebi ne povzroča raka, izmed tisoč kemikalij v tobaku pa jih je vsaj 70 dokazano rakotvornih (karcinogenih). Vseeno nikotin predstavlja dejavnik tveganja za razvoj drugih nevarnih posledic kajenja, kot so bolezni srca in možganska kap. Kot pri večini zasvajajočih učinkovin, tudi za nikotin razvijemo toleranco, kar pomeni, da potrebujemo večjo in večjo dozo za podoben učinek. Nikotin aktivira pot nagrajevanja, zaradi česar se sprošča

dopamin, ki vzbuja občutek ugodja in vpliva na motivacijo; vse to ustvarja potrebo po pogostejši uporabi.

Zdravljenje



Nikotin je tako zasvajajoč, da kljub trudu le redki prenehajo s kajenjem. Motiviranim posameznikom pa včasih predpišejo terapijo z zdravili, t. i. farmakoterapijo. Nikotin v obliki žvečilk, obližev, pastil, pršil za nos ali inhalatorjev lahko pripomore k zmanjšanju kajenja ali zvečenja tobaka. Vsi omenjeni nikotinski nadomestki vsebujejo manj nikotina kot tobak, hkrati pa uporabnik ni več izpostavljen cigaretnemu dimu in smrtonosnim kemikalijam, kar lahko olajša odtegnitvene simptome. Buprenorfin, ki se uporablja za zdravljenje odvisnosti od opioidov, je lahko koristen tudi za kadilce na odvajanju, saj simulira učinke nikotina na dopamin.

Eno novejših zdravil za zdravljenje odvisnosti od nikotina je vareniklin, ki ga je ameriška Uprava za hrano in zdravila v ZDA (angl. *U.S. Food and Drug Administration* - FDA) leta 2006 odobrila za uporabo v terapevtske namene pri odvajanju od kajenja. Vareniklin je nikotinski oponašalec in se veže na posebno vrsto nikotinskih acetilholinskih receptorjev – tiste, ki naj bi bili odgovorni za prenos zasvajajočih vrednosti nikotina. Zdravniki verjamejo, da je vareniklin najboljša izbira za odvajanje od nikotina, najbolj pa je učinkovit v kombinaciji s psihološkimi posveti ali vedenjsko terapijo. Kadilci imajo dvakrat več možnosti za prenehanje s kajenjem, če jim to svetuje zdravnik. Uporabna so tudi motivacijska orodja, npr. telefonska linija za pomoč pri odvajanju od kajenja, spletne strani in družbena omrežja, ki promovirajo življenje brez tobaka.

ALKOHOL

Čeprav je alkohol tako kot tobak zakonit, je lahko izredno zasvajajoč. Zloraba alkohola in odvisnost od alkohola sta resni in dragi bremeni na grbi zdravstvenega sistema. Poleg sekundarnih vplivov alkohola na vedenje, ki se kažejo v vožnji pod vplivom alkohola, spolnih zlorabah in nasilju v družinah, ne pozabimo na primarni kronični zdravstveni problem, povezan z odvisnostjo od alkohola: ciroza jeter, za katero je značilno brazgotinsko preoblikovanje jeter. Letni strošek zaradi zlorabe in odvisnosti od alkohola v ZDA znaša okoli 250 milijard dolarjev.

Etanol, zasvajajoča učinkovina v alkoholnih pijačah, ima zapleten vpliv na naša telesa. Je topljiv v vodi, zato zlahka preide v krvni obtok, kjer hitro pripotuje do možganov. Že pijača ali dve sta dovolj, da začutimo stimulativne učinke. Ko pa se njegova vrednost v krvi poveča, lahko deluje kot pomirjevalo, kar se kaže v vinjenosti, zaspanosti in celo kratkoročni izgubi spomina.

Etanol se veže na receptorje GABA, ki imajo v možganih vlogo zaviralcev. S tem etanol blaži občutke tesnobe, oslabi mišice in upočasni reakcijski čas. Etanol tudi blokira glutamatske receptorje N-metil-D-aspartat (NMDA), ki vplivajo na razpoloženje in spomin, kar je očitno pri ljudeh v vinjenem stanju.

Etanol lahko tudi stimulira možgansko omrežje, povezano z lajšanjem bolečine, ki ga poganjajo telesu lastne opioidne molekule. To delno razloži učinek ugodja, ki ga etanol sproži pri večini ljudi. Ker zavira sproščanje antidiuretičnega hormona iz hipofize (ki v ledvicah zmanjša izločanje vode), lahko na račun obilnejšega uriniranja prispeva tudi k dehidraciji.

Pitje prekomernih količin alkohola

v kratkem obdobju upočasni srčni utrip in otežuje dihanje, kar je glavni vzrok smrti pri zastrupitvi z alkoholom.

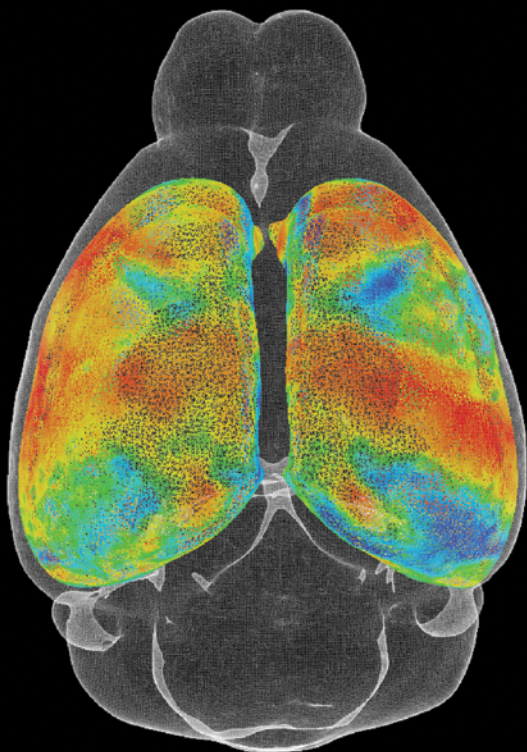
Kronično uživanje etanola lahko preoblikuje možgane. Ljudje z motnjo zaradi zlorabe alkohola (nekdaj imenovana alkoholizem) lahko trpijo za negotovim korakom, tresavico in nerazločnim govorom. Vsi omenjeni znaki so posledica poškodb na malih možganih, možganski regiji, odgovorni za gibanje in ravnotežje. Ljudje s to motnjo lahko utrpijo izgubo spomina zaradi propadanja živčnih celic v predelih možganov za učenje in spomin.

Kdaj se pitje alkohola sprevrže v odvisnost? Vladne raziskave kažejo, da je skoraj 9 od 10 Američanov vsaj enkrat v življenju pilo alkohol, okoli 15 milijonov pa naj bi jih trpelo za motnjo zlorabe alkohola, ki lahko postane odvisnost. Kot velja za vse odvisnosti, naj bi vsaj polovico tveganja za razvoj odvisnosti od alkohola nosila genetika. Ker pa ne postane odvisen vsak, ki pije alkohol, je jasno, da tako dedni kot okoljski dejavniki vplivajo na razvoj alkoholizma. Trenutno ne poznamo nobenega točno določenega dejavnika ali kombinacije dejavnikov, ki bi lahko predvideli stopnjo tveganja za razvoj motnje zlorabe alkohola, vendar pa obstaja večje tveganje za tiste s starši ali starimi starši, ki so bili odvisni od alkohola. Zato nevroznanstveniki ločeno obravnavajo dedne in okoljske dejavnike skozi poskuse za razumevanje vzorcev vedenja pri popivanju in poskuse za razumevanje splošnih težav z motivacijo. Znanstveniki za takšne raziskave pogosto uporabljajo živalske modele.

Zdravljenje



Večina ljudi z motnjo zlorabe alkohola si lahko pomaga z



Wheeler et al. Journal of Neuroscience 2013.

Raziskave kažejo, da možgani odvisnikov od drog izgledajo drugače od tistih, ki drog ne uživajo. Zgornja slika MRI prikazuje stanjšano možgansko skorjo, ki je povezana s kompleksnejšimi umskimi sposobnostmi, pri laboratorijski miši po stiku s kokainom. Raziskovalci so odkrili, da so bile spremembe v obliki in prostornini možganov najbolj očitne, ko so miši izpostavili kokainu v obdobju odrasčanja. Iz tega lahko sklepamo, da zloraba drog pomembno vpliva na razvoj možganov.

zdravljenjem, preden se njihovo stanje sprevrže v odvisnost. Zdravljenje vključuje vedenjsko terapijo, ki se lahko izvaja v obliki osebne svetovanja, skupinske terapije ali podpornih skupin. Nekatera zdravila (disulfiram, naltrekson in akamprosot) se lahko uporabljajo za zdravljenje odvisnosti od alkohola, raziskovalci pa lahko uporabijo genske teste za optimizacijo individualnih terapij.

MARIHUANA

»Trava« ali marihuana se prideluje iz posušenih listov, cvetov, stebel in semen konoplje. Ta rastlina vsebuje kemikalijo tetrahidrokanabiol ali THC, ki vpliva na stanje uma in izkrivi

človekovo dožemanje časa, prostora in samega sebe. THC potrebuje nekaj minut od začetka kajenja marihuane, da potuje iz pljuč v kri in do možganov. Živila z vsebnostjo THC-ja imajo lahko podoben učinek, navadno znotraj ene ure po zaužitju. Čeprav večina vladnih sistemov prepoveduje gojenje in uporabo marihuane, so jo v zadnjih letih nekatere države začele uzakonjevati. ZDA od takrat naprej beležijo mnogo višjo rekreacijsko uporabo.

Marihuana vseeno ni povsem neškodljiva. Nevroznanstveniki so odkrili, da redno kajenje trave povzroča nepravilno nevrobiološko delovanje v predelih možganov, ki

so povezani z nagrado, potrebami in nadzorom misli, vse troje pa je vedno prisotno pri razvoju odvisnosti. Kajenje marihuane v najstniških letih lahko dolgoročno vpliva na razmišljanje, spomin in učenje. Čeprav so motnje zlorabe marihuane manj preučevane od ostalih odvisnosti, so med bolj poznanimi škodljivimi posledicami: višja stopnja stresa zaradi potrebe po učinkovini in odtegnitve, nezmožnost jasnega mišljenja, odsotnost pri pouku ali na delovnem mestu in tvegano vedenje zaradi omamljenosti. Kot pri ostalih vrstah odvisnosti, tudi (pre)pogosto kajenje marihuane povečuje verjetnost uporabe ostalih drog pri bolj dovzetnih ljudeh, s fizičnimi spremembami možganskega omrežja v sistemu nagrajevanja. Pri nekaterih so dolgotrajno zlorabo marihuane povezali z razvojem shizofrenije.

Naši možgani tudi sami proizvajajo eno od oblik THC-ja, imenovano anandamid, ki je prek svojih učinkov po vezavi na kanabinoidne receptorje udeležen pri koordinaciji gibov. To bi lahko pojasnilo okrnjene vozne sposobnosti pod vplivom marihuane. Hipokampus, ki je vpleten v procese spomina in učenja, prav tako vsebuje mnogo receptorjev za THC, kar pojasnjuje vplive trave na kratkoročni spomin. Uporabnost marihuane pri zdravljenju določenih zdravstvenih stanj ni dobro raziskana, a nekatere raziskave so prišle do zaključkov, da druga aktivna spojina v marihuani, imenovana kanabidiol ali CBD, ki ne sproža občutkov omamljenosti, lahko obvladuje epileptične napade, lajša bolečino in vnetja ter morda celo pomaga zdraviti duševne bolezni in odvisnosti.

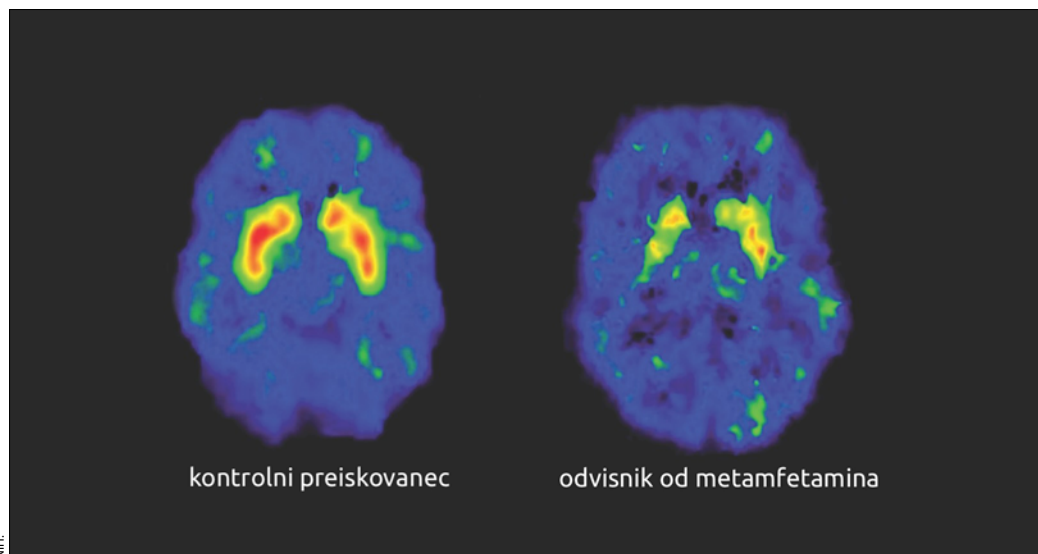
Veliko ljudi s posttravmatsko stresno motnjo uporablja marihu-

ano za boj proti anksioznosti, stresu in nespečnosti, kar podpirajo tudi izsledki številnih raziskav, ki kažejo, da marihuana lahko znižuje raven anksioznosti, izboljša spanec in izbriše spomine, povezane s travmo, pri ljudeh s PTSD, ni pa povsem jasno, ali k temu prispevajo CBD, THC ali katera druga učinkovina. Potrebujemo več raziskav na tem področju. Marihuana se uporablja tudi kot vrsta terapije za zmanjševanje slabosti po kemoterapiji. Leta 2017 pa je Nacionalni inštitut za raka (angl. *National Cancer Institute* – NCI) v ZDA podal izjavo, da je premalo dokazov v prid konoplji, da bi jo lahko priporočali za lajšanje stranskih učinkov po kemoterapiji.

PSIHOSTIMULANSI

Psihostimulansi so kemikalije, ki vzdramljajo možgane. Nudijo začenšen poskok v telesnih in/ali duševnih funkcijah, zato so nekatere od njih poimenovali »speed« ali »spid« (slov. hitrost.). Dva izmed bolj pogostih psihostimulansov sta kofein in nikotin. Čeprav sta oba zakonita in splošno dosegljiva, je nikotin močno zasvajajoč in lahko vodi v sekundarne težave, saj je glavna učinkovina v cigaretah, ki povzročajo raka, in v tobaku za žvečenje.

Ostali psihostimulansi so pogosto predpisana zdravila, ki jih ljudje včasih zlorablajo za rekreativno uporabo. Na primer, zdravniki za zdravljenje ADHD in narkolepsije, motnje spanja, predpisujejo amfetamin in metilfenidat, vendar so ta zdravila prodrli na črni trg, kjer se preprodajajo. Amfetamine, vključno z metilfenidatom, pogosto zlorablajo srednješolci in študenti. Ena izmed raziskav je odkrila, da sta do zadnjega letnika na fakulteti vsaj dve tretjini študentov imeli dostop do stimu-



Zloraba metamfetamina zmanjšuje število dopaminskih receptorjev v možganih in tako ovira duševne funkcije.

lansov na recept in ena tretjina jih je uporabila v nemedicinske namene, za povečanje osredotočenosti ter izboljšanje koncentracije.

Protizakoniti psihostimulansi se proizvajajo v zasilnih laboratorijih in se nato prodajajo na ulici, skupaj s kokainom in metamfetaminom (»met« ali angl. *meth*). Uporabniki te učinkovine včasih kadijo, predvsem kokain (ki se v taki obliki imenuje »krek«) in kristalni metamfetamin (ali »kristalni met«), kar v njih vzbudi občutke evforije, mogočnosti in samozavesti. Učinki so navadno kratkotrajni, kar spodbuja k redni uporabi in posledični poškodbi notranjih organov, predvsem srca. Metamfetamini najbolj poškodujejo možgane, saj vplivajo na nastanek prostih radikalov, ki uničujejo dopaminske živčne celice.

Na možgane psihostimulansi vplivajo tako, da sistem nagrajevanja preplavijo z dopaminom, ki je vpleten v večino odvisnosti in duševnih motenj. Učinek psihostimulansov je navadno hiter in hitro tudi izzveni, kar pripelje do kratkotrajne evforije, ki ji sledi neprijeten padec na trda tla;

to uporabnike spodbudi k pogostejši uporabi, kar slabo vpliva tako na telo kot na duševno stanje. Metamfetamini so še posebej zasvajajoči, saj hitro pridejo do možganov in se tam zadržijo dlje kot ostali psihostimulansi. Redna uporaba lahko razvije toleranco do takšnih učinkovin, kar ustvarja potrebo po večjih in večjih dozah. Čez čas droge poškodujejo telesu naravni dopaminergični sistem, kar povzroča dodatne zdravstvene izzive, vključno z izgubo volje za sodelovanje pri nekdanjem veseljem pričakovanih aktivnostih.

Nevroznanstveniki raziskujejo možnosti za preprečevanje in zdravljenje odvisnosti od psihostimulansov. Veliko so že odkrili o normalnem delovanju možganov v stanju motivacije in motiviranega vedenja. Psihostimulansi poleg povišanja ravni dopamina v sistemu nagrajevanja delujejo tudi na prefrontalno možgansko skorjo, s čimer vplivajo na (kognitivno) vzdramljenost in pospešijo miselne procese. Raziskave so pokazale, da nizke doze psihostimulansov (precej nižje kot pri zlorabi drog) izboljšujejo izvršilne funkcije možganov (kot pri terapijah

za ADHD), saj pomagajo pri obvladovanju vzgibov in čustev, pri načrtovanju in organizaciji ter produktivnosti. Nizke doze telesa ne privedejo do tolerance niti ne povzročajo odvisnosti, visoke doze pa lahko okvarijo delovanje možganov.

Zdravljenje



Trenutno je najboljša vrsta zdravljenja odvisnosti od psihostimulansov kognitivno-vedenjska terapija, skupaj z motivacijskimi spodbudami, saj oboje odvisnike usmerja stran od okoliščin, ki bi sprožile željo po drogah. Zaenkrat niso odobrili nobenih zdravil za zdravljenje odvisnosti od kokaina ali metamfetamina. Vendar pa znanstveniki zdaj bolje razumejo delovanje psihostimulansov v možganih in iščejo terapije, ki bi ločeno ciljale različne živčne prenašalce ter tako potešile vse potrebe in odtegnitvene simptome. Omenjeni nevrotransmiterski sistem vključuje živčne prenašalce, kot so serotonin, glutamat in GABA. Eksperimentalne terapije za zdravljenje odvisnosti od metamfetamina se osredotočajo na povsem nove tarče – možganske imunske celice (mikroglijo) in oksitocin. Slednjemu včasih rečemo hormon ljubezni ali sreče, saj se pri moških in ženskah sprošča med orgazmom, pri ženskah pa tudi med porodom in dojenjem.

»DIZAJNERSKE« DROGE IN KLUBSKE DROGE

T. i. dizajnerske droge, kot so sintetični katinoni (angl. *bath salts*) ali sintetični kanabinoidi (angl. *spice*), so zakonite sintetične učinkovine s psihoaktivnim učinkom. Izgledajo kot nezakonite droge, ampak se jih lahko kupi povsem zakonito, saj proizvajalci samo rahlo spremenijo njihovo kemično sestavo in tako obidejo zakon o prodaji drog. Dokazano je, da te droge povzročajo resno in trajno škodo na različnih predelih možganov. Tako kot dizajnerske droge so tudi klubske droge sintetične psihoaktivne substance, ki izgledajo kot zakonita zdravila, ime pa so dobile po zabavah in celonočnih rejvih, polnih mladih ljudi, ki te droge uživajo. Primeri klubskih drog vključujejo 3,4-metilendioksimetamfetamin (ali MDMA, ekstazi, Molly), flunitrazepam, GHB (gama-hidroksibutirat) in ketamin. Dizajnerske in klubske droge so lahko stimulanse, kot ekstazi, lahko pa so pomirjevala, kot flunitrazepam, GHB in ketamin.

Ekstazi je pogosto uporabljena rekreacijska droga s podobnimi učinki kot stimulans amfetamin in halucinogeni meskalin, ki nastaja v kaktusu pejotl ter učinkuje skoraj tako kot dietilamid lisergične kisline (LSD). Ekstazi začne učinkovati od 30 do 45 minut po zaužitju, njegovi učinki pa trajajo več ur. Najprej dvigne raven živčnih prenašalcev, sploh serotonina, nato

pa jih začasno izčrpa iz sinaps. Kronična raba ekstazija vodi v dolgotrajne spremembe možganskih predelov za razmišljanje, spomin in užitek. Znanstveniki domnevajo, da so to posledice dolgotrajne poškodbe serotoninskega omrežja.

Flunitrazepam in GHB sta dve vrsti pomirjeval, ki oponašata benzodiazepine, kot je diazepam. Znansta tudi kot droge posiljevalcev, saj se velikokrat uporabljata v primerih spolne zlorabe, ko napadalec skriva spusti tableto v žrtvino pijačo in jo tako omami ter onesposobi. Ketamin, ki mu rečejo tudi »Posebni K«, je tudi vrsta pomirjevala, ki ga veterinarji (zakonito) uporabljajo kot anestetik. Pri rekreativni rabi ketamin učinkuje znotraj desetih minut in uporabnika spravi v nekakšen trans. Halucinogeni učinki trajajo eno uro ali dve. Nedavno so znanstveniki odkrili povsem nepričakovano možnost uporabe ketamina: za zdravljenje depresije. Ketamin vpliva na signalizacijo glutamata, živčnega prenašalca, ki ni pogosta tarča antidepressivov. Pri tem je najbolj vzpodbudno njegovo hitro učinkovanje, do katerega pride že po nekaj minutah ali urah, za razliko od ostalih antidepressivov, ki učinkujejo šele po nekaj tednih. Zato ketamin za nevroznanstvenike predstavlja prelomnico, predvsem pri bolnikih, ki niso dovzetni za nobeno drugo vrsto zdravljenja. ■

Poškodbe in bolezni

Iskanje načinov za lajšanje in zdravljenje bolezni, poškodb in bolečine je staro toliko, kot je staro človeštvo. Prvi zapisi o kirurških posegih na možganih izvirajo iz Male Azije in so stari približno 6000 let, arheologi pa so na lobanjah Inkov iz Peruja opazili skrbno odstranjene delce kosti (s postopkom, ki mu pravimo trepanacija) in domnevajo, da je šlo za zdravljenje poškodb glave, morda pa tudi okužb ali epilepsije. Najstarejše lobanje niso kazale znakov celjenja, kar verjetno pomeni, da so bolniki umrli kmalu po posegu; lobanje Inkov, ki so živeli okoli leta 1400 n. št., pa so vsaj delno zaceljene v 90 % primerov.

Kako so ti bolniki preživeli in kako so se soočali z bolečino? Verjetno so jo lajšali z zelišči in pripravki, kot so tobak, listi koke in pivo, varjeno iz koruze. Pri raziskovanju spoznanj o možganskih tumorjih, poškodbah glave, lajšanju bolečine in drugih tegobah, ki jih povzročajo različne bolezni, si je vredno zapomniti, da je cilj nevroznanosti razumevanje temeljnih vzrokov teh in drugih stanj, saj je prav ta uvid ključnega pomena za razvoj učinkovitejšega zdravljenja.

MOŽGANSKI TUMORJI

V Združenih državah Amerike (ZDA) se vsako leto z diagnozo primarnega možganskega tumorja – torej takšnega, ki izvira iz možganskih celic – prvič sooči približno 79.000 ljudi. Med njimi jih ima okoli 26.000 maligne oziroma rakave, 53.000 pa benigne oziroma nerakave tumorje. Več kot 200.000 posameznikov bo dobilo diagnozo možganskega tumorja, ki se razvije iz rakavih celic, ki izvirajo iz drugih organov in pripotujejo (zasevajo) v možgane s krvjo. Tem pravimo metastatski možganski tumorji in najpogosteje zasevajo iz rakavih

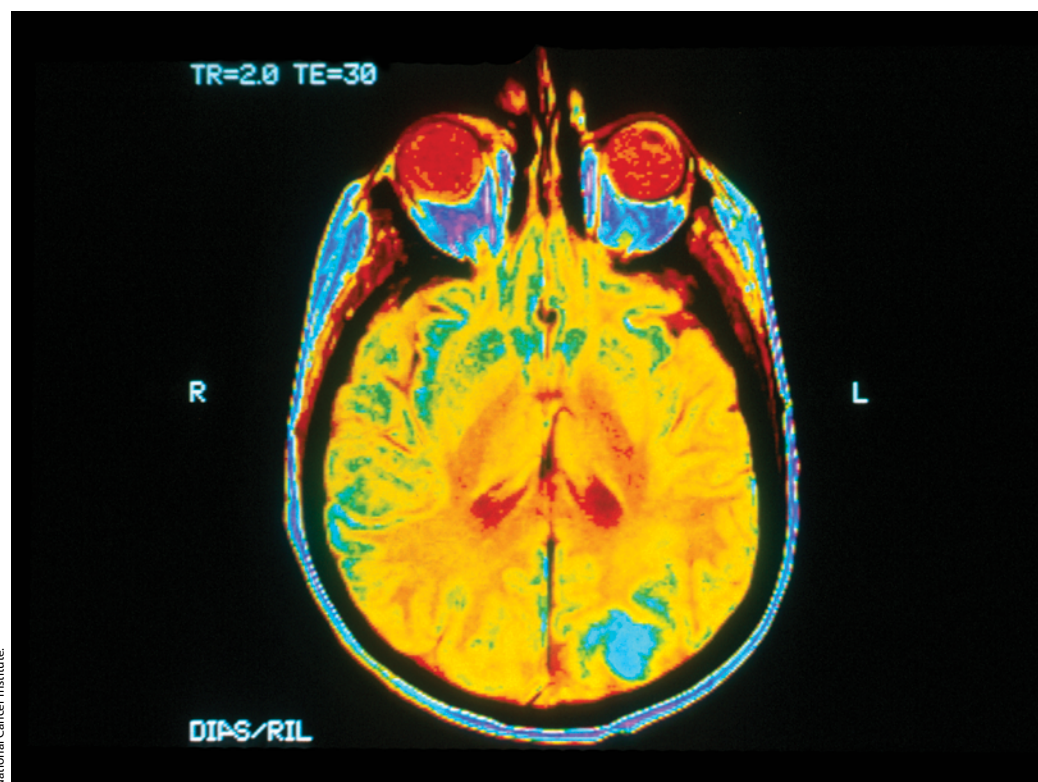
tumorjev pljuč, dojke, kože, debelega črevesa ali ledvic. Ne glede na izvor pa so tumorji (in katere koli druge bolezenske spremembe, ki pritiskajo na možgane) lahko smrtno nevarni in zahtevajo kirurško odstranitev.

Primarni možganski tumorji so poimenovani glede na vrsto celic ali tkiva v osrednjem živčevju, iz katerih vzniknejo. Za številne uporabljamo skupno ime, gliomi, saj izvirajo iz celic glije, ki podpirajo in ščitijo nevrone v možganih. Najpogostejša oblika primarnega rakavega tumorja možganov je glioblastom, razrast nezrelih celic glije. Najpogostejši tip primarnega možganskega tumorja pa je meningiom, ki vznikne v meningah – tankih slojih tkiva, ki openjajo možgane.

Klinična slika možganskih tumorjev je odvisna od njihovega nahajališča in velikosti ter se med posamezniki lahko razlikuje. V nekaterih primerih se pojavijo splošni simptomi, kot je glavobol, ki je predvsem posledica pritiska tumorja na možgane. Tumor, ki se nahaja v zatilnem režnju, področju možganov, udeleženi pri vidu, lahko povzroči motnje vida. Tumorji lahko med rastjo tudi poškodujejo zdravo tkivo – gliomi, na primer, izločajo strupene količine glutamata, kar lahko nepovratno okvari nevrone v njihovi neposredni okolici in vodi v pojav epileptičnih napadov.

Za zdravljenje možganskih tumorjev uporabljamo različne metode, vključno s kirurškimi posegi, obsevanjem, tarčnimi zdravili in kemoterapijo, ki jih lahko med seboj tudi združujemo. Cilj zdravljenja je odstranitev ali zmanjšanje tumorja in s tem zmanjšanje pritiska na možgansko tkivo ter preprečitev (ali pa vsaj blaženje) nadaljnjih simptomov in znakov, kot so glavoboli in epileptični napadi.

Če je dostop do tumorja mo-



Izvid slikanja možganov prikazuje tumor v levem zatilnem režnju, označen s svetlo modro barvo. Natančna določitev nahajališča tumorja je ključna za odločitev o nadaljnjem zdravljenju.

goč brez sočasne poškodbe bližnjih predelov možganov, je kirurški poseg običajno prva izbira. Pri tem se lahko uporabi tehnika, imenovana kranio-tomija, pri kateri se lobanjo odpre in odstrani čim več tumorskega tkiva. Stereotaktična radiokirurgija je druga oblika zdravljenja, ki pride v poštev v nekaterih primerih in uporablja visoko dozo ionizirajočega sevanja, natančno usmerjenega v tumor. Po nekaj zaporednih obsevanjih se tvorba običajno zmanjša ali pa celo izgine, pri tem pa zdravo tkivo v okolici ostane nepoškodovano. V zadnjem obdobju se možganske tumorje zdravi tudi z natančno usmerjenimi ultrazvočnimi valovi, ki imajo presečišče prav v njihovi notranjosti. Te metode so neboleče in se lahko izvajajo pri budnih bolnikih s posebnimi napravami, ki omogočajo prikaz nahajališča tumorja v možganih.

Po klasičnem kirurškem posegu zdravniki običajno predpišejo steroidna zdravila, ki zmanjšajo oteklino možganov. To blaži simptome in znake, kot so epileptični napadi, težave s spominom ali zmedenost, ki se lahko pojavijo po operaciji možganov. Pri bolnikih z rakavimi tumorji se lahko okoliško možgansko tkivo tudi obseva s ciljem uničenja morebitnih preostalih rakavih celic. Raziskovalci so v zadnjem desetletju razvili nove načine dostave kemoterapevtikov neposredno v možgansko (oziroma tumorsko) tkivo, ne da bi ti prej potovali po telesu: po kirurški odstranitvi tumorja se, na primer, v nastalo votlino lahko vstavijo tanke ploščice, ki vsebujejo kemoterapevtike in se čez čas raztopijo, pri čemer se kemoterapevtiki sproščajo v okolico.

Raziskovalci preučujejo in razvijajo tudi nova zdravila, usmerjena

k celičnim procesom, pomembnim za rast rakavih celic. Ker so pri zdravih celicah in tkivih »tarče« teh učinkovin manj izražene kot pri rakavih celicah ali pa sploh ne, jim t. i. tarčna zdravila zato prizanesajo, neželenih učinkov zdravljenja pa je posledično manj kot pri kemoterapiji in običajnem obsevanju. Tarčna zdravila, ki preprečujejo razvoj novih žil, so že v uporabi za zdravljenje glioblastomov, saj so usmerjena k enemu ključnih preživetvenih mehanizmov tovrstnih tumorjev.

Raziskovalci preverjajo tudi načine, s katerimi bi lahko telesu lastne obrambne celice, ki so del imunskega sistema, spodbudili k preprečevanju tumorske rasti – pristop, imenovan imunoterapija. Ker se tumorji z izločanjem različnih snovi lahko »skrijejo« pred imunskimi celicami, je ena izmed strategij za njihovo uničenje uporaba učinkovin, imenovanih zaviralci imunskih kontrolnih točk, ki tumorjem močno otežijo preusmeritev imunskega odziva.

Zdi se, da veliko obetajo tudi raziskave genske terapije, ki vključujejo opredelitev in zaviranje delovanja raznolikih genov, ključnih za spodbujanje rasti in preživetje tumorskih celic.

Drugi pristopi, ki so trenutno pod raziskovalnim drobnogledom, se osredotočajo na usmerjeno dostavo protiteles, strupov in molekul, ki ovirajo rast tumorskih celic ter pri tem ne vplivajo na zdrave celice. Raziskovalci preučujejo tudi vlogo matičnih celic pri razvoju in zdravljenju možganskih tumorjev. Matične celice so nediferencirane oziroma nespecializirane celice, ki se lahko razvijejo v različne tipe diferenciranih celic, prilagojenih in usmerjenih v opravljanje določenih nalog – na primer nevrone. Različni

molekularni nadzorni mehanizmi zrelih celicam običajno preprečujejo nebrzdano rast in selitev med tkivi, rakave celice pa se tem mehanizmom izognejo. Razumevanje procesov, ki matičnim celicam omogočajo normalno dozorevanje, bi morda lahko razkrilo, kaj gre pri rakavih celicah narobe.

POŠKODBE ŽIVČEVJA

Travmatske okvare ali poškodbe možganov in hrbtenjače pomembno prispevajo k invalidnosti in umrljivosti.

282.000 posameznikov. Najpogostejši vzroki vključujejo prometne nesreče, padce, nasilje (zlasti strelne rane) in poškodbe, povezane z izvajanjem športnih ali drugih prostočasnih dejavnosti. Umrljivost je pri teh posameznikih, zlasti tistih s hudo poškodbo in okvaro normalnega delovanja hrbtenjače, pomembno povišana predvsem v prvem letu po poškodbi.

Škode, nastale zaradi poškodb možganov ali hrbtenjače, trenutno ne znamo učinkovito popraviti. Kljub temu so v razvoju pristopi, s katerimi

Razumevanje procesov, ki matičnim celicam omogočajo normalno dozorevanje, bi morda lahko razkrilo, kaj gre pri rakavih celicah narobe.

V ZDA na letni ravni travmatske okvare možganov (angl. *traumatic brain injury* - TBI) prizadenejo okrog 1,7 milijona ljudi, zaradi česar jih je 275.000 obravnavanih v bolnišnici, približno 52.000 pa jih umre. Najpogostejši vzrok za tovrstne poškodbe so padci, najpogostejši vzrok za smrt zaradi TBI pa so prometne nesreče. Neposredni in posredni stroški, povezani s TBI, vključno z bolniško odsotnostjo, po nekaterih ocenah letno presegajo 60 milijard ameriških dolarjev.

V ZDA vsako leto približno 17.000 ljudi doživi travmatsko poškodbo hrbtenjače, trenutno pa s tovrstno poškodbo tam živi približno

bi dodatno škodo lahko preprečili, in učinkovitejše metode rehabilitacije za takrat, ko do nje že pride, raziskovalci pa iščejo tudi načine, s katerimi bi poškodovano živčevje spodbudili k obnovi in zacelitvi.

Travmatske poškodbe možganov

Široka uporaba računalniške tomografije (angl. *computerized tomography* - CT) in magnetnoresonančnega slikanja (angl. *magnetic resonance imaging* - MRI) je omogočila uvid v razsežnost tkivne poškodbe pri TBI ter opredelitev načinov zdravljenja. Tovrstne poškodbe nastanejo zaradi trkov, udarcev ali sunkov glave,

pri katerih pride do več majhnih možganskih krvavitvev, ali pa zaradi neposredne poškodbe možganskega tkiva s tujki. TBI je lahko »blaga«, kot v primeru pretresa možganov oziroma kratkotrajne motnje v njihovem delovanju, ali »huda«. Zaradi TBI se lahko v možganih pojavijo večje ali manjše krvavitve, tkivne poškodbe in neposredne okvare ter propad živčnih celic, vse naštetu pa lahko prispeva k otekanju možganov, pojavu vročine, epileptičnih napadov in drugih nevroloških motenj. Tudi blaga TBI lahko okvari nevrone, ki posledično sproščajo snovi za zagon in vzdrževanje vnetnega odziva.

Pri poklicnih igralcih ameriškega nogometa in izvajalcih borilnih veščin se lahko zaradi ponavljajočih se udarcev v glavo (s posledičnimi TBI) razvije napredujoča nevrodegenerativna bolezen možganov, imenovana kronična travmatska encefalopatija (angl. *chronic traumatic encephalopathy* - CTE). Do nje domnevno pride zaradi kopičenja bolezensko spremenjenih beljakovin ob ponavljajočih se možganskih poškodbah, ki ovirajo normalno delovanje nevronov in prispevajo k njihovemu propadu. Spremenjene beljakovine se lahko začnejo kopičiti mesece, leta, ali celo več desetletij po zadnji TBI. Simptomi in znaki CTE vključujejo motnje spomina, zmedenost, težave pri sprejemanju odločitev in nadzoruvanju trenutnih vzgibov, napadalnost, depresivno razpoloženje in nazadnje napredujočo demenco.

Večina posameznikov z blago TBI in pretresom možganov povsem okrevi v kratkem času. Kljub temu so izsledki raziskave, ki je vključevala študentske igralce hokeja na ledu s pretresom možganov, pokazali, da je v dveh tednih po pretresu možganov

prišlo do upada prostornine njihovih možganov, ki je vztrajal vsaj dva meseca. Počitek in izogibanje telesnim naporom, ki možganom omogočita okrevanje, sta po tovrstni poškodbi ključnega pomena. Posamezniki, ki prispejo na urgenco s hudo poškodbo glave, so pod skrbnim nadzorom z namenom pravočasne zaznave razvoja otekline možganov ali možganskih krvavitvev, ki povišajo znotrajlobanjski tlak in lahko vodijo v utesnitvene poškodbe možganov. Zdravljenje povišanega znotrajlobanjskega tlaka vključuje odstranjevanje likvorske tekočine.

Hude poškodbe možganov lahko povzročijo krvavitve na površju ali v notranjosti možganov, kar po eni strani lahko neposredno okvari celice, po drugi strani pa zaradi razvoja otekline in povišanja znotrajlobanjskega tlaka prepreči dotok krvi in hranil. Če odstranjevanje likvorske tekočine in zdravila ne znižajo znotrajlobanjskega tlaka, lahko del lobanje kirurško odstranimo in tako preprečimo utesnitev možganov. Pri zelo hudih TBI lahko krvavitve v možganskem tkivu prispevajo k razvoju popoškodbene epilepsije.

Če bolnik preživi neposredne posledice poškodbe, ga čaka še dolgo okrevanje. Fizioterapija in delovna terapija sta lahko v pomoč pri povrnitvi sposobnosti, kot sta govor in gibanje. Druge posledice, kot so bolečina, epileptični napadi, mišični krči, motnje spanja, depresija in tesnoba, pa lahko lajšamo s številnimi zdravili.

Poškodba hrbtenjače



Tako kot TBI lahko tudi poškodbe hrbtenjače (angl. *spinal cord injury* - SCI) nepovratno okvarijo živčne celice in prispevajo k različnim oblikam invalidnosti,

vključno z različnimi stopnjami paralize. Metilprednizolon, steroidna učinkovina, je trenutno edino zdravilo, odobreno s strani Uprave za hrano in zdravila v ZDA (angl. *U.S. Food and Drug Administration* - FDA) za zdravljenje SCI. Zdi se, da z blaženjem razvoja vnetja na mestu poškodbe lahko zmanjša okvaro živčnih celic in je, če ga uporabimo znotraj osmih ur po poškodbi, pri nekaterih bolnikih lahko učinkovita metoda zdravljenja.

Zdravila, ki bi popravilo škodo zaradi SCI, ni, vendar raziskovalci preučujejo nove načine celjenja poškodb hrbtenjače. Ti vključujejo zaščito preživelih nevronov pred nadaljnjo okvaro, nadomeščanje okvarjenih živčnih celic, spodbujanje ponovne rasti aksonov, usmerjeno draženje njihovih tarč ter izkoriščanje drugih nevronskih omrežij za povrnitev izgubljenih sposobnosti in delovanja organov. Vzporedno poteka tudi razvoj učinkovitejših metod rehabilitacije posameznikov s SCI in izboljšanja kakovosti njihovega življenja. Rehabilitacija se osredotoča na fizioterapijo za krepitev mišic in izboljšanje gibljivosti, delovna terapija na izboljšanje finih gibalnih sposobnosti (na primer tipkanja ali pisanja), električna stimulacija pa lahko omogoči ponovno krčenje in uporabo mišic, paraliziranih zaradi SCI.

Raziskovalci so ugotovili, da lahko novi nevroni nastajajo tudi v odraslih možganih, vendar se zdi, da ne prispevajo k celjenju travmatskih poškodb osrednjega živčevja. Načini za spodbujanje nastanka novih živčnih celic, tudi iz zarodnih celic drugih tkiv ter premostitev molekularnih in celičnih preprek, ki v osrednjem živčevju po poškodbi zavirajo učinkovito celjenje, so zato predmeti številnih raziskav.

OKVARE ŽIVČEVJA PRI PRIDOBLENEM SINDROMU IMUNSKE POMANJKLJIVOSTI

V letu 2015 se je približno 2,1 milijona ljudi po celem svetu okužilo z virusom človeške imunske pomanjkljivosti (angl. *human immunodeficiency virus* - HIV), ki povzroča sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti (angl. *acquired immune deficiency syndrome* - AIDS). Skupno ocenjeno število okuženih trenutno znaša 37 milijonov. Večino predstavljajo prebivalci vzhodne in južne Afrike, približno 40 % obolenih pa se okužbe ne zaveda. Med letoma 2008 in 2014 je ocenjeno število diagnosticiranih okužb s HIV v ZDA upadlo za 18 %, verjetno zaradi usmerjenih preventivnih programov.

V svetovnem merilu se je v zadnjem času število bolnikov, ki zaradi okužbe s HIV prejemajo zdravlila, dramatično povečalo predvsem v revnejših državah: leta 2015 je zdravila prejelo 17 milijonov, pet let poprej pa le 7,5 milijona okuženih.

Čeprav HIV napade predvsem imunski sistem, lahko okvari tudi živčevje. Več kot polovica okuženih razvije nevrokognitivne motnje, povezano z okužbo s HIV (angl. *HIV-associated neurocognitive disorders* - HAND), ki se lahko kažejo z blagimi motnjami osredotočenosti, spomina, koordinacije in sprejemanjem odločitev ali pa s hudo, napredujočo obliko demence zaradi AIDS-a. Blagi simptomi HAND se lahko pojavijo tudi pri posameznikih, ki prejemajo antiretrovirusno zdravljenje zaradi okužbe s HIV.

Mehanizem razvoja HAND je nejasen, številni raziskovalci pa domnevajo, da določene virusne beljakovine ali pa beljakovine, ki jih sproščajo okužene celice, okvarijo nevrone. Ključni vidik je okužba s HIV, saj ustrezno zdravljenje le-te pri številnih

bolnikih lahko HAND prepreči oziroma omili.

Blage oblike HAND so po nekaterih ocenah prisotne pri približno tretjini HIV-pozitivnih posameznikov brez drugih simptomov okužbe. V napredovali fazi se lahko pojavijo motnje osredotočenosti in spomina ter splošni kognitivni upad, sočasno pa tudi šibkost nog in izguba ravnotežja. Uporaba MRI in CT pri bolnikih s HAND lahko pokaže upad prostornine možganov, posmrtni pregled možganskega tkiva pa propad živčnih celic ter spremenjeno zgradbo bele možganine in nevronov.

Dodatne težave, ki se pogosto pojavijo pri bolnikih, okuženih s HIV, so periferne nevropatije. Te vključujejo okvaro perifernih živcev, zlasti v udih, in se kažejo z neprijetnim mravljinčenjem, lahko pa tudi žgočo, hudo bolečino. Domneva se, da HIV povzroči okvaro živcev, nekatera antiretrovirusna zdravlila pa jo lahko poslabšajo. Nevropatija je prisotna pri več kot polovici okuženih z napredovalo boleznijo.

AIDS je kljub razvoju čedalje učinkovitejših zdravil še vedno neozdravljiva bolezen in se lahko kaže z nevrološkimi težavami, ki vztrajajo kljub zdravljenju. Posamezniki, okuženi s HIV, so še posebej dovzetni za nekatere druge okužbe in pojav raka, saj virus oslabi delovanje njihovega imunskega sistema. Na srečo pa lahko z uporabo ustrezne kombinacije antiretrovirusnih zdravil številne okužbe kakor tudi nevrološke težave vseeno preprečimo.

MULTIPLA SKLEROZA



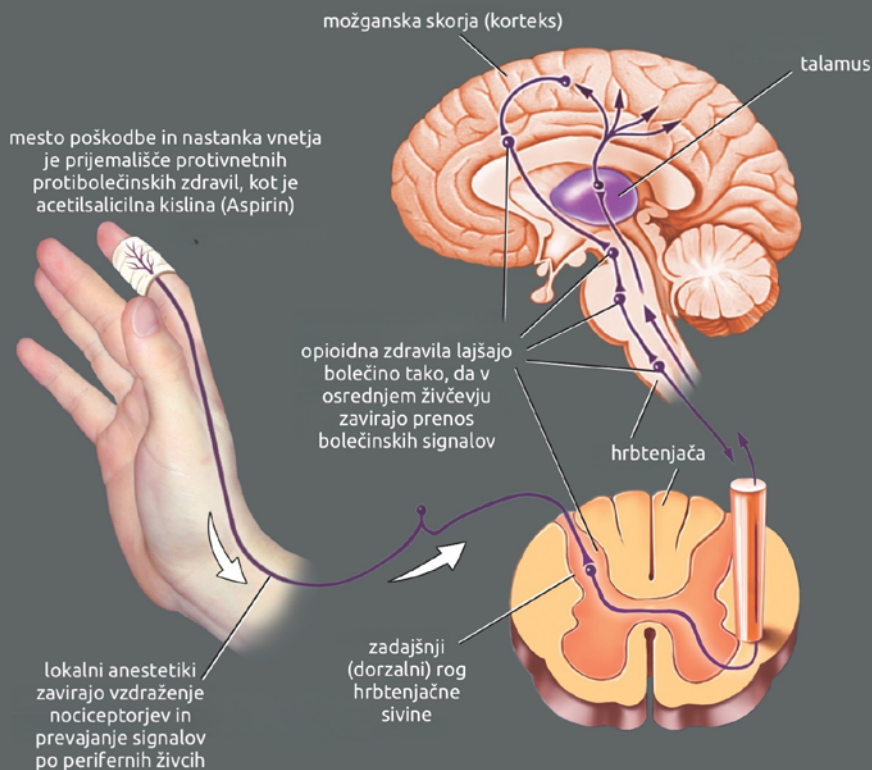
Multipla skleroza (MS) je vnetna bolezen osrednjega živčevja, ki se običajno pojavi v starosti med 20 in 40 let. Imunski

sistem bolnikov z MS iz še neznanih razlogov napade osrednje živčevje, vključno z možgani, hrbtenjačo in vidnimi živci, osrednja tarča napada pa je mielin (zaščitna maščobna ovojnica okoli živčnih vlaken), čeprav so lahko prizadeta tudi živčna vlakna. Poškodovani mielin in imunske celice tvorijo bolezenske spremembe, podobne brazgotinam (sklerozi).

Izraz »multipla« izvirja iz opazanja, da se žarišča pri MS pogosto pojavijo na več mestih v osrednjem živčevju, tako v sivi kot v beli možganovini. Uničenje mielinske ovojnice in živčnih vlaken ovira prenos akcijskih potencialov v možganih in hrbtenjači ter med njima in drugimi deli telesa. Učinki MS se pogosto primerjajo z izgubo izolacije okoli električnih žic in uničenjem le-teh, kar onemogoči njihovo normalno delovanje.

Vzrok MS je neznan, zdi pa se, da dednost lahko pomembno prispeva k njenemu pojavu. Sorojenci bolnikov z MS so od 10- do 15-krat bolj ogroženi za njen nastanek kot posamezniki, pri katerih se bolezen ne pojavlja v družini. Tveganje je zlasti povišano pri enojajčnih dvojčkih bolnikov. Nenavadno je, da se bolezen skoraj petkrat pogostejše pojavlja v zmernem podnebnem pasu na severu Evrope in ZDA kot pa v tropskih krajih. Čeprav so svetlopolti posamezniki bolj ogroženi za pojav MS v primerjavi z drugimi etničnimi skupinami, pogostost MS nakazuje, da so vzroki verjetno genetski in okoljski.

Poškodbe živčevja se pri bolnikih z MS lahko kažejo na različne načine. Hrbtenjača, mali možgani in optični živci so pogosto prizadeti, simptomi in znaki pa posledično velikokrat vključujejo otrplost, nerodnost in zamegljen vid, poleg tega pa tudi



Na mestu poškodbe ob vnetnem odzivu nastajajo prostaglandini, ki povečajo vzdražnost nociceptorjev. Aspirin zavre njihov nastanek in tako blaži bolečino. Opioidna zdravila pa delujejo v osrednjem živčevju, kjer preprečujejo prenos bolečinskih signalov.

nerazločen govor, šibkost, bolečino, motnje koordinacije, nenadzorovano tresavico (tremor), izgubo nadzora nad hotenim praznjenjem mehurja, motnje spomina, depresijo in utrujenost.

Po postavitvi diagnoze MS je zdravljenje odvisno od tipa bolezni. Strokovnjaki jo glede poteka delijo v tri oblike: recidivno-remitentno MS, pri kateri se poslabšanje obstoječih ali pojav novih simptomov izmenjuje z obdobji njihovega delnega ali popolnega izginotja; primarno progresivno MS, ki jo opredeljuje napredujoče poslabšanje bolnikovega stanja od diagnoze dalje; in sekundarno progresivno MS, pri kateri

recidivno-remitentna oblika postopoma preide v napredujočo obliko. Bolezen je znotraj vsake kategorije dodatno opredeljena kot »aktivna« ali »neaktivna«, glede na prisotnost novih žarišč na MR slikanju, ali pa kot »stabilna«, če se klinična slika in izvidi slikanja z MR ne slabšajo.

MS ne sodi med ozdravljive bolezni, vendar je kljub temu na razpolago in v razvoju čedalje več zdravil. Od leta 2010 je bilo odobrenih šest novih ali izboljšanih učinkovin, ki ne blažijo zgolj simptomov, temveč vplivajo na sam potek bolezni. Obstaja več zdravil, ki lahko pomagajo obvladati vnetja ob zagonih recidivno-remitentne MS, vključno z

glukokortikoidi (steroidnimi zdravili), ki lahko prispevajo k skrajšanju akutnih zagonov. Na voljo so tudi zdravila za lajšanje mišične otrdelosti, bolečine, utrujenosti, nihanj razpoloženja ter težav s spolnostjo in delovanjem prebavil ter sečil.

KRONIČNA BOLEČINA

Bolečina je lahko akutna – kratkotrajni stranski učinek poškodbe ali bolezni – ali kronična in vztraja tedne, mesece, celo leta ter za nekatere bolnike postane osrednja težava. Z bolečino se spopada več kot 100 milijonov prebivalcev ZDA, njihovo število pa presega vsoto tistih z diagnozo sladkorne bolezni, srčno-žilnih bolezni ali raka. Bolečine v hrbtu, glavoboli ter bolečine v področju obraza sodijo med najpogostejše oblike, v ZDA pa stroški zdravljenja, invalidnosti in izgube produktivnosti zaradi bolečine znašajo med 560 in 635 milijardami ameriških dolarjev letno. Kronična bolečina vodi v spremembe zaznave, pozornosti, razpoloženja, motivacije, učenja in spomina, naraščajoč nabor znanstvenih izsledkov pa kot ključ do učinkovitega zdravljenja izpostavlja pristope, ki združujejo farmakološke učinkovine, psihološko podporo, fizioterapevtsko obravnavo in druge modalnosti.

Zdravljenje bolečine

Anestezija se uporablja za preprečevanje bolečine pri številnih, predvsem kirurških posegih. Lokalni anestetiki, med katerimi se pogosto uporabljata prokain in lidokain, posredujejo svoje učinke z začasnim onemogočenjem vzdraženja in delovanja nociceptorjev.

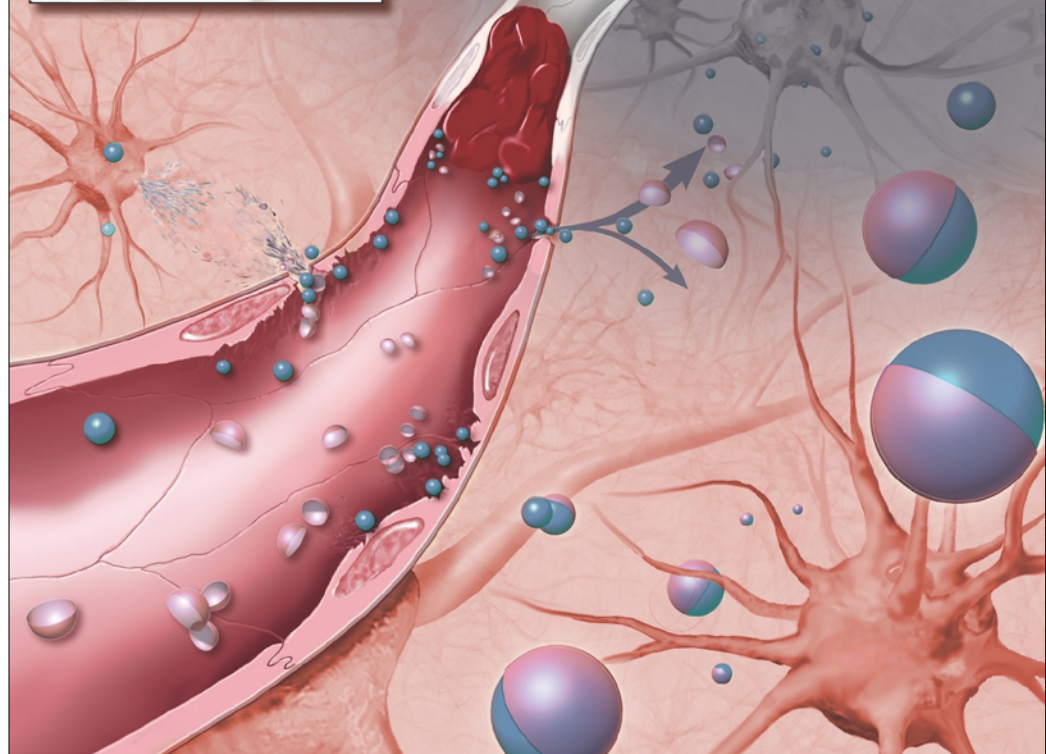
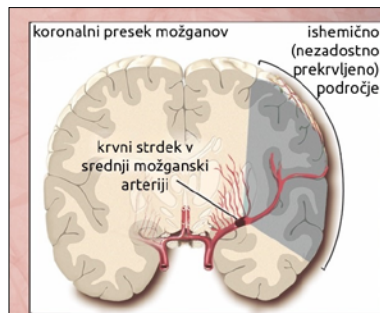
Ko se zaznava bolečine že oblikuje, jo lahko lajšamo s štirimi glavnimi skupinami protibolečinskih

zdravil: aspirinom in drugimi nestero-
idnimi antirevmatiki (angl. *nonsteroi-
dal anti-inflammatory drugs* - NSAIDs),
kot sta ibuprofen in naproksen;
opioidi (močnimi zdravili, ki delujejo
v osrednjem živčevju), kot sta mor-
fij in kodein; antiepileptiki, kot je
gabapentin, ali antidepresivi, kot je
amitriptilin.

Zdravila iz skupine NSAID
blažijo vnetje, zato so primerna za
lajšanje bolečine po kirurških posegih
in pri kroničnih vnetnih boleznih, kot
je artritis. V poštev pridejo tudi pri laj-
šanju blagih do zmernih glavobolov,
zvinov, zobobolov in podobnih stanj.
Svoje učinke posredujejo prek zavore
encimov, ki sodelujejo pri tvorbi spo-
jin, ki spodbujajo vnetje in vzdraženje
nociceptorjev (npr. prostaglandini).
Zmerne bolečine lahko zdravimo
tudi s souporabo NSAID-ov in šibkih
opioidov, kot je kodein.

Opioidi so pogosto pred-
pisani v primeru hudih bolečin in
delujejo v osrednjem živčevju prek
opioidnih receptorjev na nevronih,
s čimer ne zmanjšajo le občutka
bolečine, temveč lahko povzročijo
tudi občutek vzhičenosti oz. evforije.
Čeprav so učinkovita protibolečinska
zdravila, je njihova raba lahko tve-
gana zaradi resnih stranskih učinkov,
vključno z zavoro dihalnega centra,
predvsem pa zaradi možnosti za
razvoj sindroma odvisnosti. Opioid-
na epidemija, ki trenutno razsaja v
ZDA, je delno posledica nekritičnega
predpisovanja opioidnih zdravil in so-
časnega slabega zdravljenja kronične
bolečine. Ker se možgani posame-
znika s kronično bolečino lahko
korenito spremenijo, je potrebno pri
odpravljanju tako zapletene težave
uporabljati več kot le zdravila.

Psihološka podpora, vključno
s kognitivno-vedenjsko terapijo in



Do možganske kapi pride v primeru oviranega dotoka s kisikom in hranili bogate krvi do (posamezne-
ga predela) možganov, pri čemer gre lahko za posledico predrtja žilne stene ali zapore žilne svetline s
krvnim strdkom. Nevroni, prikrajšani za hranila in kisik, začnejo odmirati že po nekaj minutah, težavo
pa predstavlja tudi nastanek reaktivnih kisikovih spojin, ki lahko možgansko tkivo še dodatno okvarijo.
Klinična slika možganske kapi, ki lahko vključuje motnje gibanja in govora, je odvisna od prizadetega
področja možganov.

biološko povratno zanko (angl. *biofe-
edback*), lahko pomaga pri sproščanju
in zmanjševanju škodljivih posledic
kronične bolečine, koristna pa je
lahko tudi pri naslavljanju motenj
razpoloženja, zaznave, spomina in
drugih psiholoških dejavnikov, ki so
pogosto prizadeti zaradi kronične
bolečine.

Antiepileptiki in antidepresivi
se v splošnem uporabljajo za zdravlje-
nje nevropatske bolečine, ki nastane

zaradi poškodb in okvar živčevja (t. i.
nevropatij). Slednje so lahko pos-
ledica neustrezno zdravljene slad-
korne bolezni, virusnih okužb (npr. z
virusom Varicella zoster, ki povzroča
norice, pri prebolevalnikih pa kasneje
v življenju lahko tudi boleč izpuščaj,
ki mu pravimo pasovec), amputacije
uda in možganske kapi.

Telesu lasten sistem za lajšanje bolečine

Raziskave kažejo, da v živčevju nastajajo telesu lastni opiodi, imenovani endorfini, ki se vežejo na opiodne receptorje v osrednjem živčevju in prispevajo k blaženju bolečine. Odkritje zgostitev opiodnih receptorjev v hrbtenjači je botrovalo injekcijam morfija in drugih opiodov v likvor, ki obdaja hrbtenjačo, in ugotovitvi, da ob tem pride do olajšanja bolečine brez sočasne paralize ali omrtničnosti, zato se tovrstne injekcije za lajšanje bolečin po operacijah uporabljajo še danes. Nekateri bolniki prejmejo tudi vsadke s črpalko, ki jim omogoča dolgoročno lajšanje hudih kroničnih bolečin.

Raziskovalci so opredelili številne molekule, udeležene pri izkušnji in odzivanju na bolečino. Razvoj zdravil, usmerjenih proti tem molekulam, bi lahko prispeval k učinkovitejšemu zdravljenju akutne in kronične bolečine.

Napredki v slikovnih tehnikah za prikaz možganov so poglobili naš uvid v to, kako se možgani odzivajo na kronično bolečino tudi po izginitju škodljivega dražljaja in zacelitvi poškodb. Razvoj novih pristopov za diagnozo in lajšanje kronične bolečine se tako premika v smeri, ki

poskuša čim bolj celostno upoštevati tudi možgane.

MOŽGANSKA KAP



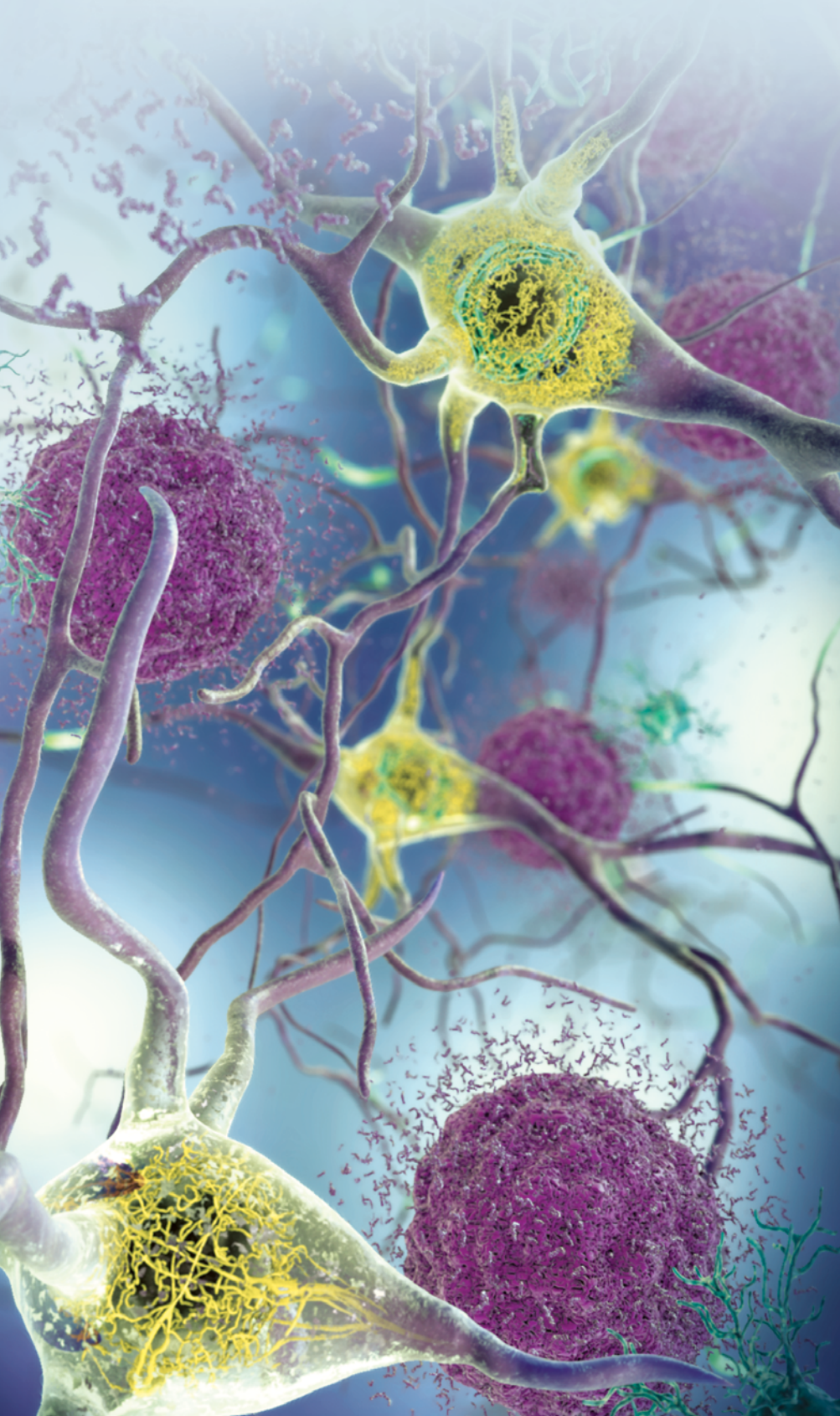
V ZDA vsako leto približno 800.000 posameznikov doživi **možgansko kap** – prekinitev pretoka krvi skozi možgane zaradi predrtnja žile ali pojava krvnega strdka. Med njimi jih približno 600.000 možgansko kap doživi prvič. Možganske kapi so vodilni vzrok dolgotrajne invalidnosti v ZDA, z njimi povezani stroški, vključno s stroški oskrbe, zdravil in bolniške odsotnosti, pa na letni ravni znašajo okrog 33 milijard ameriških dolarjev. Vsako leto za posledicami kapi umre več kot 130.000 prebivalcev ZDA.

Dejavniki tveganja za pojav možganske kapi vključujejo debelost, telesno nedejavnost in srčno-žilne bolezni. Z vzdrževanjem zdrave telesne mase, rednim gibanjem, izogibanjem prekomernemu pitju alkohola in doslednim jemanjem zdravil za srčno-žilne bolezni, kot je povišan krvni tlak, lahko tveganje pomembno zmanjšamo. Delno k tveganju prispeva tudi dednost, zlasti, če je vsaj eden od staršev doživel kap pred 65. letom starosti. Kljub opredelitvi nekaterih kandidatnih genov se domneva, da k višjemu tveganju za možgansko kap prispeva več genetskih dejavnikov.

Do nedavnega je zdravljenje kapi vključevalo predvsem fizioterapijo in govorno terapijo, trenutni standard zdravljenja pa predstavlja zdravljenje za raztapljanje krvnih strdkov. Mednje sodi tkivni aktivator plazminogena (tPA), ki je bil s strani FDA odobren leta 1996 in ki lahko ob pravočasnem, ustrezni uporabi (znotraj treh ur od pojava prvih simptomov in znakov kapi) prepreči nepovratno okvaro možganskega tkiva zaradi pomanjkanja kisika in hranil. V pomoč so lahko tudi kirurški posegi za izboljšanje prehodnosti žilja, z zdravljenjem srčno-žilnih bolezni in uporabo zdravil proti strjevanju krvi pa lahko zmanjšamo tveganje za nastanek krvnih strdkov ter možgansko kap preprečimo.

Trenutno potekajo tudi raziskave za razvoj novih načinov preprečevanja in zdravljenja možganske kapi. Nekateri učinkovine lahko preprečijo odmiranje nevronov zaradi kapi, nakuže pa se tudi možnost zdravljenja z matičnimi celicami, ki bi v prizadetem področju možganov morda lahko prispevale k hitrejšemu okrevanju, zlasti ob dodajanju ravnih dejavnikov – in to tudi, če jih tja injiciramo šele nekaj dni po kapi. ■

Nevrodegenerativne bolezni



Nevrodegenerativne bolezni označuje napredujoč propad živčnih celic. Pogosteje se pojavljajo pri starostnikih, ki jih je zaradi staranja svetovnega prebivalstva, predvsem na račun izboljšane zdravstvene oskrbe, čedalje več. Med letoma 2015 in 2060 bo v ZDA število posameznikov, starejših od 65 let, naraslo z 48 milijonov (15 % prebivalstva) na 98 milijonov (skoraj 25 % prebivalstva), zato raziskovanje nevrodegenerativnih bolezni postaja čedalje pomembnejše.

V zadnjih letih so številne objave v uglednih znanstvenih revijah, kot sta *Nature* in *Scientific American*, razpravljale o zanimivi možnosti: da so temeljni vzrok številnih, če ne celo vseh nevrodegenerativnih bolezni, morda napačno zvite beljakovine, imenovane prioni, ki so nekaterim bralcem verjetno znani iz konteksta »bolezni norih krav«. Raziskovalci se sprašujejo, ali lahko prioni (kot izraz za bolezensko spremenjeno obliko različnih beljakovin in ne zgolj tistih, ki jih povezujemo z bovino spongiformno encefalopatijo, kot strokovno pravimo »bolezni norih krav«) prispevajo k pojavu pogostejših bolezni, kot so Alzheimerjeva in Parkinsonova bolezen ter amiotrofična lateralna skleroza. Za prione je namreč značilna sprememba v tridimenzionalni zgradbi beljakovine, ki ji onemogoča normalno delovanje in prispeva k njenemu kopičenju v skupkih, ki lahko okvarjajo celice. Odgovor na to, pa tudi marsikatero drugo vprašanje o vzrokih nevrodegenerativnih bolezni, še iščemo, vsak nov uvid v delovanje zdravih možganov pa nam lahko olajša razvoj načinov za preprečevanje in zdravljenje bolezni, ki jih okvarjajo.

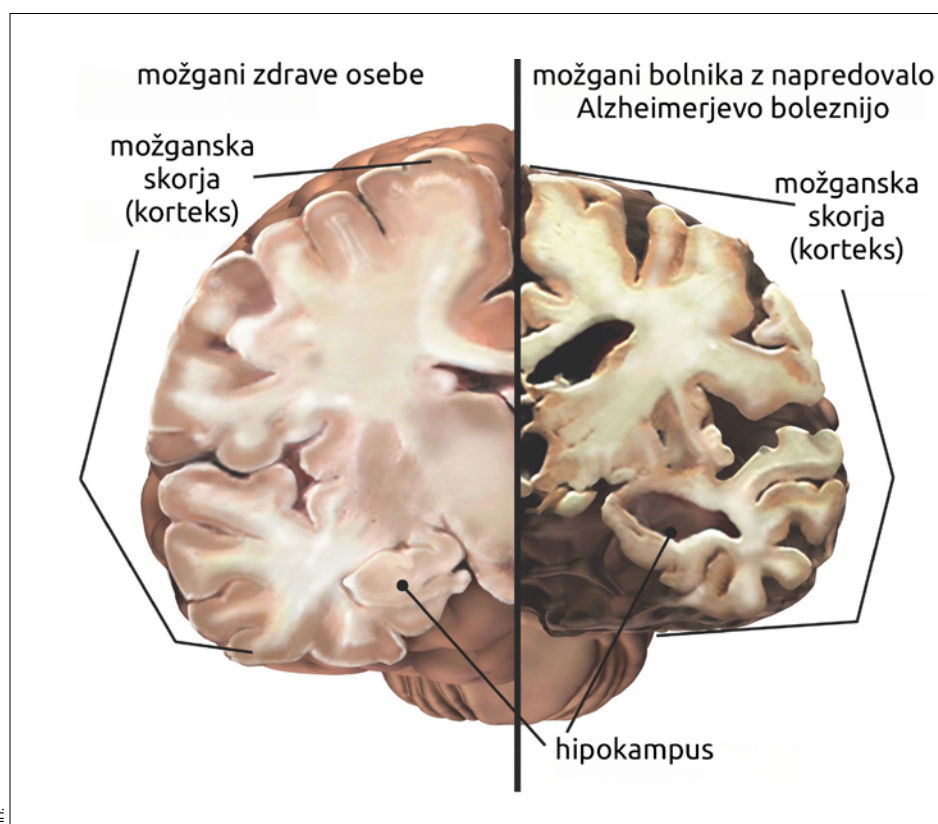
ALZHEIMERJEVA BOLEZEN

Alzheimerjeva bolezen (AB) povzroča demenco in je sčasoma smrtna. V možganih bolnikov pride do napredujočega propada nevronov, kar okrne spomin in miselne procese. Pri »pozni« obliki AB se simptomi običajno začnejo pojavljati po 65. letu starosti ter sčasoma postajajo čedalje bolj izraziti. Pri »zgodnji« obliki se bolezen lahko razkrije že po 30. letu starosti, vendar ti bolniki na srečo zastopajo manj kot 10 % vseh z AB.

Pogostnost in posledice

AB je najpogostejši vzrok demence pri starejših: od približno 47 milijonov bolnikov z demenco po celem svetu se jih z AB spopada med 60 in 70 %. Bolezen se pojavi pri približno 5 do 8 % posameznikov, starejših od 65 let, pri 15 do 20 % tistih, ki so starejši od 75 let, in pri 25 do 50 % posameznikov, ki so starejši od 85 let. Po nekaterih ocenah z njo trenutno živi več kot 5 milijonov ljudi v ZDA, dejansko število pa bi lahko znašalo tudi do 11 milijonov na račun vseh, ki še ne kažejo simptomov bolezni. Nekatere skromnejše ocene napovedujejo, da bo do leta 2050 z AB v ZDA živelo kar 13,8 milijona ljudi.

AB je bila leta 2014 šesti najpogostejši vzrok smrti v ZDA, število umrlih pa je znašalo 93.541. Čeprav je umrljivost zaradi AB od leta 1999, ko je znašala 16,5 na 100.000 ljudi, do leta 2014, ko je zaradi nje umrlo 25,4 na 100.000 ljudi, narasla, je verjetno še zmeraj podcenjena, saj nekateri bolniki sploh ne prejmejo diagnoze, drugi pa imajo kot vzrok smrti navedena stanja, ki so povezana z demenco (npr. pljučnica zaradi vdihovanja želodčne vsebine ob nezmožnosti požiranja), in ne same AB. Če so domneve, da je smrtnost zaradi AB vsaj šest-



Alzheimerjeva bolezen okvari in uniči povezave med nevroni in tako prispeva k njihovemu propadu, kar se kaže z motnjami učenja, spomina in mišljenja, bolezen pa je sčasoma smrtna.

sedemkrat podcenjena, pravilne, jo to uvršča na tretje mesto najpogostejših vzrokov smrti starostnikov v ZDA.

Klinična slika Alzheimerjeve bolezni

Simptomi in znaki AB se razlikujejo glede na fazo bolezni. V zgodnji fazi bolniki pogosto opažajo težave s spominom (ki so izrazitejšje od pričakovanih glede na njihovo starost), zbranoostjo, iskanjem ustreznih izrazov ali besed, računanjem in presojo ter orientacijo v prostoru in času. Številni diagnozo prejmejo šele v blagi fazi, ko prihaja do osebnostnih in vedenjskih sprememb, tavanja in izgubljanja v prostoru, ponavljanja vprašanj, izgube oziroma zalaganja predmetov na nenavadna mesta, pogosto pa (sami ali njihovi svojci) opažajo tudi, da jim

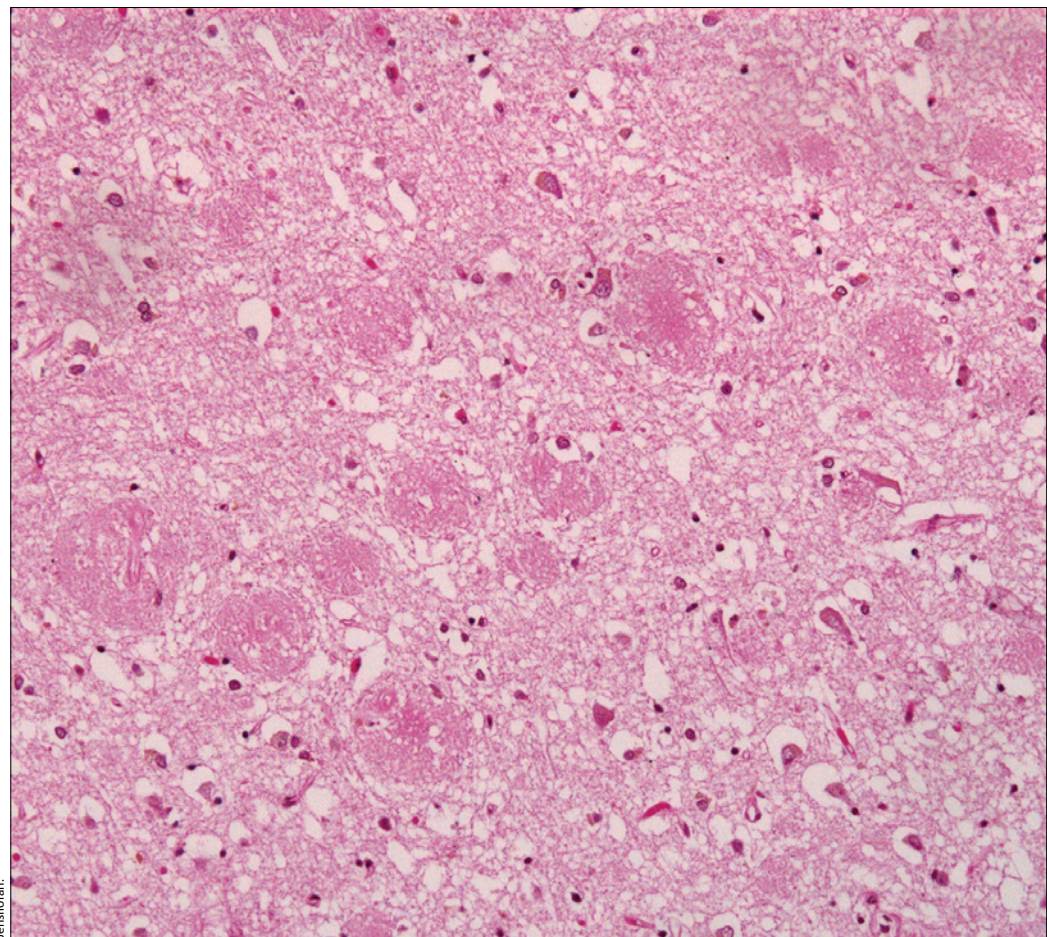
vsakodnevne naloge vzamejo več časa in da se težje znajdejo z denarjem ter plačevanjem računov. V zmerni fazi lahko pride do težav pri prepoznavi družinskih članov in prijateljev ter učenju novih znanj in veščin, bolniki pa se tudi težje znajdejo v novih situacijah, sami oblečejo in izvajajo druge večstopenjske naloge. Pojavijo se lahko tudi halucinacije, blodnje, preganjavica in impulzivno vedenje. V napredovali fazi bolniki postanejo povsem odvisni od zunanje pomoči, njihovo telo pa počasi ugaša. Sporazumevajo se s stokanjem, ječanjem in godrnjanjem, prespijo cele dneve in postanejo nepokretni, pogosto pa tudi shušajo, saj težje požirajo. Za to fazo sta značilna še izguba nadzora nad odvajanjem blata in vode ter pojav kožnih okužb in epileptičnih napadov.

Diagnosticiranje Alzheimerjeve bolezni

Diagnozo AB najpogosteje postavi zdravnik, ki bolnika, njegove svojce ali prijatelje povpraša o njegovem zdravju, osebni zgodovini bolezni, sposobnosti izvajanja vsakodnevnih nalog in morebitnih vedenjskih ali osebnostnih spremembah. Nato preveri bolnikove umske sposobnosti, kot so spomin, sposobnost reševanja nalog, pozornost, jezikovno izražanje in sposobnost štetja. Ker se tudi nekatere druge bolezni možganov (vključno z demenco z Lewyjevim telesci, frontotemporalno demenco, Parkinsonovo boleznijo ter možgansko kapjo in tumorji), pa tudi motnje spanja in stranski učinki okužb ali zdravljenja, lahko kažejo s podobnimi odkloni na preizkusih umskih sposobnosti kot AB, najdba kognitivnega upada ne pomeni nujno demence zaradi AB.

Raziskovalci že dolgo iščejo zanesljiv biološki označevalec, s katerim bi pri bolnikih lahko potrdili prisotnost AB. Dva kandidata sta amiloid beta (oziroma beta-amiloid) in beljakovina tau. Pri AB amiloid beta tvori zunajcelične skupke, imenovane senilni ali nevritični plaki, ki vsebujejo delček izvirne beljakovine amiloida. Tau, beljakovina, ki običajno stabilizira celično ogrodje, pa v nevronih bolnikov z AB tvori znotrajcelične skupke, imenovane neurofibrilarne pentlje. Čeprav sta v možganih bolnikov z AB pogosto prisotni obe bolezensko spremenjeni beljakovini, pa biološkega označevalca, s katerim bi zanesljivo potrdili prisotnost AB za časa bolnikovega življenja, trenutno še ni, saj je potrditev diagnoze odvisna šele od posmrtnega pregleda bolnikovih možganov.

Obetavne diagnostične metode vključujejo slikovne preiskave, oceno



Amiloidni plaki, na sliki vidni kot večje temnejše lise, so znak Alzheimerjeve bolezni, vendar raziskovalci še ugotavljajo, ali predstavljajo vzrok ali posledico bolezni.

genskega tveganja ter analizo likvorja in krvi. Pri diagnostičnih slikovnih preiskavah najpogosteje uporabljamo blago radioaktivno snov (sledilec), ki se veže na senilne plake in ob slikanju s pozitronsko emisijsko tomografijo prikaže njihovo nahajališče v možganih bolnikov. Uprava za hrano in zdravila v ZDA (angl. *U.S. Food and Drugs Administration* - FDA) je leta 2012 odobrila prve tovrstne sledilce za opredelitev prisotnosti senilnih plakov pri bolnikih z verjetno AB in drugimi vzroki demence, trenutno pa ta nabor vključuje ^{18}F florbetapir, ^{18}F flutemetamol in ^{18}F florbetaben. Ker so plaki amiloida beta prisotni tudi v možganih bolnikov brez demence ali AB, se

te preiskave ne uporabljajo v sklopu rutinske diagnostike.

Vzroki in bolezenske spremembe pri AB

Vzroki in mehanizmi v ozadju AB so v veliki meri še vedno uganka. Večina primerov je verjetno posledica součinkovanja dednih in okoljskih dejavnikov, vključno z dejavniki življenjskega sloga. Raziskovalni izsledki kažejo, da med slednje sodijo tudi poškodbe glave, saj se v možganih bolnikov s kronično travmatsko encefalopatijo (angl. *chronic traumatic encephalopathy* - CTE) lahko pojavlja kopičenje beljakovine tau, redkeje pa tudi beta-amiloida.

Zdi se, da do začetka celičnih okvar pri AB pride desetletje ali več pred pojavom prvih simptomov. Bolezen zaradi propada aksonov in sinaps že zgodaj prizadene celični transport, kar okrne nastanek nevrottransmiterjev – molekul, ki se iz presinaptičnega nevrona sproščajo v sinaptično špranjo ter z vezavo na receptorje postsinaptičnega nevrona (ali druge tarčne celice) prenašajo sporočila – in vodi v pojav motenj pozornosti, spomina, učenja in višjih umskih sposobnosti. Čeprav vzrok še ni znan, se zdi, da so nevritični plaki in neurofibrilarne pentlje v to dogajanje pomembno vpleteni. Plaki so sestavljeni iz beta-amiloida, ta pa nastane z zlepljanjem delcev t. i. izvirne beljakovine amiloida (angl. *amyloid precursor protein* - APP) – vlaknaste beljakovine, ki se pogosto nahaja v sinapsah nevronov. Topna oblika amiloida beta se močno veže na sinaptične receptorje, sinapse pa kmalu zatem propadejo. To obliko amiloida beta zato pojmujeemo kot močno sinaptotoksično, v nasprotju z njo pa se netopna, manj strupena oblika zleplja v plake in dosega bistveno višje koncentracije. Nekatere raziskave kažejo, da bi bila topna oblika beta amiloida lahko obetavna tarča za učinkovito zdravljenje AB.

Trenutno je prevladujoča razlaga medsebojnega vpliva amiloida beta in beljakovine tau pri pojavu AB t. i. amiloidna hipoteza, ki vlogo sprožilca bolezenskega procesa pripisuje amiloidu beta. Njegovo kopičenje, ki se prične v neokorteksu, naj bi prispevalo k oksidativnemu stresu in okvari mitohondrijev. Ker so slednji ključni pri preskrbi celice z energijo, bi tovrstne okvare sčasoma lahko vodile v okrnjeno delovanje in smrt nevronov. Teorija predpostavlja, da pojav nevritičnih plakov prispeva

tudi k spremembam (hiperfosforilaciji) beljakovine tau in njenemu kopičenju v obliki neurofibrilarnih pentelj v telesih živčnih celic (»zdrava« oblika beljakovine sicer stabilizira mikrotubule, ki so ključni za nemoten aksonski transport), sprva v entorinalni skorji in hipokampusu – delih možganov, ki sta pomembno udeležena pri pomnjenju in prehodu iz kratkoročnega v dolgoročni spomin.

Čeprav so senilni plaki in neurofibrilarne pentlje prisotni v možganih bolnikov z AB, ni dokazov, da jo povzročajo – zdi pa se, da med amiloidom beta in beljakovino tau lahko prihaja do škodljivih medsebojnih vplivov, še preden se začeta kopičiti v skupke. Bolezensko spremenjena beljakovina tau lahko ovira celični transport, v velikih količinah pa tudi okrne normalno delovanje amiloida beta.

Zdi se, da lahko tudi vnetje in debelost prispevata k pojavu omenjenih bolezensko spremenjenih beljakovin, s čimer botrujeta večji pojavnosti in hujšemu poteku AB. (Senilni) plaki in (neurofibrilarne) pentlje škodljivo vplivajo na mikroglijo, vrsto imunskih celic v osrednjem živčevju, in astroglijo, ki nevronom nudi oporo in jim omogoča normalno delovanje.

Gensko ozadje Alzheimerjeve bolezni

Zgodnja oblika AB je redka, avtosomno dominantna oblika bolezni, za katero so značilne mutacije v genih *APP*, *PSEN1* in *PSEN2*, prvi znaki in simptomi pa se pri tej obliki lahko pojavijo že med 40. in 50. letom starosti. Pri pozni obliki AB je najpomembnejši genski dejavnik tveganja prisotnost mutacij v genu za apolipoprotein E (*APOE*), zlasti variante *ApoE4*, ki pa sama po sebi še ne pomeni, da bo do

pojava bolezni tudi prišlo. Običajna oblika beljakovine ApoE nastaja predvsem v astrogliji in poškodovanih nevronih ter pomaga pri odstranjevanju topnega amiloida beta iz možganov.

Pri večini ljudi je pojav AB posledica součinkovanja genskih in okoljskih dejavnikov. Med dodatne genske dejavnike tveganja prištevamo mutacije v genu *C9ORF72* (ki se pojavljajo pri zgodnji in pozni obliki AB, poleg tega pa tudi pri amiotrofični lateralni sklerozi, ALS, in frontotemporalni demenci). Omenjeni gen nosi zapis za beljakovino, ki uravnava »promet« v notranjosti celice, nedavne raziskave pa kažejo, da je pomembna tudi pri popravljanju napak v genskem zapisu celice – deoksiribonukleinski kislini, DNK.

Zdi se, da je vloga gena *TOMM40* (ki nosi zapis za beljakovino, udeleženo pri premiku drugih beljakovin v mitohondrije) pri razvoju AB dokaj zapletena. Posamezniki z daljšo obliko tega gena so lahko bolj ali manj ogroženi za njen pojav, pri čemer je ključno vprašanje, ali je AB prizadela enega od staršev. V tem primeru bi bil bolnik z daljšo obliko *TOMM40* bolj ogrožen za razvoj AB, če pa bolezni v družini ni, so nosilci daljše oblike gena manj podvrženi motnjam spomina v primerjavi s posamezniki, pri katerih je gen krajši.

Mutacije, ki okrnijo funkcijo gena *TREM2*, lahko botrujejo pojavu bolezenskih sprememb, značilnih za AB. Če sta mutirani obe kopiji gena, pride do zgodnje oblike AB, če le ena, pa do pozne oblike, kar izkazuje prispevek genskih dejavnikov tveganja k obema oblikama bolezni. Zdrava oblika beljakovine TREM-2 sodeluje pri odstranjevanju celičnih odpadkov in amiloidnih beljakovin ter pri zaviranju

vnetja v mikrogliji.

Zgodnjo obliko AB trenutno preučujeta dva večja programa: prvi je t. i. Projekt zveze dominantno podedovane Alzheimerjeve bolezni (angl. *The Dominantly Inherited Alzheimer Network project*), ki ga podpira Državni inštitut za staranje v ZDA (angl. *U.S. National Institute of Aging*), tvori pa ga deset raziskovalnih ustanov v Avstraliji, Združenem kraljestvu in ZDA. Drugi je Pobuda za preprečevanje Alzheimerjeve bolezni (angl. *Alzheimer's Prevention Initiative*), ki preučuje 5000 sorodnikov s to boleznijo v mestu Antioquia v Kolumbiji.

Zdravljenje Alzheimerjeve bolezni



V ZDA (in Evropi) je na voljo pet učinkovin, ki AB sicer ne zdravijo ali upočasnijo, vendar lahko blažijo simptome. Tri (donepezil, galantamin in rivastigmin) zavirajo delovanje encima acetilholinesteraza ter tako povečujejo količino razpoložljivega acetilholina, nevroprenašalca, udeleženega pri učenju in pomnjenju, v osrednjem živčevju. Četrta učinkovina, memantin, je antagonist receptorjev NMDA. V zdravih možganih ti receptorji po vezavi nevroprenašalca glutamata prispevajo k povečanju koncentracije kalcijevih ionov v živčnih celicah. Pri AB so okvarjene celice preplavljene s kalcijevimi ioni, kar jih še dodatno poškoduje (pojavu pravimo nevronska ekscitotoksičnost), memantin pa temu nasprotuje tako, da zavira vtok kalcijevih ionov skozi receptorske kanalčke NMDA.

Peta učinkovina združuje donepezil in memantin ter se uporablja v zmerni do napredovali fazi bolezni. Tako donepezil kot rivastigmin se lahko uporabljata v vseh fazah AB, galantamin v zgodnji do zmerni fazi, memantin pa v zmerni do napredovali

fazi.

Trenutno potekajo številna klinična preizkušanja z namenom razvoja boljših zdravil zoper AB: Forum Alzheimerjeve bolezni (angl. *Alzheimer's Forum*) je v času pisanja te knjižice navajal 14 učinkovin v zaključnih fazah kliničnih preizkusov, vendar se tovrstne raziskave pogosto zaključijo brez uspeha. Med letoma 2002 in 2012 je zgolj 0,4 % (ali 1 od 245) učinkovin prejela dovoljenje za uporabo pri zdravljenju AB – najpogostejše zaradi neučinkovitosti kot posledice dejstva, da niso bile usmerjene proti zgodnjim bolezenskim spremembam, značilnim za AB. Spletni registri bi lahko zaradi lažjega vključevanja preiskovancev v zgodnjih fazah bolezni prispevali k boljšim izidom kliničnih preizkušanj, le-ta pa čedalje pogostejše vključujejo tudi posameznike, ki še ne kažejo simptomov, vendar pri njih obstaja velika verjetnost za pojav AB.

Druga strategija za zdravljenje, ki temelji na amiloidni hipotezi, za odstranjevanje amiloidnih plakov izkorišča bolnikov imunski odziv. V preteklosti so že potekala preizkušanja cepiv, ki posameznikov imunski sistem spodbudijo k tvorbi protiteles zoper amiloid beta, in pasivne imunizacije, pri kateri posameznik prejme protitelesa, vendar sta se oba načina zdravljenja izkazala za neučinkovita pri posameznikih v zmerni do napredovali fazi AB.

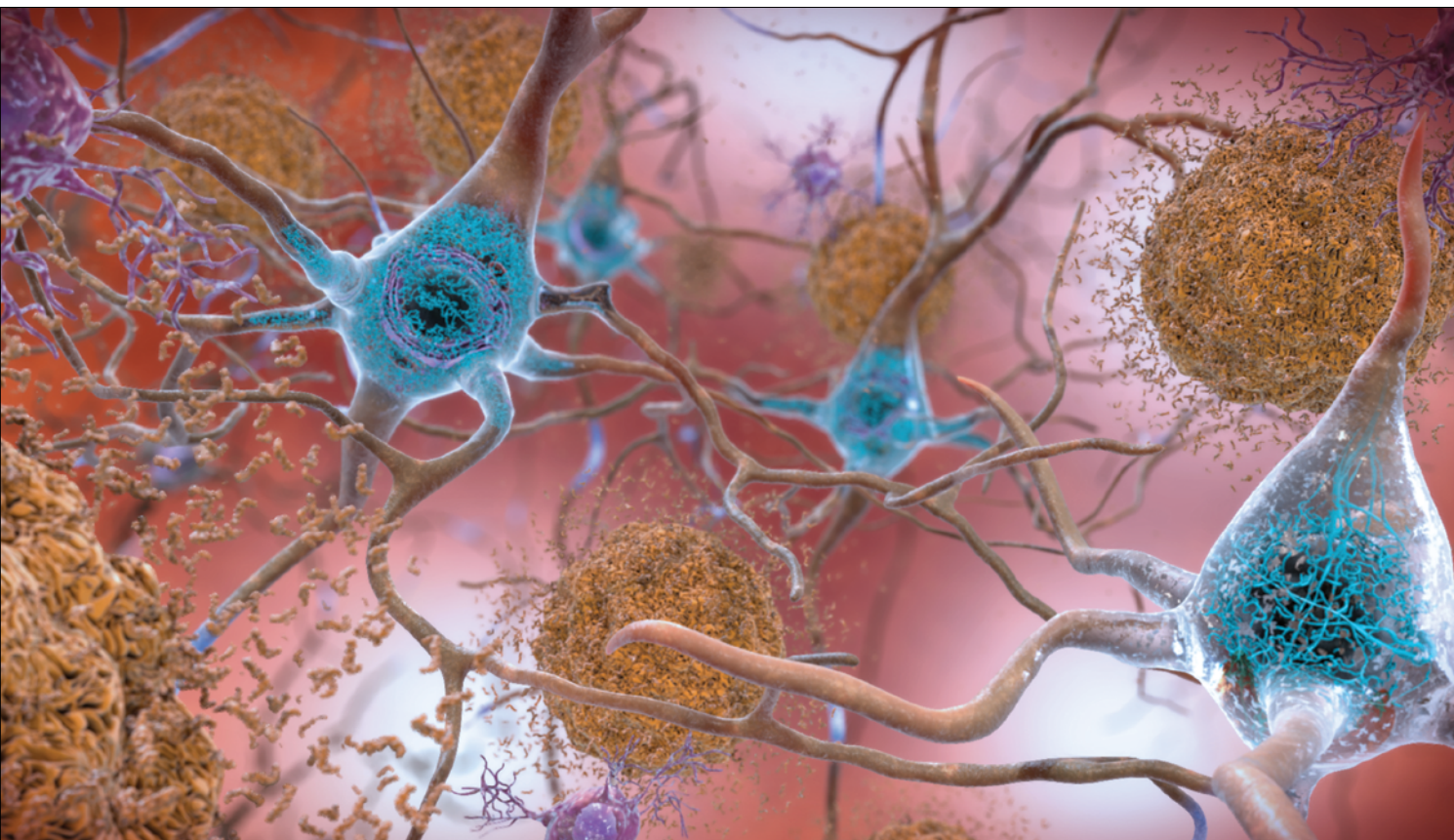
V skupino protiteles proti beta-amiloidu sodita tudi dve načini, ki sta bili v času med nastankom zadnje izdaje izvirnika knjižice Brain Facts (leta 2018) in njenim slovenskim prevodom (konec leta 2023) deležni precejšnje pozornosti: aducanumab, ki je bil junija 2021 v ZDA odobren kot prvo zdravilo za vzročno zdravljenje AB, in lecanemab, ki je bil v ZDA

odobren januarja 2023. Čeprav se zdi novica spodbudna, saj naj bi učinkovini v kliničnih preizkušanjih zavirali kopičenje beta-amiloidnih plakov v možganih bolnikov v zgodnji fazi AB, je njun klinični učinek skromen in v najboljšem primeru napredek bolezni še vedno zgolj upočasnjuje. Ker gre za invazivno obliko zdravljenja (bolniki protitelesa prejemajo intravensko), povezano z visokimi stroški (pri aducanumabu so slednji ocenjeni na 56.000 ameriških dolarjev letno za enega bolnika, kar ne vključuje slikovnih preiskav za spremljanje učinkovitosti in neželenih učinkov), kar omejuje njegovo dostopnost, ter relativno redkimi, vendar resnimi neželenimi učinki (vključno z možganskimi krvavitvami in otekanjem možganovine), je jasno, da nas do cilja - učinkovitega zdravljenja AB - čaka še dolga pot.

PARKINSONOVA BOLEZEN

Parkinsonova bolezen (PB) je druga najpogostejša nevrodegenerativna bolezen. Njena pojavnost se, tako kot pri AB, povečuje s starostjo, prvi simptomi in znaki pa se v povprečju pojavijo okoli 60. leta starosti. Približno 5 milijonov posameznikov v desetih najbolj poseljenih državah sveta ima PB, njena pojavnost pa se bo po nekaterih ocenah do leta 2030 podvojila. V ZDA diagnozo vsako leto prejme od 50 do 60 tisoč ljudi, pri čemer pa je bolezen verjetno še pogostejša, saj se zgodnji simptomi in znaki pogosto tolmačijo kot normalno staranje, bolniki pa zato sploh ne obiščejo zdravnika.

Starosti prilagojena smrtnost zaradi PB se je med letoma 2000 in 2013 povečala z 8,8 na 11,0 / 100.000 moških in s 3,9 na 4,8 / 100.000 žensk. Bolezen se iz razlogov, ki še niso razjasnjeni, pogostejše pojavlja pri



Alzheimerjevo bolezen povezujemo s kopičenjem amiloida beta v obliki senilnih plakov (na sliki rjave barve) med nevroni in beljakovine tau (na sliki modre barve), ki se kopiči v obliki znotrajceličnih nevrofibrilarnih pentelj. Obe bolezensko spremenjeni beljakovini ovirata normalno delovanje nevronov.

moških. Od pet do deset odstotkov primerov predstavlja t. i. »zgodnja« oblika bolezni, ki se pojavi pred 50. letom starosti, še redkejša pa je t. i. »juvenilna« oblika, pri kateri se prvi simptomi in znaki pojavijo že v drugem desetletju življenja.

Ocene pogostnosti oziroma skupnega števila bolnikov s PB se po svetu razlikujejo, zato je pojav ali število novih primerov v določenem časovnem obdobju (npr. letu dni) boljši kazalnik. Višja je v bogatejših državah (zakaj, še ni znano), o povečanem tveganju za pojav PB pa poročajo tudi iz ruralnih območij, kjer je raba pesticidov pogostejša.

Klinična slika

PB se sprva kaže z motnjami

gibanja: upočasnjeno, togost, motnje koordinacije in ravnotežja ter tresenje dlani, rok, nog, čeljusti in obraza v mirovanju. Z napredovanjem bolezni se tresavica, imenovana tudi tremor v mirovanju, poslabša in lahko ovira hojo, govor in druga preprosta opravila. V kasnejših fazah se pogosto pojavi tudi upad umskih sposobnosti, pri nekaterih bolnikih pa tudi motnje čustvovanja (npr. depresija), težave s požiranjem in žvečenjem, težave s kožo, zaprtje in težave pri odvajanju vode ter motnje spanja, vendar se hitrost napredovanja bolezni ter stopnja izraženiosti simptomov in znakov med posamezniki lahko razlikuje. Nekateri so zaradi bolezni močno oškodovani, pri drugih pa je klinična slika blažja.

Bolezenske spremembe in vzroki

PB je motnja motoričnega sistema, ki jo povzroči propad dopaminskih nevronov v substantii nigri (t. i. črni snovi), verjetno zaradi mitohondrijskih okvar in motenj v celičnem dihanju. Substantia nigra je del mezencefalona, ki ga uvrščamo med bazalne ganglije. Slednji so udeleženi pri izvajanju gibov, nagrajevanju in razvoju odvisnosti.

Nekateri primeri »zgodnje« oblike PB so povezani z mutacijami v genu *PARK2* (ali *PRKN*), ki nosi zapis za beljakovino, imenovano parkin. Četudi je večina primerov bolezni posledica součinkovanja okoljskih in dednih dejavnikov, ima od 15 do 25 % bolnikov, pri katerih se PB pojavi v odrasli dobi, znanega sorodnika s

PB. Geni, kot so *SNCA* (ki nosi zapis za beljakovino alfa-sinuklein), *LRRK-2* (za beljakovino, imenovano »kinaza, bogata s ponovitvami levcina«) in *GBA* (za beljakovino glukocerebrosidaza), prav tako kažejo na pomen genskih dejavnikov pri razvoju PB. Čeprav sta PB in demenca z Lewyjevim telescem občasno pojmovani kot različni bolezni, se Lewyjeva telesca, skupki beljakovin v telesih nevronov, pojavljajo pri obeh stanjih. Njihova glavna sestavina je alfa-sinuklein, prepleten z drugimi beljakovinami, kot so nevrofilament, ubikvitin, alfa B-kristalin, verjetno pa tudi beljakovina tau v obliki nevrofibrilarnih pentelj. Alfa-sinuklein je sicer udeležen pri transportu dopamina v osrednjem živčevju.

Ker test za potrditev prisotnosti PB ne obstaja, postavitve diagnoze brez uveljavljenih bioloških označevalcev temelji na bolnikovi osebni zgodovini, klinični sliki in nevroloških preiskavah, ki lahko vključujejo slikovne metode. Točna diagnoza je lahko izziv zaradi nekaterih drugih bolezni, ki se kažejo s podobnimi simptomi in znaki kot PB, vlogo bioloških označevalcev pa bi v prihodnjih letih lahko prevzele nekatere molekule, povezane z delovanjem mitohondrijev.

Raziskave

Živalski model PB predstavljajo miši, ki jim raziskovalci vbrizgajo snov MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridin), saj se pretvori v nevrotoksični presnovek MPP⁺ (1-metil-4-fenilpiridinium), ki povzroči izgubo nevronov v substantii nigri in kognitivni upad, oboje pa spominja na motnje, značilne za PB. Kljub temu ne gre za popoln model človeške PB, saj se nekateri simptomi in znaki, vključno

z motnjami motorike, pri miših ne pojavljajo.

Raziskave, ki preverjajo uporabnost matičnih celic za nadomeščanje poškodovanih dopaminskih nevronov, so se izkazale za obetavne. Poznamo dva tipa matičnih celic: bolj prilagodljive (in, na račun izvora, sporne) zarodne ter inducirane pluripotentne matične celice (angl. *induced pluripotent stem cells*, iPSC). Slednje izvirajo iz že specializiranih celic odraslih tkiv (najpogosteje kože ali krvi), ki jih raziskovalci s posebnimi postopki

napredka ne upočasnijo. Žal lahko dolgotrajno zdravljenje z L-dopo povzroči pojav diskinezij oziroma nenadzorovanih, nehotenih gibov. Strategije zdravljenja PB, ki so trenutno še v razvoju, vključujejo gensko terapijo in usmerjen vpliv na posamezne celične procese.

Pri zdravljenju PB, kjer se mišična togost, tremor, upočasnjeno gibanje in težave z gibljivostjo ne odzivajo več na druga zdravila, se čedalje pogosteje uporablja tudi kirurški poseg, imenovan globoka

ALS je svoje drugo ime, Lou Gehrigova bolezen, dobila po slavnem igralcu bejzbola iz New Yorka.

spravijo nazaj v stanje, podobno zaro-dnim celicam. Nekatere laboratorijske raziskave z iPSC kažejo spodbudne rezultate, izidi kliničnih preizkušanj zaro-dnih celic pa so bili mešane narave. Izsledki raziskave Univerze v Kiotu, objavljeni leta 2017, so bili vzpodbudni: v njej so človeške celice iPSC vsadili v možgane opic, ki so prejele MPTP, ter dve leti kasneje pri istih živalih našli znake uspešnega razvoja in delovanja dopaminskih nevronov.

Zdravljenje



Zdravljenje z levodopo (L-dopo) začasno ublaži simptome in znake PB, vendar njenega

možganska stimulacija (angl. *deep brain stimulation* - DBS). Pri njem se v možgane vsadi majhen spodbujevalnik, ki oddaja električne impulze, ki ovirajo možganske signale v ozadju motoričnih simptomov PB. Pred vsaditvijo spodbujevalnika nevrokirurg z uporabo magnetnoresonancega slikanja ali računalniške tomografije določi najverjetnejše mesto izvora bolnikovih težav, pri čemer gre največkrat za talamus, subtalamično jedro ali del globusa pallidusa (ki ga uvrščamo v bazalne ganglije). Po slikanju se za natančnejšo določitev mesta izvora težav včasih uporabi tudi mikroelektroдни zapis, kar vključuje uporabo tanke žice

za merjenje aktivnosti živčnih celic v področju zanimanja, postopek pa se je pri določenem deležu bolnikov izkazal za visoko uspešnega.

Dodatna metoda, ki je trenutno še v razvoju, vključuje raziskovanje načinov za »razbijanje« skupkov alfa-sinukleina v Lewyjevih telescih z uporabo visokega hidrostatskega tlaka, s čimer bi beljakovini domnevno povrnilo izvorno funkcijo. Drug pristop temelji na izsledkih epidemioloških raziskav, ki nakazujejo na nižjo pojavnost bolezni pri uživalcih kave in kadilcih cigaret. Če kofein in nikotin delujeta zaščitno, to morda odraža še neznan vidik njunega delovanja v osrednjem živčevju, ki lahko koristi dopaminskemu sistemu.

AMIOTROFIČNA LATERALNA SKLEROZA (ALS)

ALS združuje skupino napredujočih in sčasoma smrtnih bolezni motonevrontov. Bolezen je svoje drugo ime, Lou Gehrigova bolezen, dobila po slavnem igralcu bejzbola iz New Yorka, ki se je moral zaradi nje upokojiti v starosti 36 let, umrl pa je dve leti kasneje. Z ALS se sooča okoli 15.000 prebivalcev ZDA, večina pa je starih od 50 do 70 let. Čeprav bolezen nekoliko pogostejše prizadene moške, se razlika z naraščajočo starostjo zmanjšuje, iz neznanih razlogov pa so belci brez latinoameriških korenin bolj ogroženi za njen pojav od drugih etničnih skupin. Vojni veterani so od 1,5- do 2-krat bolj podvrženi njenemu pojavu od splošne populacije, kar je morda posledica izpostavljenosti okoljskim onesnaževalcem, kot so svinec in pesticidi.

Simptomi in znaki

ALS, za razliko od prej omenjenih neurodegenerativnih bolezni, prvenstveno ne okrne bolnikovih um-

skih sposobnosti ali značaja. Zgodnji simptomi in znaki vključujejo mišično šibkost, trzanje in sčasoma paralizacijo dlani in stopal. Z napredovanjem bolezni bolnik izgubi sposobnost premikanja, govora in uživanja hrane. Večina bolnikov umre v treh do petih letih po postavitvi diagnoze zaradi prizadetosti oživčenja prepone in drugih dihalnih mišic, 10 % (vključno z znanim fizikom Stephenom Hawkingom) pa jih lahko živi tudi 10 let in dlje.

Bolezenske spremembe in vzroki

Motorični nevroni povezujejo možgane s hrbtenjačo in skeletnimi mišicami, ki omogočajo izvajanje hotenih gibov. Pri ALS motorični nevroni sprva usihajo in nato propadejo, temu pa zaradi odsotnosti oživčenja sledi naraščajoča šibkost, trzanje in propad (atrofija) skeletnih mišic.

Zgolj 5 do 10 % primerov ALS je izključna posledica genskih dejavnikov. Tej obliki pravimo »družinska«, sicer pa gre za »sporadično« ALS. Čeprav so mutacije številnih genov povezane z večjo dovzetnostjo za ALS, vzorec dedovanja še ni znan. Približno 25 do 40 % družinske ALS je posledica škodljive mutacije v genu *C9ORF72*, nekateri posamezniki s to mutacijo pa poleg simptomov in znakov ALS razvijejo tudi demenco – temu stanju pravimo frontotemporalna demenca, povezana z ALS (ALS-FTD). Med 12 in 20 % primerov družinske oblike ALS je posledica mutacij, ki okvarijo gen *SOD1* ter tako okrnijo količino encima superoksid dismutaze v celici, ki sicer pretvarja superoksidni radikal, ki lahko poškoduje celične strukture, v manj škodljiv molekularni kisik ali vodikov peroksid. Te in druge dedne oblike ALS, vključno s tistimi, ki vključujejo mutacije v genih *UBQLN2* in *VEGF*, ponujajo pomemben uvid v celične mehanizme nastanka bolezni.

Raziskovanje in zdravljenje



Zdravila za ALS ni, kakor tudi ne učinkovine, ki bi lahko ustavila njen napredek ali povrnila izgubljene sposobnosti. FDA je kljub temu za zdravljenje ALS odobrila edaravon in riluzol. Edaravon je antioksidant, ki zmanjšuje tvorbo celično škodljivih prostih radikalov in tako lahko ublaži simptome bolezni, riluzol pa zmanjšuje količino glutamata in lahko za nekaj mesecev podaljša življenje bolnikov.

Za bolnike z mutacijo v genu *SOD1* obstaja tudi upanje v obliki utišanja okvarjenega gena z uporabo umetnega delca RNK. Laboratorijske miši, ki se uporabljajo kot živalski model ALS in ki so prejele to obliko zdravljenja, so dlje časa ohranile mišično moč ter sposobnost premikanja in samostojnega dihanja – bolezen je pri njih napredovala počasneje, smrt pa nastopila kasneje kot pri živalih, ki zdravljenja niso prejele. Ta oblika zdravljenja se je izkazala za varno tudi pri poskusih z nečloveškimi primati.

Bolnikovo kakovost življenja lahko pomembno izboljša tudi zdravljenje v ustrezno (tehnološko in kadrovsko) opremljeni kliniki za ALS.

HUNTINGTONOVA BOLEZEN

Huntingtonova bolezen (HD) je dedna motnja, ki okvari sposobnost hotenega izvajanja gibov in okrnjuje umske sposobnosti. Njena pojavnost pri Evropejcih znaša med 3 in 7 na 100.000 posameznikov, pri Japoncih, Kitajcih in v Afriki pa je precej redkejša. Okvarjena oblika gena *HTT* se deduje avtosomno dominantno: če je en starš nosilec okvarjene oblike gena, drugi pa ne, ima njun potomec 50 % možnosti za dedovanje okvarjene oblike gena in pojav bolezni. Najpogostejša oblika HD se začne prej kot večina

drugih napredujočih nevrodegenerativnih bolezni in se običajno pokaže med 30. in 40. letom starosti, smrt pa običajno nastopi od 15 do 20 let po pojavu prvih simptomov in znakov. Juvenilna oblika HD se začne že v otroštvu ali mladostništvu, ti bolniki pa običajno umrejo od 10 do 15 let po pojavu bolezni.

Klinična slika

HD se pogosto sprva kaže z razdražljivostjo, nihanji razpoloženja, majhnimi nehotenimi gibi (horeo), motnjami koordinacije in težavami s sprejemanjem odločitev ter učenjem. Z napredkom bolezni postane horea izrazitejša, zaradi česar bolniki vse težje izvajajo hotene gibe, kot so hoja, govor, celo požiranje, obenem pa se poglobi tudi upad umskih sposobnosti. Juvenilna oblika HD je podobna, vendar vključuje tudi upočasnenost gibov, nerodnost, pogoste padce, mišično togost, nerazločen govor in prekomerno slinjenje. Učni uspeh se z upadom umskih sposobnosti poslabša, pri 30 do 50 % bolnikov pa se pojavijo tudi epileptični napadi.

Vzroki in genetika

Od leta 1993 je znano, da HD povzročajo mutacije v genu *HTT* na kromosomu 4, ki nosi zapis za beljakovino huntingtin. Slednja je verjetno vpletena v celično signalizacijo, transport, vezavo drugih beljakovin

in celičnih struktur ter mehanizme, ki celico ščitijo pred apoptozo. Pri mutirani obliki gena se pojavlja prekomerno število ponovitev treh zaporednih nukleotidov v DNK: citozina, adenina in gvanina (CAG). Pri zdravih posameznikih število ponovitev CAG v genu *HTT* znaša med 10 in 35, pri bolnikih pa od 36 do več kot 120. Večje število ponovitev pomeni zgodnejši nastop bolezni ter hujšo izraženost simptomov in znakov.

»Podaljšana« oblika huntingtina je nagnjena k zlepljanju v skupke, ki verjetno – kljub temu, da najbrž niso neposredno odgovorni za smrt živčne celice – ovirajo prenos elektronov v dihalni verigi mitochondrijev in tako sprožijo škodljivo zaporedje dogodkov, ki privede do motenj v celičnem delovanju oziroma do celičnega propada. Najpogostejše prizadeta področja možganov vključujejo bazalne ganglije, udeležene pri izvajanju hotenih gibov, in možgansko skorjo, ki pomembno prispeva k umskim sposobnostim, zaznavi in spominu.

Diagnoza in zdravljenje



Podjetje Ionis Pharmaceuticals je konec leta 2015 začelo s prvim kliničnim preizkušanjem terapije za »gensko utišanje« na človeških preiskovancih, katerega cilj je bil znižati količino okvarjenega huntingtina. IONIS-HTTRx je protismi-

selni oligonukleotid – enoverižna DNK, prirejena tako, da zmanjša izražanje mutiranega gena in nastanek okvarjene beljakovine. Učinkovina je trenutno v drugi fazi kliničnega preizkušanja, kjer njeno učinkovitost primerjajo s placebom pri naključno razporejenih bolnikih v zgodnji fazi HD.

FDA je spomladi 2017 odobrila učinkovino, imenovano deutetrabenazin, za zdravljenje horee pri bolnikih s HD. Gre za šele drugo učinkovino, namenjeno zdravljenju HD. Napredki so prisotni tudi pri opredelitvi bioloških označevalcev HD: beljakovina tau, ki je pogosto vpletena v nevrodegenerativne bolezni, in lahka veriga nevrofilamenta (del celičnega ogrodja) sta v likvorju bolnikov s HD prisotna v večjih količinah kot pri zdravih posameznikih. Izsledki nedavne raziskave zato predvsem lahko verigo nevrofilamenta, v manjši meri pa tudi beljakovino tau, označujejo kot morebitno uporaben biološki označevalec pri HD. Zanimivo je, da bi lahka veriga nevrofilamenta podobno vlogo lahko igrala tudi pri ALS in drugih nevrodegenerativnih boleznih. Raziskave na miših namreč kažejo, da se njena količina v likvorju in krvi poveča pred pojavom nevroloških simptomov in znakov, kar verjetno odraža razvoj okvar v osrednjem živčevju. ■

Raziskovalni pristopi

Kot ste lahko prebrali v predhodnih poglavjih, je nevroznanost izjemno napredovala v zadnjih 150 letih. Gonilo tega napredka je bil razvoj novih raziskovalnih orodij in tehnologije, ki so omogočili prve slike posameznih nevronov in razkrili genetske dejavnike v razvoju bolezni živčevja. V tem poglavju bomo predstavili nekatere najpomembnejše raziskovalne metode, ki so prispevale k boljšemu razumevanju možganov, od novih načinov mikroskopiranja in živalskih modelov do naprednih molekularnih tehnik.

ANATOMSKA ORODJA



Anatomija je veda o zgradbi bioloških organizmov. Anatomija možganov se začne z zgradbo nevronov, ki so med najbolj zapletenimi in raznolikimi vrstami celic v človeškem organizmu. Znanstveniki so prvič videli nevrone v poznem 19. stoletju, kar je omogočil razvoj histoloških tehnik. Izhodišče za histološko analizo so zelo tanke rezine možganskega tkiva, na katere znanstveniki nanesejo barvila ali spojine, ki povečajo kontrast ali označijo posamezne strukture. Označene rezine nato analizirajo s svetlobnim mikroskopom, ki usmeri svetlobo skozi tanko tkivo in sistem leč, ki poveča sliko tkivne zgradbe tako, da so strukture videti do 1000-krat večje kot s prostim očesom.

Histologija je veda o celični zgradbi tkiv. Histološke tehnike lahko prikažejo razlike v gostoti posameznih vrst celic ali prisotnost nekaterih molekul, ki so značilne za prisotnost določene bolezni. Te tehnike so olajšale spoznavanje procesov, ki botrujejo nastanku nekaterih nevrodegenerativnih bolezni. Histološke metode so recimo pokazale, da je encim, ki razgrajuje acetilholin, povezan z možganskimi

plaki in pentljami pri Alzheimerjevi bolezni. V možganih bolnikov s Parkinsonovo boleznijo je histologija razkrila odmiranje nevronov, ki z izločanjem dopamina uravnavajo gibanje.

Še dolgo po tem, ko je svetlobna mikroskopija znanstvenikom omogočila prvi vpogled v nevrone, je znanstvena srenja živahno razpravljala o vprašanju, ali so nevroni posamezne celice ali neprekinjena mreža povezanih celičnih teles. Nevroni so posejani tako na gosto, da odgovora nismo imeli vse do petdesetih let 20. stoletja, ko se je razvila nova tehnologija - elektronska mikroskopija (EM). EM lahko prikaže izjemno podrobne slike celične zgradbe, povečane nekaj 100.000-krat, z usmerjanjem snopa elektronov skozi ultra tanke rezine tkiva, ki jih nato poveča in izostri z uporabo elektromagnetnih leč. S pomočjo EM so raziskovalci končno lahko videli, da nevroni niso del neprekinjene mreže, temveč ločene celice.

Čeprav gre za ločene celice, delujejo nevroni kot sestavni deli omrežij, kjer z ostalimi celicami komunicirajo prek ozkih špranj, imenovanih sinapse, kjer aksonski končič enega nevrona stopi v stik z dendritom ali celičnim telesom druge celice. En način za prikaz teh signalnih povezav med nevroni vključuje injiciranje radioaktivnih molekul ali sledilcev v telo nevrona. Raziskovalci nato spremljajo potovanje radioaktivnosti vzdolž aksona, kar izriše pot in pelje do naslednje sinapse. Podobna tehnika uporablja sledilce, ki lahko prehajajo tudi prek sinaps, od enega nevrona do drugega. S temi sledilci so znanstveniki razkrili zapletene povezave, prek katerih informacija potuje med mrežnico v zrklih in vidno skorjo v možganih.

Še ena tehnika za raziskovanje anatomije možganov je slikanje z magnetno resonanco (MR). MR je bila razvita v

osemdesetih letih prejšnjega stoletja in je pogosta metoda, s katero raziskovalci in zdravniki prikažejo podrobne slike možganov. MR temelji na uporabi močnega magnetnega polja in radijskih valov za prikaz možganov glede na razporeditev vode v tkivu. Slikanje z MR je za preiskovanca neškodljivo in neboleče, terja pa mirno ležanje ali sedenje v ozki cevi tomografa. Preiskava je tudi dokaj hrupna. Z uporabo MR-slikanja lahko raziskovalci ločijo možgansko sivino od beline. Sivino sestavljajo telesa nevronov, njihovi dendriti in sinapse. Belino sestavljajo aksoni, oviti v maščobno mielinsko ovojnico, zaradi katere so ti predeli videti svetlejši. Na temelju zaznavanja vsebnosti vode v tkivu slikanje z MR omogoča jasno razločevanje med cerebrospinalno tekočino, sivo možganovino, kjer so telesa celic, polna vode, in maščobno belino.

ORODJA RAZISKOVANJA FIZIOLOGIJE



Ko se električni impulzi prenašajo vzdolž aksonov, se informacija posreduje prek nevronskih povezav, ki prepredajo možgane. Za raziskovanje te aktivnosti raziskovalci merijo spremembe električnega naboja prek membrane posameznih nevronov z elektrofiziološkimi metodami. Zelo tanko stekleno elektrodo vstavijo v nevron, da lahko izmerijo napetost prek njegove membrane, ki se spremeni, ko je nevron vzdražen. S to tehniko lahko merijo celično aktivnost v možganih živih laboratorijskih živali, kot so podgane ali miši, kar omogoča raziskovanje prenosa živčnih električnih signalov v stanju normalnih celičnih povezav. Druga metoda raziskuje delovanje celic v rezinah možganov, ki jim z ustrezno temperaturo, kislostjo, ionsko sestavo in ostalimi pogoji v raztopini omogo-

čamo kratkotrajno preživetje v petrijevki. V taki možganski rezini lahko raziskovalci natančneje prepoznajo celice, ki jih nato preučujejo. Prav tako lahko raziskujejo učinke različnih snovi, ki jih dodajo možganskim rezinam v laboratoriju.

S temi metodami so znanstveniki prišli do pomembnih spoznanj o sinaptični plastičnosti — sposobnosti sinaps, da okrepijo ali oslabijo prenos signalov v odziv na zaznane prilive impulzov in druge spremembe. Ponavljajoče se vzburljenje živčne celice, ki ga izzovemo z urjenjem živali, da izvaja določeno nalogo, ali pa z neposrednim električnim draženjem nevrona, okrepi sinapse tega nevrona z njegovimi tarčnimi celicami in poveča verjetnost, da se bo naslednja živčna celica odzvala na prihajajoči signal.

Slabost opisanih pristopov elektrofiziologije je, da gre za invazivne metode. Toda niso vse elektrofiziološke metode invazivne: elektroencefalografija (EEG) zaznava električno aktivnost možganov brez poseganja v organizem. Pri EEG namestimo tanke ploščate kovinske elektrode na površino lasišča. Vsaka elektroda je s tanko žičko povezana s strojem, ki beleži električno aktivnost nevronov blizu možganske površine. Ta pristop je bil zlasti koristen pri raziskovanju epilepsije in faz spanja. Žal pa nam EEG ne pove ničesar o delovanju posameznih nevronov. Raziskovalci, ki jih zanima delovanje posameznih nevronov v živih možganih, lahko uporabijo metodo, ki se imenuje dvofotonska mikroskopija. Pri tej metodi mora biti poskusna žival (vinska mušica ali miš) genetsko spremenjena tako, da nekateri nevroni v njenih možganih proizvajajo beljakovino, ki sveti, kadar jo osvetlimo s svetlobo določene valovne dolžine (tj. z laserjem). Dvofotonska mikroskopija je omogočila vpogled v možgane med

normalnimi procesi (npr. učenjem), kot tudi v dogajanje med razvojem bolezni — recimo postopen propad nevronskega odziva v bližini odlag bolezensko spremenjenih beljakovin pri Alzheimerjevi bolezni.

GENETSKA ORODJA



Človeški genom je sestavljen iz treh milijard parov gradnikov deoksiribonukleinske kisline (DNK), ki jih imenujemo »baze.« Ta množica adenina (A), citozina (C), gvanina (G) in timina (T) tvori približno 20.000 genov, ki vsebujejo navodila za sintezo beljakovin, dodatne dele DNK, ki imajo regulatorno vlogo, in dele, katerih vlog še ne poznamo. Znanstveniki raziskujejo dednostne dejavnike na mnogo načinov, denimo s sledenjem bolezni ali izbranih značilnosti skozi družinske rodovnike ali z določanjem natančnega zaporedja baz v DNK (t. i. sekvence), ki vsebuje zapis za določeno značilnost. Sodobnejša genetska orodja omogočajo tudi spreminjanje genov in drugih dednih lastnosti v prid boljšemu razumevanju delovanja možganov in v korist zdravljenja motenj ali bolezni.

Znanstveniki pogosto ne vedo, kateri gen ali druga lastnost dedne snovi je temelj neke značilnosti. Ta je lahko izraz zapisa znotraj kateregakoli od 23 parov kromosomov v človeški celici. Toda raziskave genetskih povezav so raziskovalcem omogočile oblikovanje boljše predstave o položajih posameznih genov. Pri tem raziskovalci najprej izberejo neko že poznano lastnost, ki se deduje skupaj z raziskovano značilnostjo in za katero že vedo, kje se nahaja zapis v kromosomu. Ta pristop, ki olajšuje iskanje še neznanih genov, je botroval spoznanjem o dednih dejavnikih številnih nevroloških bolezni.

Ob omembi mutacij verjetno

najprej pomislimo na škodljiv vpliv sprememb posameznih baz v dednem zapisu na organizem. Toda nekatere bolezni niso izraz posameznih napačno zapisanih črk v dedni abecedi, temveč nastanejo zaradi prekomernega števila ponovitev (kopij) istega zapisa v DNK. Tak primer je Huntingtonova bolezen. Normalen gen za beljakovino huntingtin, ki se kopiči pri tej bolezni, vsebuje okoli ducat ponovitev kratkega odseka DNK, pri bolnikih pa število teh ponovitev lahko preseže 100 kopij. Raziskovalci danes uporabljajo t. i. DNK-čipe ali mikromreže, da zaznajo spremembe v številu kopij dela dednega zapisa. Omenjena »mreža« v izrazu mikromreža se nanaša na tisoče točk, urejenih v vrste in stolpce na površini DNK-čipa. Vsaka točka vsebuje znano zaporedje dednega zapisa, ki se lahko poveže z ustreznimi deli dedne snovi v raziskovanem vzorcu. S tem orodjem lahko znanstveniki primerjajo vzorce DNK dveh oseb, ene zdrave in ene z določeno motnjo, in vidijo, ali so delčki zapisa DNK prisotni v več kopijah pri eni od obeh oseb. Druga vrsta mikromreže omogoča prepoznavo morebitne premestitve dela kromosoma (t. i. kromosomska translokacija) iz običajnega mesta na drug kromosom.

V sodobnem času smo priča izjemnemu napredku postopkov za določanje zaporedja (sekvence) baz (t. i. sekveniranja) DNK, ki omogočajo učinkovito in cenovno dostopno raziskovanje zaporedij baz v DNK, povezanih z boleznimi. V začetku tega tisočletja je projekt Humani genom (ang. Human Genome Project) objavil večino človeškega dednega zapisa. Temu je kmalu sledilo boljše razumevanje delovanja možganov na ravni genov, celic in nevralnih omrežij. Genomika lahko pomaga prepoznati genske variacije, ki prispevajo k različ-

nim motnjam, od depresije in shizofrenije do motenj gibanja.

Genetsko raziskovanje je že daleč preseglo branje dednega zapisa. V zadnjih letih so znanstveniki izpilili molekularno orodje, s katerim lahko dedni zapis urejajo bolj natančno in učinkovito kot kdajkoli prej. To orodje, imenovano CRISPR (angl. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats* ali »gručasto urejeno razporejene palindromne ponovitve«), je vzniknilo naravno, kot bakterijski obrambni odziv na viruse. Znanstveniki uporabljajo orodje CRISPR tako, da ga usmerijo na določeni izbrani del DNK-zapisa pri poskusni živali ali na človeških celicah v kulturi. Z dodatkom encimov, ki prepoznani del DNK izrežejo in nadomestijo z novim, lahko znanstveniki ustvarijo mutacije, ki so jih prepoznali pri bolnikih, ali dodajo nove dele zapisa, da preverijo njihove učinke. Z orodjem CRISPR so znanstveniki pri poskusnih glodalcih uspeli posnemati spremembe, kot jih najdemo pri Alzheimerjevi bolezni, z namenom raziskovanja bolezni in možnih postopkov zdravljenja. CRISPR je uporaben tudi za raziskovanje človeških nevronov, ki nosijo mutacije. S tem orodjem se približujemo razumevanju vloge mutacij pri nastanku avtizma, Parkinsonove bolezni in drugih stanj, ki vplivajo na razvoj in delovanje nevronov.

Optogenetika je še en zanimiv primer uporabe genetskih orodij v raziskovanju možganov. Ta izjemna tehnika omogoča raziskovalcem, da nadzorujejo delovanje možganov s svetlobnimi pulzi. Za optogenetsko raziskovanje znanstveniki najprej naredijo mišje nevrone občutljive na svetlobo tako, da v genom živali vstavijo gen za svetlobno občutljivo beljakovino. Nato v možgane vstavijo optične kable, ki s kratkimi pulzi

svetlobe osvetljujejo nevrone in jih tako vzdražijo ali zavrejo, kar se kaže v spremenjenem vedenju živali. Optogenetika je izboljšala naše razumevanje delovanja nevronske omrežij. Omogočila je tudi uravnavanje kompleksnih vedenj živali v različnih razmerah, od spanja do odvisnosti od drog.

Morda tega ne bi pričakovali, a genetika ni vedno vezana na genski zapis. Omenili smo že regulatorne dele DNK, katerih funkcija je uravnavanje izražanja genov. Ti regulatorni odseki DNK in encimi, ki so povezani z njimi, določajo, pod kakšnimi pogoji (npr. v katerih celicah, pri kateri starosti itd.) bo gen izražen in kdaj bo njegovo prepisovanje zavrtlo. Opisane epigenetske spremembe se odvijajo skozi proces, pri katerem se drobni kemijski zaznamki pripnejo na regulatorne odseke v genih. Zaznamki so signali, ki določajo, ali bo gen izražen (in bo botroval nastanku določene beljakovine) ali ne. V zadnjih desetletjih so raziskave epigenetskih mehanizmov prispevale k boljšemu razumevanju vloge genske regulacije v razvoju in delovanju možganov. Razodele so tudi, da lahko mutacije regulatornih delov DNK prispevajo k nastanku bolezni.

Genetika nevroloških bolezni

Vpliv mutacij na izražanje določenih znakov in simptomov bolezni se razlikuje med posamezniki in tudi med boleznimi. Neka mutacija lahko pojasni določene motnje, drugih pa si z njo ne moremo razložiti. Pogosto je mutacija le ena v nizu možnih genetskih sprememb pri bolniku. Vzemimo za primer lizencefalijo (starogr. *lissos* (gladek) in *enkephalon* (možgani)), razvojno motnjo, pri kateri je površina možganov povsem gladka (in ne prekrita z značilnimi vijugami možganske skorje). Dojenčki s to motnjo kmalu po rojstvu

razvijejo obliko epilepsije, ki ni odzivna na zdravlila, ter kažejo izrazito intelektualno in motorično oškodovanost. Okoli 70 odstotkov teh bolnikov ima mutacijo v genu *LIS1*, toda prepoznani sta vsaj še dve drugi mutaciji, ki lahko povzročita takšno okvaro. Pri drugi genski motnji, t. i. sindromu Kabuki, so v ospredju klinične slike umska oškodovanost, značilen videz obraza, počasna rast in drugi znaki. Diagnoza te bolezni je zahtevna zaradi širokega razpona možnih manifestacij. Sekveniranje DNK je pokazalo, da ima večina bolnikov s sindromom Kabuki mutacijo v genu *KMT2D*, a te mutacije ne najdemo pri vseh bolnikih, nekateri bolniki pa jo imajo le v nekaterih celicah. Dodatno so pri bolnikih s tem sindromom našli mutacije v drugih genih, ki imajo podobno vlogo kot gen *KMT2D*.

Nosilci mutacij niso vedno bolni – ne kažejo nujno znakov bolezni. Sindrom krhkega kromosoma X, najpogostejši vzrok prirojene umske oškodovanosti moških, je posledica prekomernega števila ponovitev kratkih odsekov v genu *FMR1*. Produkt tega gena, ki je nujno potreben za delovanje sinaps, je okvarjen. Nekateri posamezniki z večjim številom ponovitev odsekov v *FMR1* sami niso prizadeti, a zelo verjetno napako posredujejo potomcem, pri katerih se število ponovitev lahko poveča in so zato umsko oškodovani.

ORODJA ZA RAZISKOVANJE VEDENJA

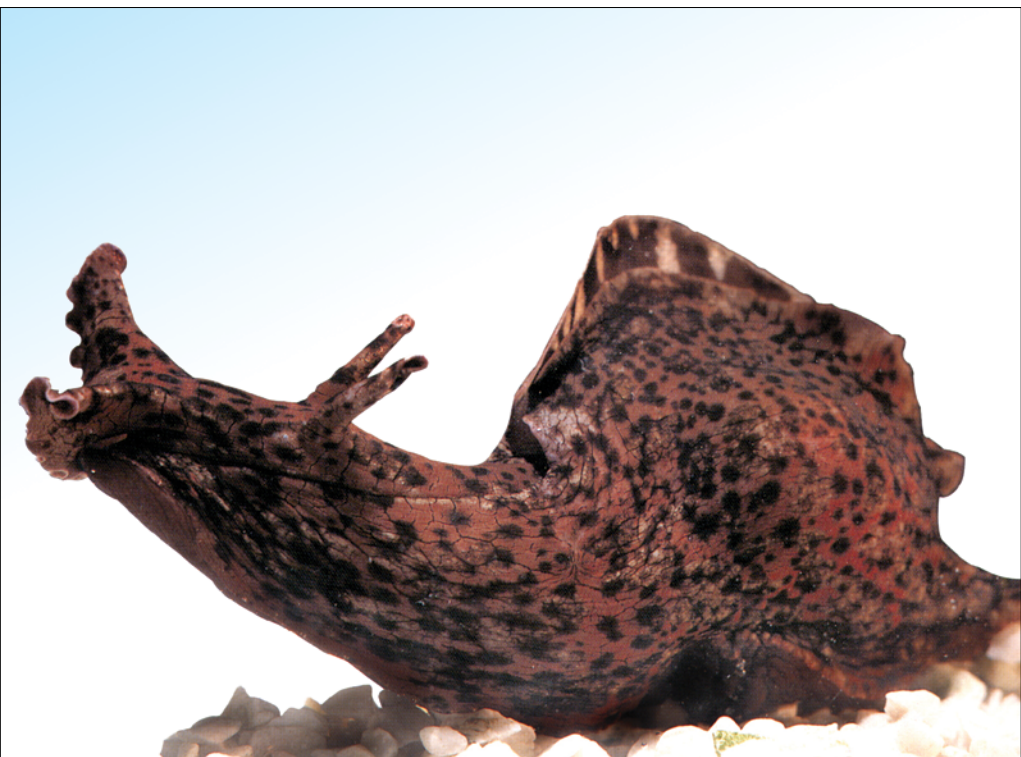


Raziskovalci se pogosto zatekajo k poskusom na živalih v iskanju odgovorov na vprašanje, kako delovanje možganov poraja vedenje. Dvajset centimetrov dolg morski polž (lat. *Aplysia*), ki nima možganov, ni videti kot obetaven model za raziskave delovanja možganov, a skozi leta so poskusi na tej živali

razkrili pomembne mehanizme učenja in spomina. *Aplysia* ima le okoli 10.000 nevronov (človek jih ima okoli 86 milijard), a nekateri med njimi so dovolj veliki, da se jih vidi s prostim očesom, in so zato dostopen poskusni model. *Aplysia* izraža preproste vedenjske vzorce, ki jih lahko spremenjamo s treningom. Ob blagem električnem sunku polžjega repa se nenaučen polž odzove z refleksnim odmikom škrge. Lahko pa ga naučimo, da umakne škrgo že v odziv na neškodljiv dotik, če smo tak dotik med treningom polža »povezali« s sočasnim električnim sunkom. Znanstveniki so ugotovili, kako časovni potek treninga vpliva na učenje, in odkrili molekule, ki okrepijo sinapse pri polžu tako, da je ob naslednjem dražljaju odziv nevronov večji. Velik del teh mehanizmov, odkritih pri polžu, velja tudi za človeka.

Vinska mušica (lat. *Drosophila*) je še en pogost živalski model za preučevanje vedenja, posebno v raziskavah vplivov genetskih dejavnikov na vedenje. Variacije v enem izmed genov (t. i. *foraging gene*) določajo, ali se bodo mušice med hranjenjem premikale ali bodo ostale na mestu. Mušice z mutacijami v drugem genu (t. i. *timeless gene*) ne izražajo normalnega dnevnega ciklusa budnosti in spanja. Mutacije genov vplivajo na velik razpon vedenja mušic, od agresivnosti do dvorjenja, kot tudi na učenje in spomin. Mnogi od teh genov imajo ustrezne v človeškem genomu.

Odvisnost je eden večjih izzivov v raziskovanju človeškega vedenja. Pomembno je, da to motnjo začnemo boljše razumevati in da najdemo nove načine zdravljenja. Nekateri poskusni živali, denimo podgane, bodo uživale alkohol in droge, tudi če so ob tem deležne neprijetnih dražljajev, kot sta grenak priokus ali električni sunek.



National Human Genome Resource Institute.

Zaradi živčevja, ki je veliko bolj preprosto od sesalskega, je bil morski polž *Aplysia* pomemben živalski model v zgodnjih raziskavah nevrobiologije učenja in spomina.



Paulomeloadv.

Drosophila melanogaster (na sliki) se pogosto uporablja v raziskavah možganov in vedenja

Znanstveniki so odkrili spremembe v možganih živali, ki kažejo takšno, za odvisnost značilno vedenje, in odslkavajo nekatere značilnosti možganov ljudi z odvisnostjo. Zanimivo je, da nekateri soji podgan izražajo veliko dovzetnost za razvoj odvisnosti in vračanje k vedenju, značilnem za odvisnost, medtem ko so drugi bolj odporni. S primerjanjem genetskih značilnosti dveh sojev podgan z različno nagnjenostjo k odvisnosti od kokaina so znanstveniki prepoznali genetske različice, povezane z enim in drugim vedenjem; izsledki kažejo, da vključeni geni in njihovo epigenetsko uravnavanje igrajo vlogo v dovzetnosti za razvoj odvisnosti. Te raziskave lahko pripomorejo k boljšemu razumevanju razvoja odvisnosti pri ljudeh, lahko pa tudi utrejo pot k prepoznavi posameznikov z večjim tveganjem za to motnjo.

Znanstveniki raziskujejo tudi vedenje ljudi. Zgodnje raziskave povezav določenih vedenj z aktivnostjo možganskih predelov so potekale kot opazovalne raziskave vedenja in osebnostnih značilnosti posameznikov, ki so utrpeli okvare majhnih predelov možganov zaradi poškodb ali kirurških posegov. Tako so raziskovalci ugotovili, da so ljudje po okvari čelnega režnja pogosto postali neobzirni in impulzivni. Sodobne slikovne metode, ki jih predstavljamo v nadaljevanju, tudi omogočajo razumevanje povezav možganske aktivnosti z določenimi vedenji. Prepoznavna človeških obrazov pri preiskovancih poteka sočasno s povečano aktivnostjo majhnega predela možganske skorje, ki pa ni aktiven, kadar isti preiskovanci opazujejo živalske obraze. Tehnike funkcijskega slikanja možganov so uporabne tudi za raziskovanje motenj v delovanju možganov, recimo za določanje predelov v možganih, ki so bolj aktivni pri

bolnikih s shizofrenijo med doživljanjem slušnih halucinacij.

ORODJA ZA BIOKEMIJO



Čeprav veliko govorimo o prenosu električnih signalov vzdolž živčnih celic, možgani v prenosu informacij uporabljajo tudi molekule in kemijsko sporočanje med celicami. Nevrotransmiterji so kemijski sporočevalci, ki potujejo skozi sinaptično špranjo in prenašajo informacijo od presinaptične (dohodne) celice k postsinaptični (odhodni). Z uporabo mikrodializne metode lahko raziskovalci spremljajo takšno kemijsko sporočanje. S tankimi cevčicami, ki jih vstavijo v možgane, vzorčijo majhne količine tekočine tik ob nevronih in analizirajo kemijsko sestavo te tekočine. Na primer, z analizo kemijske sestave tekočine tik ob nevronih med procesom učenja lahko raziskovalci prepoznajo molekule, ki so udeležene v medceličnem sporočanju tekom učenja.

Mikrodializo pa lahko uporabimo tudi za dostavljanje snovi v možgane. Mnoge snovi imajo pomembne učinke na možgane in z natančnim odmerjanjem in raziskovanjem učinkov teh snovi na posamezne nevrone v možganih lahko bolje razumemo mehanizme njihovega delovanja. Farmakologija, veda o vplivih različnih učinkovin (npr. zdravil ali drugih snovi) na biološki sistem, se posveča raziskovanju novih snovi, denimo za lajšanje bolečine ali zdravljenje psihiatričnih bolezni, raziskuje pa tudi mehanizme odvisnosti in drugih neželenih učinkov različnih snovi.

Še ena pomembna metoda za raziskovanje delovanja molekul v možganih je masna spektrometrija. Po pridobitvi vzorca iz možganov (npr. z uporabo metode, kot je mikrodializa) izpostavimo snovi v vzorcu ionizaciji (tako

postanejo električno nabite), nakar jih pošljemo skozi električno ali magnetno polje, kjer na njihovo premikanje ključno vpliva njihova masa. Tako lahko pridobimo dragocene podatke o značilnostih molekul. Masna spektrometrija je pomembno prispevala k raziskovanju nevrodegenerativnih bolezni. Primer je eno izmed zdravil za Parkinsonovo bolezen, ki ima izrazite neželene učinke, kot so nehoteni gibi. Z uporabo masne spektrometrije so raziskovalci določili predel v možganih, kjer omenjeno zdravilo proži nehotene gibe. Takšna spoznanja lahko peljejo k postopkom za ublažitev ali preprečitev neželenih učinkov.

ORODJA ZA RAZISKAVE NA LJUDEH



Mnoge od predstavljenih metod so preveč invazivne za uporabo na ljudeh. To pa ne velja za nove pristope k slikovnemu prikazu delovanja možganov, saj ti ne terjajo vrtanja lukenj v lobanjo in nimajo drugih trajnih posledic. Funkcijsko slikanje z magnetno resonanco (znano pod kratico fMRI iz angl. *functional magnetic resonance imaging*) lahko uporabimo za snemanje možganske aktivnosti osebe, ki mirno leži v tunelu snemalne naprave (skenerja). S to metodo lahko zaznavamo spremembe v pretoku krvi in razlike v oksigenirani (s kisikom bogati) in deoksigenirani (iz katere je kisik že izstopil v tkivo) krvi, saj bolj aktivni predeli možganov potrebujejo več kisika in hranil, ki jih prinaša oksigenirana kri. Čeprav so te spremembe le posredni izraz nevronske aktivnosti, lahko z njimi dokaj natančno spremljamo delovanje možganskih predelov.

Za razliko od fMRI, kjer spremljamo spremembe pretoka krvi, lahko z magnetoencefalografijo (MEG) zaznavamo dejanske električne tokove



Magnetnoresonančni slikovni podatki (MRI) so vir podrobnih slik organov, kot so možgani.



Miši so med najpomembnejšimi živalmi v raziskavah živčevja.

skozi gruče nevronov. Kadar je vzdraženje nevronov usklajeno (sinhronizirano), njihovi skupni električni tokovi ustvarjajo šibka magnetna polja, ki jih oprema za MEG lahko zazna. Preiskovanec sedi ali leži, njegovo glavo pa obdaja čeladi podobna naprava, ki zaznava magnetna polja. MEG je bil uporaben v mnogih raziskavah: od raziskovanja odzivanja slušne skorje na zvoke do prepoznavne predelov v možganih, kjer vznikne epileptična aktivnost. MEG je uporabna za spremljanje hitrih sprememb v možganski aktivnosti (ima visoko časovno ločljivost), ne more pa natančno določiti izvora aktivnosti (ima slabšo prostorsko ločljivost). Zato raziskovalci

kombinirajo podatke, pridobljene z MEG (za hitro sledenje spremembam možganske aktivnosti), s tistimi od fMRI (ki odprejo vpogled v prostorske značilnosti delovanja možganov).

Bližnja infrardeča spektroskopija (angl. *near-infrared spectroscopy* - NIRS) je podobna fMRI v tem, da spremlja pretok oksigenirane krvi za posredno oceno nevronske aktivnosti. Ključna razlika je v tem, da NIRS omogoča zgolj meritve aktivnosti blizu površine možganov. Obenem pa je ta metoda precej cenejša in manj zahtevna od fMRI ter bolj udobna za preiskovanca. Za izvedbo NIRS potrebujemo le posebno kapo z ustrezno napeljavo, ki omogoča obsevanje z laserskimi žarki (moč je manjša od 1 megavata) in zaznavanje svetlobe po njenem prehodu skozi možgane. NIRS je uporabna za oceno nekaterih možganskih okvar in spremljanje oksigeniranosti možganov bolnikov v splošni anesteziji. Zaradi enostavne uporabe je NIRS - za razliko od fMRI - priročna za spremljanje možganske aktivnosti tudi v razmerah, ko ljudje izvajajo različne naloge (npr. vozijo avtomobil po avtocesti).

Pozitronska izsevna tomografija (angl. *positron emission tomography* - PET) zaznava kratkožive radioaktivne snovi, ki jih preiskovancem vbrizgamo v kri. Radioaktivne snovi so lahko različne, recimo kisik, glukoza, nevrottransmitter ali drobna molekula, ki se veže na bolezensko spremenjene beljakovine. PET-skener

zaznava razporeditev teh snovi v telesu. Če uporabimo radioaktivni kisik, lahko ocenjujemo pretok krvi, radioaktivni nevrottransmitter pa bomo našli v predelih možganov, kjer je ta molekula udeležena pri prenosu informacij in kjer se nahajajo ustrezni receptorji. PET lahko označi tudi beljakovinske plake, značilne za Alzheimerjevo bolezen, kar omogoča prepoznavo bolezenskih sprememb zgodaj v razvoju bolezni. PET ima zgledno časovno ločljivost (podobno kot MEG), nima pa dobre prostorske ločljivosti. Nekatere metode za raziskovanje človeških možganov lahko tudi spreminjajo možgansko aktivnost. Primer je magnetno draženje možganov skozi lobanjo (angl. *transcranial magnetic stimulation* - TMS). Pri TMS tuljavo, ki ustvarja magnetno polje, približamo glavi preiskovanca. Magnetno polje prodira skozi lobanjo in prehodno vzburi ali utiša predel možganske skorje. TMS zato lahko uporabljamo za lajšanje psihiatričnih motenj, kot so tesnoba, depresija ali posttravmatska stresna motnja. Zdi se, da je TMS uporabna možnost pri motnjah, ki se ne odzivajo na zdravlila.

Čeprav je nevroznanost izjemno napredovala, odkar so raziskovalci prvič ugledali nevrone pod mikroskopom, mnogih pojavov, povezanih z uporabo sodobnih raziskovalnih metod, še ne razumemo. Primer so podatki, ki jih pridobimo z EEG. Metoda kaže, da imajo različni predeli možganov zanje značilne ele-

ktrične ritme ali nihanja (oscilacije). To velja denimo za vidno skorjo. Čeprav uporabljamo EEG že od leta 1929, še vedno ne razumemo, kako nevrnalna omrežja ustvarjajo te vzorce (imenovane »možganski valovi«).

Ena veja nevroznanosti, ki lahko pomaga premostiti vrzel med spoznanji na mikroskopski ravni z onimi, ki jih dobimo z opazovanjem celih možganov, je računska nevroznanost. Raziskovalci znotraj te discipline razvijajo teorije ali modele o tem, kako možgani procesirajo informacije, nato pa preverjajo delovanje teh modelov glede na resnične podatke, pridobljene z raziskovanjem živčevja. Tako lahko denimo analizirajo podatke iz EEG in slike iz fMRI, nato pa razvijejo matematične modele za razlago udeležene nevronske in omrežne aktivnosti. Podatki, zbrani s številnimi metodami, ki smo jih predstavili v tem poglavju (npr. elektrofizilogija, molekularne raziskave, anatomija, funkcijsko slikanje možganov), lahko prispevajo k izboljšanju teh računskih modelov.

To poglavje je ponudilo prelet raziskovalnih metod, ki so spodbudile in še vedno spodbujajo odkritja v nevroznanosti. Z vznikom novih tehnik in tehnologij bodo tudi te postale del nabora pristopov za boljše razumevanje možganov in odkrivanje novih pristopov za pomoč ljudem, ki jih prizadenejo bolezni možganov. ■

Spopadanje z izzivi človeštva

MOŽGANSKO-RAČUNALNIŠKI VMESNIK



Vsakdo, ki pozna
nevrološko oškodova-

nega posameznika – nekoga, ki na primer trpi zaradi cerebralne paralize, posledic prometne, športne ali druge nesreče, ali koga, ki je preživel možgansko kap – iz prve roke razume, da je sporazumevanje z zunanjim svetom in opravljanje vsakodnevnih nalog lahko izziv. Na srečo tehnološki napredki zadnjih desetletij ponujajo nove iztočnice za premostitev tovrstnih ovir. Možgansko-računalniški vmesniki lahko na podlagi zaznane aktivnosti nevronov, običajno prek elektrod na površju skalpa ali v notranjosti možganov, predvidijo namero preiskovancev za izvedbo določenega giba ali vedenjskega vzorca, kar živalskim in človeškim preiskovancem lahko omogoča ali povrne nadzor nad okolico, od krmiljenja kurzorja ali robotskega uda do igranja videoiger zgolj z mislimi.

Kljub temu, da se sliši kot znanstvena fantastika, večina napredka na področju elektronskih možganskih vsadkov izhaja iz **bazičnih poskusov**, ki so preverjali, kako človeški ali živalski preiskovanci načrtujejo in nadzorujejo različne vrste gibov. Žice, tanjše od lasu in vsajene globoko v možgane opic in podgan, so omogočile beleženje vzorcev proženja nevronov premotorične, primarne motorične in zadajšnje temenske skorje takrat, ko so živali izvajale določeno nalogo, kot je pritiskanje ročice. Ti vzorci so se sčasoma prevedli v računalniške algoritme, ki so živalim omogočile izvedbo iste naloge tako, da so zgolj z mislimi krmilile umetni ali robotski ud.

Možgansko-računalniški vmesniki so se hitro izkazali za klinično uporabne: nevroznanstveniki in kirurgi

so bolnikom z epilepsijo, paralizo, amiotrofično lateralno sklerozo ali po možganski kapi v možgane vsadili elektrode v upanju, da jim bodo s tem omogočili sporazumevanje in samostojno premikanje. V zgodnjih poskusih so bolniki pridobili zgolj omejen nadzor nad računalniško miško. Temu je leta 2011 sledil preboj: tetraplegični bolniki so, po večmesečni vadbi, lahko nadzorovali robotski ud do te mere, da so spili požirek vode ali segli po roki bližnje osebe.

Nadaljnji razvoj te tehnologije bolnikom omogoča tudi čedalje boljši nadzor nad lastnimi paraliziranimi udi: elektrodni čipi v njihovih možganih so povezani z rokavi ali rokavicami na prizadetem udu in lahko s pošiljanjem majhnih električnih impulzov, ki vzdražijo bolnikove živce, znova predramijo ohromljene mišice. Tovrstne naprave je potrebno pred splošno uporabo še poenostaviti, zmanjšati in izpiliti njihovo zanesljivost, k čemur bo verjetno pomembno prispeval razvoj brezžične tehnologije.

Vzporedno poteka raziskovanje uporabe podobnih naprav na širšem področju nevroprotez, ki ne le prejemajo ukaze neposredno iz bolnikovega živčevja, temveč lahko vanj pošiljajo tudi povratne informacije (kot to na primer počnejo mrežnični vsadki in prostetični udi). Proteze za zgornje ude se že dolgo niso pomembno izboljšale, kar se tiče vodljivosti, nekateri novi modeli pa v svoje delovanje vključujejo tudi mišice in živčevje uporabnikov ter jim po eni strani omogočajo boljši nadzor nad protezo, po drugi pa celo zaznavanje predmetov, s katerimi so v stiku. Kljub temu so tudi najnaprednejše nevroproteze, na primer možganski vsadki, omejeni s številom in življenjsko dobo elektrod, saj se trenutno lahko povezujejo le z okoli 100 nevroni. Raziskovalce in razvijalce

tehnologij torej čaka še precej dela, vendar jih to ne omejuje pri raziskovanju širših področij, kjer bi se tovrstna tehnologija izkazala za uporabno – na primer povrnitev spomina, izboljšanje umskih sposobnosti in zdravljenje motenj, kot so depresija, Alzheimerjeva bolezen in epilepsija.

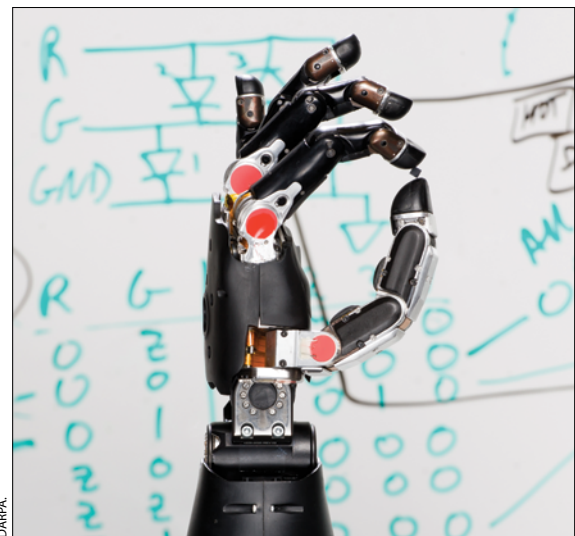
GLOBOKA MOŽGANSKA STIMULACIJA



Uvid v patofiziološko ozadje motenj gibanja je ponovno

zanetil zanimanje za njihovo zdravljenje z uporabo usmerjene električne stimulacije. Najnaprednejšo in najnatančnejšo metodo, globoko možgansko stimulacijo (angl. *deep brain stimulation* - DBS), so navdihnili srčni spodbujevalniki. Pri DBS se elektrode namesto v srčno mišico vsadijo v vnaprej določena področja možganov, glede na njihovo nahajališče pa lahko lajšajo različne motnje v delovanju možganov.

Bolniki so med posegom za vsaditev elektrod običajno budni, zato da lahko nevrolog sproti preverja, ali se nahajajo na pravem mestu. Bolnikovo glavo pri miru drži **stereotaktični okvir**, kirurg pa vmes v lobanjo (eno- ali obojestransko) zavrti majhne luknjice, skozi katere globoko v možgane porine tanke, izolirane žice, ki imajo na koncih elektrode. V ločenem posegu jih nato poveže z generatorji električnih impulzov, ki so vsajeni v podkožje zgornjega prsnega koša in ki, ko so prižgani, po žicah pošiljajo električni tok do tarčnih nevronov, kar spremeni njihovo delovanje. Uporaba DBS temelji na dejstvu, da se nevroni sporazumevajo z električnimi signali, ki so lahko spremenjeni pri številnih motnjah gibanja – in tako, kot lahko kričanje popolnoma preglesi ostale zvoke v prostoru, lahko tudi odkloni v električnih signalih vodijo v spremenjene, bolezenske gibalne vzorce. DBS to »kričanje« prekine in ponovno vzpostavi



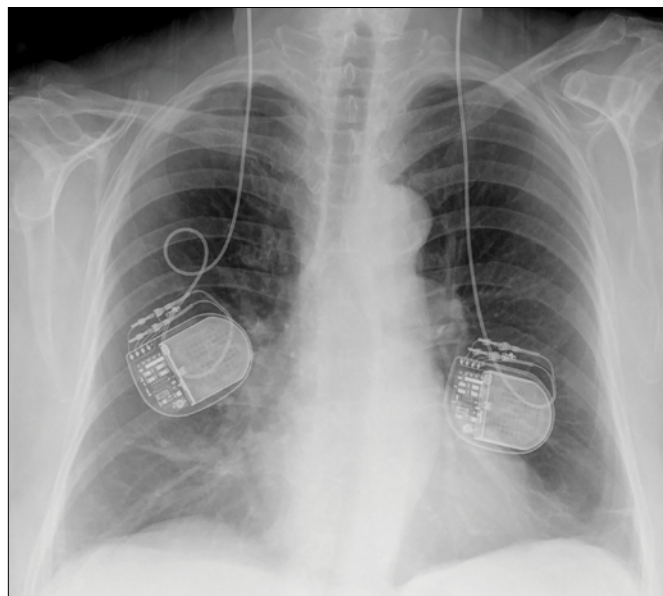
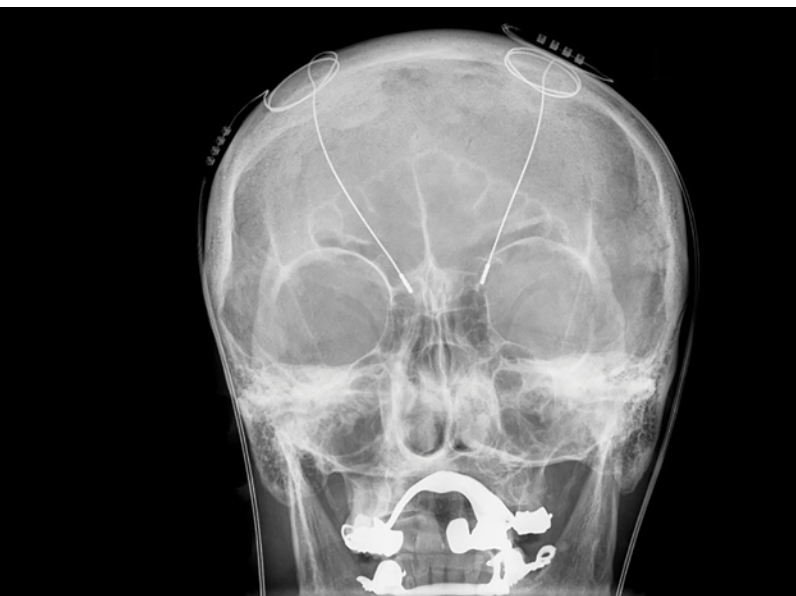
DARPA

Razvoj možgansko-računalniških vmesnikov je omogočil osupljive napredke pri zdravljenju, vključno z nadomestnimi udi, ki jih bolniki nadzirajo z mislimi.

normalno stanje.

Pri odločanju o tem, kje je možgansko aktivnost treba utišati ali ponovno vzpostaviti, se nevrokirurgi opirajo na leta raziskav, ki so pri bolnikih s tremorjem zaradi Parkinsonove bolezni to ugotovljale z uporabo slikovnih metod, preučevanja nevroanatomskih značilnosti in temeljnih poskusov na nečloveških primatih. DBS se uporablja tudi za zdravljenje epilepsije, distonije, Tourettovega sindroma in celo obsesivno-kompulzivne motnje, potekajo pa tudi raziskave, ali morda pride v poštev pri zdravljenju posameznikov z depresijo, ki se ne odzivajo na zdravljenje z zdravili, in podobnimi duševnimi motnjami.

Kljub temu pa so z DBS, kot z vsakim kirurškim posegom, povezana določena tveganja. Gre za močno invaziven poseg, ki ga lahko spremljajo zapleti, vključno z okužbami, možgansko kapjo in možganskimi krvavitvami. Bolnika mora po posegu redno pregledovati nevrolog, potrebno pa je poskrbeti tudi za pravočasno menjavo baterij (na 3 do 4 leta).



Hellenhof.

Pri globoki možganski stimulaciji so elektrode vsajene v globoke možganske strukture, kamor pošiljajo električne impulze. Te ustvarjajo baterije, vsajene v podkožje bolnikovega prsnega koša, kot kaže rentgenska slika na desni.

PSIHOAKTIVNO ZDRAVLJENJE



Transkranična stimulacija

Poznamo tudi nekatere neinvazivne oblike zdravljenja, s katerimi lahko vzdražimo nevrone v bližini površja možganov: transkranično magnetno stimulacijo (TMS), transkranično stimulacijo z direktnim električnim tokom (angl. *transcranial direct current stimulation* - tDCS) in transkranično stimulacijo z izmeničnim električnim tokom (angl. *transcranial alternating current stimulation* - tACS). Vse uporabljajo bodisi magnetno polje ali šibak električni tok, kar spremeni aktivnost živčnih celic v tarčnem delu možganske skorje in vpliva tudi na globlja področja možganov, s katerimi se povezujejo.

Med zdravljenjem s TMS bolnik sedi, medicinska sestra ali tehnik pa k njegovi glavi približa magnetni stimulator. Ta naprava s kratkimi, nebolečimi magnetnimi impulzi, ki so podobne jakosti, a precej bolj usmerjeni od tistih pri magnetnoresonančnem slikanju, vzdraži nevrone

v možganski skorji. Pri zdravljenju depresije je tarčno področje skorja levega prefrontalnega režnja, z vzdraženjem tamkajšnjih nevronov pa se bolnikovo razpoloženje sčasoma izboljša.

Pri tDCS je princip delovanja podoben, le da namesto magnetnih polj uporabljamo nekaj miliamperov direktnega električnega toka. Čeprav sta tDCS in tACS še v zgodnjih fazah razvoja, imata v primerjavi z DBS in TMS nekaj pomembnih prednosti: bolniki ob njihovi uporabi poročajo le o blagem mravljinčenju ali občutku lahkega dotika, naprave pa so cenejše, lažje premične in manj zahtevne za uporabo kot tiste pri TMS in DBS.

Izsledki nekaterih raziskav nakazujejo, da bi tDCS in tACS lahko prispevali k boljšemu delovnemu spominu, lažšanju kronične bolečine in simptomov depresije, fibromialgije, shizofrenije ter drugih motenj. Zaključki meta-analiz jih žal ne podpirajo, strokovnjaki pa tudi še niso soglasni glede tega, kako naj bi te naprave pravzaprav delovale in kakšen

je najboljši pristop k njihovi uporabi.

Nova zdravila

Večina zdravnikov za zdravljenje nevroloških in psihiatričnih motenj najprej poseže po zdravilih. Vsi antidepresivi, antipsihotiki in druge psihoaktivne učinkovine so danes v uporabi zato, ker so prestali obsežna klinična preizkušanja, njihovo predpisovanje pa je precej podobno tistemu iz petdesetih let prejšnjega stoletja, ko smo jih začeli uporabljati. V vsaki skupini teh zdravil se je pojavilo nekaj novih učinkovin, ki se na svoje tarče vežejo bolje, zaradi česar so bolj učinkovite in, v nekaterih primerih, povzročajo tudi manj neželenih učinkov. Vseeno pa gre v veliki večini zgolj za izboljšave že obstoječih zdravil, povsem nova zdravila pa so redka, saj jih je težko razviti.

Med pomembnejše izzive, ki upočasnjujejo razvoj novih učinkovin za zdravljenje nevroloških in psihiatričnih motenj, sodi iskanje molekul, ki zlahka prečkajo **krvno-možgansko pregrado** – sloj tesno povezanih en-



Oxford Centre for Functional MRI of the Brain, Oxford University.

Magnetnoresonančno slikanje podrobno prikaže zgradbo možganov. Tkiva, bogata z vodo in maščobami, so na sliki svetlejša.

dotelijskih celic, ki openja notranjost možganskih žil, in visoko specializiranih astrocitov. Čeprav v normalnih pogojih pregrada ščiti možgane pred vdorom neželenih ali nevarnih snovi, je v tem celo preveč uspešna, saj obenem tudi preprečuje vstop mnogim zdravilom, ki jih bolnik prejme v obliki tablet, obližev, injekcij ali klistirjev. Raziskovalci so morali zato razviti zelo majhne molekule in nove tehnologije, kot so nanodelci, encimi, ki učinkovine pretvorijo v aktivno obliko šele, ko prečkajo krvno-možgansko pregrado, in ustrezno prirejena protitelesa.

Veliko pozornosti so, zlasti pri tistih, ki se ukvarjajo z zdravljenjem Alzheimerjeve bolezni, požela tudi prva preizkušanja zdravil, ki za odstranjevanje neželenih beljakovin iz možganov izkoriščajo imunski sistem. Če so miši in opice prejele cepivo z delom molekule, ki v možganih bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo tvori amiloidne plake, so njihovi imunski sistemi izdelali protitelesa, ki so lahko prehajala v možgane in te

plake »označila«, to pa je mikroglijo spodbudilo k temu, da jih je začela odstranjevati. Cepljene miši, ki so bile sicer vzrejene tako, da je pri njih prišlo do razvoja stanja, podobnega Alzheimerjevi bolezni, so se v primerjavi z necepljenimi istovrstnimi mišmi bolje izkazale na preizkusih spomina (kot je Morrisov vodni labirint), kar morda pomeni, da cepivo lahko blaži motnje spomina pri Alzheimerjevi bolezni.

Žal se je večina teh cepiv v kasnejših kliničnih preizkušanjih izkazala za neučinkovite, včasih so se pojavili tudi hudi stranski učinki, kot je vnetje možganov, zato so bile novejšje različice prirejene tako, da niso izzvale tolikšnega avtoimunskega odziva ali pa so bile usmerjene proti stopnji amiloidne beljakovine, ki se še ni začela združevati v plake.

Nekatere druge oblike zdravljenja delujejo tako, da spodbujajo delovanje možganom lastnih rastnih dejavnikov – beljakovin in peptidov, ki podpirajo rast in preživetje posameznih vrst živčnih celic – z

namenom zaviranja celične smrti pri različnih nevrodegenerativnih boleznih. Izsledki posameznih predkliničnih in zgodnjih kliničnih preizkušanj podpirajo uporabno vrednost enega izmed tovrstnih dejavnikov, **rastnega dejavnika živčevja** (angl. *nerve growth factor* - NGF), ki je, ko so ga injicirali v možgane bolnikov z Alzheimerjevo boleznijo, prispeval k obnovi in razrastu holinergičnih živčnih vlaken okoli mesta injekcije, učinki pa so se v nekaterih primerih ohranili tudi deset let.

Tudi **možganski nevrotrofični faktor** (angl. *brain-derived neurotrophic factor* - BDNF) se zdi obetaven kot morebitno sredstvo za zdravljenje Alzheimerjeve, pa tudi Huntingtonove in Parkinsonove bolezni, amiotrofične lateralne skleroze ter Rettovega sindroma, saj se zdi, da so njegovi učinki še bolj izraziti od učinkov NGF. Zanimivo pa je, da lahko bolnikom koristi tudi zaviranje delovanja nekaterih rastnih dejavnikov, na primer zaviralca izražanja nevritov. Njegovo izražanje je, glede na nekatere raziskovalne izsledke, povečano v zgodnjih fazah določenih motoričnih motenj, kar bi lahko preprečevalo obnavljanje okvarjenih živcev. Raziskovalci zato pri bolnikih z ALS in poškodbami hrbtenjače izvajajo klinična preizkušanja protiteles, usmerjenih proti tej beljakovini, tudi v splošnem pa velja, da naraščajoča potreba po učinkovitih načinih zdravljenja nevroloških in duševnih motenj spodbuja raziskovalce in zdravnike pri razvijanju novih pristopov in zdravil.

NAPOVEDOVANJE BOLEZNI S SLIKOVNIMI METODAMI IN POSAMEZNIKU PRILAGOJENO ZDRAVLJENJE



Čedalje boljše razumevanje

odklonov v zgradbi in delovanju živčevja, ki so značilni za posamezne nevrološke motnje, pomeni tudi možnost hitrejša diagnoze – celo pred pojavom simptomov in znakov bolezni. Številna bolezenska stanja, na primer Alzheimerjevo bolezen, spremljajo vzorci možganske aktivnosti in sprememb v zgradbi možganov, ki bi jih lahko z magnetnoresonančnim slikanjem (MR) spremljali skozi čas ter, na podlagi primerjave teh posnetkov z modelom zdravih možganov, (teoretično) napovedali, ali je bolnik ogrožen za razvoj bolezni.

Čeprav je še prezgodaj, da bi si z opisanim pristopom lahko pomagali pri kliničnem delu, raziskovalci upajo, da bo to nekega dne tako rutinsko, kot je snemanje elektrokardiografskega zapisa in izvajanja laboratorijskih preiskav za opredelitev težav z delovanjem srca. Prvi korak k temu cilju je izdelava modela zdravih možganov za primerjavo, ki temelji na povprečenju stotin naključno izbranih MR posnetkov, iz tega nabora podatkov pa lahko nato s pomočjo strojnega učenja opredelimo lastnosti, ki nam pridejo prav pri razločevanju zdravih od bolnih možganov.

Podatki, zbrani z namenom napovedovanja verjetnosti za razvoj bolezni možganov, so nam lahko v pomoč tudi pri vrednotenju učinkov zdravljenja. Izsledki nekaterih raziskav, v katerih so sodelovali bolniki z depresivno motnjo razpoloženja, kažejo na večjo verjetnost uspeha psihoterapije pri posameznikih, ki so imeli na funkcijskem slikanju povečano aktivnost amigdale (predela možganov, udeleženega pri čustvovanju), pri bolnikih s povečano aktivnostjo prednje insule (ki prav tako sodeluje pri čustvovanju) pa so se bolje obnesla zdravila. V prihodnje bi morda tovrstna tehnologija, ki izkazuje biološke značilnosti bolni-

kov, psihiatrom lahko dodatno koristila pri izbiri zdravljenja, saj se trenutno zanašajo predvsem na klinično sliko ter (bolnikove ali strokovne) zadržke glede uporabe posameznih učinkovin.

CELIČNI KAZALNIKI BOLEZNI



V zadnjih letih zdravniki čedalje bolj pozivajo k dopolnitvi ali celo zamenjavi Diagnostičnega in statističnega priročnika duševnih motenj (angl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders - DSM*), ki duševne motnje razvršča glede na pojavnost in pogostnost posameznih simptomov (npr. žalosti, utrujenosti in motenj spanca), z bolj objektivnimi biološkimi kazalniki prisotnosti tovrstnih motenj.

Slednji bi, podobno kot uporaba slikovnih metod, lahko prispevali k napovedovanju posameznikovega tveganja za razvoj določene motnje še pred pojavom njenih simptomov ali znakov, kakor tudi k oceni učinkovitosti zdravljenja. Nabor kazalnikov bi lahko vključeval beljakovine, maščobe, hormone, nukleinske kisline ali druge spojine, ki jih lahko zaznamo v vzorcih krvi, urina, sline ali likvorja.

Čeprav raziskovanje bioloških kazalcev nevropsihiatričnih motenj zaostaja v primerjavi z raziskovanjem na primer rakavih bolezni, raziskovalci preverjajo povezave med genskimi in celičnimi mehanizmi številnih duševnih motenj. Malo verjetno je, da bomo odkrili en sam temeljni vzrok za nje – številni skeptiki celo trdijo, da je zgolj z razumevanjem delovanja možganov nemogoče razumeti duševne motnje, saj so njihovi vzroki verjetno (še) bolj zapleteni – vendar napredki v nevroznanosti vseeno ponujajo čedalje boljši uvid v skriv-

nosti možganov. Raziskovalci lahko s slikovnimi metodami opredelijo posamezna nevronska omrežja kot verjetne podstati številnih duševnih stanj in preverijo, kako se na ravni posameznih živčnih celic spreminja biokemijsko ravnovesje. Odkritje biološkega kazalnika, ki dobro odraža tovrstne spremembe, bi lahko pomembno opredelilo nove tarče, izboljšalo razvoj zdravil in omogočilo verodostojnejšo primerjavo učinkov zdravljenja, tako na ravni posameznikov kot pri zasnovi kliničnih preizkusov.

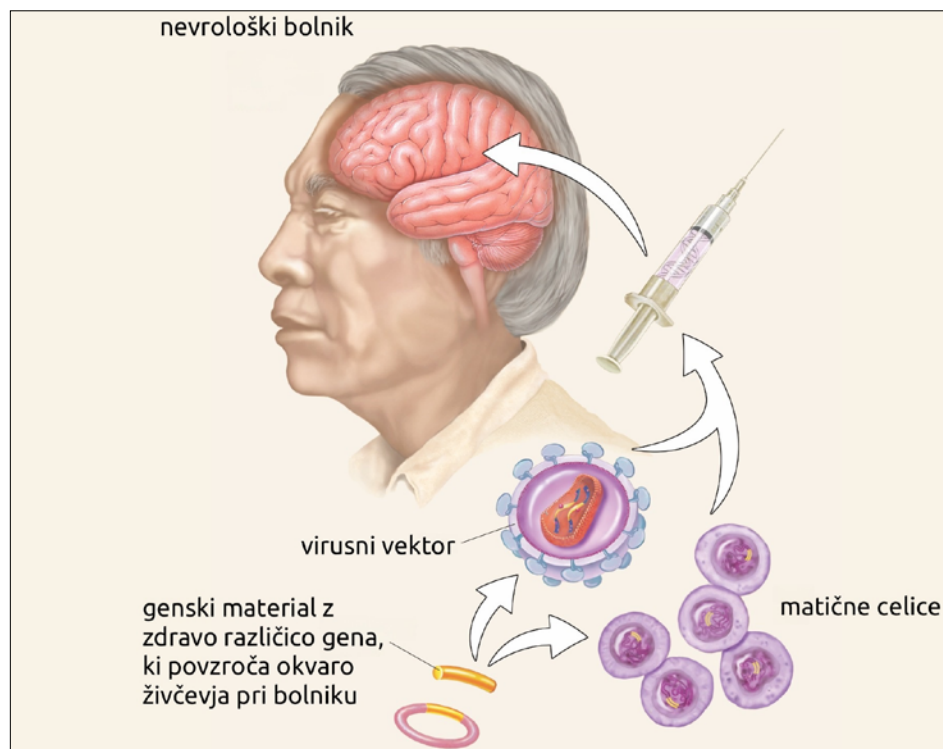
CELIČNI PRESADKI



Pri iskanju novih načinov zdravljenja shizofrenije, možganske kapi, Parkinsonove bolezni in drugih stanj si raziskovalci po celem svetu pomagajo z matičnimi celicami. Te nespecializirane celice, pridobljene iz zarodkov ali tkiv odraslih posameznikov, imajo neverjetno sposobnost razvoja v katero koli izmed treh glavnih vrst celic v možganih: nevrone; astrocite, ki z uravnavanjem mikrookolja in dostavo hranil nevronom omogočajo delovanje; ali oligodendrocite, ki obdajajo aksone živčnih celic in zagotavljajo učinkovitejši prenos signalov. Raziskovalci upajo, da bi lahko presadki matičnih celic v možgane bolnikov nadomestili in popravili že obstoječo škodo zaradi bolezni ali poškodb.

Terapija z matičnimi celicami se je v nekaterih poskusih izkazala za obetavno, saj so miši, paralizirane zaradi poškodbe hrbtenjače, nekaj tednov po prejemu presadka matičnih celic lahko ponovno hodile. Doslej je le nekaj poskusov z matičnimi celicami vključevalo človeške preiskovance, največkrat bolnike po možganski kapi ali s Parkinsonovo boleznijo, nekateri med njimi pa so dosegli klinično

pomembno izboljšanje stanja. Drugi poskusi, pri katerih so presadki začeli proizvajati prekomerne količine dopamina, se žal niso izkazali za učinkovite. Zdi se torej, da je potrebno pred splošno uporabo terapije z matičnimi celicami v klinični praksi premostiti še nekaj ovir, vključno z zahtevnimi postopki pridobivanja, boljšim nadzorom njihovega razvoja po presaditvi ter spremljanjem, ali iz njih res nastanejo tiste celice, ki jih bolniku primanjkuje, bolnikov imunski sistem pa lahko presadek tudi zavrne. Čeprav je znanstvenikom nedavno uspelo celice iz možganov bolnika pretvoriti v dopaminske nevrone in bi s tem lahko rešili številne prej omenjene zagate, so ti postopki še v razvoju in brez dovoljenja za uporabo v klinični praksi, podeljenega s strani Uprave za hrano in zdravila v ZDA (angl. *U.S. Food and Drug Administration* - FDA).



Tako celično kot gensko zdravljenje veliko obetata pri lažšanju tegob, povezanih z motnjami v delovanju možganov. Zdrave različice genov lahko nevromom dostavijo ustrezno prilagojeni virusi, matične celice pa lahko nadomestijo ali popravijo okvare.

GENSKO ZDRAVLJENJE



V času, ko raziskovalci razvijajo varnejša in učinkovitejša genska in celična zdravila, poskušajo nevroznanstveniki ugotoviti, kako jih lahko dostavijo celicam, ki jih potrebujejo, skritim za krvno-možgansko pregrado. Nedavne raziskave kažejo, da v ta namen morda lahko izkoristimo viruse, ki jih opremimo z zdravimi različicami genov, okvarjenih pri različnih boleznih.

Adenovirusom pridruženi virusi (angl. *adeno-associated viruses*) in lentivirusi, ki se zdijo kot najvarnejša in najučinkovitejša izbira, so zato že del kliničnih preizkušanj, v katerih sodelujejo bolniki s Parkinsonovo boleznijo in nekaterimi redkimi genskimi okvarami. Med morebitno uporabne vektorje sodita tudi virus herpes simplex in adeno-virus, ki sta bila že vključena v zgodnja klinična preizkušanja za zdravljenje možganskih tumorjev pri človeških

bolnikih.

V zadnjih letih je pomemben preboj na področju genskega zdravljenja dosegla tehnologija CRISPR (angl. *Clustered Regularly Interspaced Short Palindromic Repeats*, tj. »gručasto urejeno razporejene palindromne ponovitve«), pri kateri encimi, prilagojeni določenim ribonukleinskim zaporedjem, lahko izrežejo ali dodajajo izseke v DNK (deoksiribonukleinsko kislino), kar raziskovalcem omogoča prej nedosegljivo stopnjo natančnosti pri spreminjanju celičnega genskega zapisa. CRISPR je kot poskus zdravljenja že vključen v raziskave mišjih modelov Huntingtonove bolezni, izsledki pa so obetavni, saj v možganih živali nekaj tednov po prejemu terapije skorajda ni bilo več beljakovinskih skupkov, ki so sicer značilni za to bolezen, obenem pa je prišlo tudi do pomembnega izboljšanja motenj gibanja.

Uporabnost metod za spremi-

njanje genskega zapisa presega zgolj zdravljenje bolezni, saj omogočajo tudi hiter in učinkovit razvoj živalskih modelov, ki bi olajšali nadaljnje raziskovanje nevroloških in duševnih motenj. Hkrati pa drži, da je tehnologija sveža in zahteva še nekaj izboljšav. CRISPR lahko namreč zareže v DNK tudi na nepredvidenih mestih, ki so po nukleotidnem zaporedju dovolj podobna tarčnim, in vodi v pojav mutacij, ki lahko pomembno vplivajo na zdravje poskusne živali. Obenem (še) ne pride v poštev za zdravljenje bolj zapletenih motenj, kot sta shizofrenija in avtizem, pri katerih so verjetno vpleteni številni geni. Obstajajo tudi etični zadržki glede njegove uporabe pri ljudeh, zato bo šele čas pokazal, ali lahko CRISPR prištevamo v naraščajoč nabor orodij, s katerimi se lotevamo reševanja izzivov, tako ali drugače povezanih s človeškimi možgani. ■

Nevroznanost in družba

Do zdaj smo se že veliko naučili o svojih možganih in o tem, kako zapleteni so. Prejšnja poglavja so večinoma obravnavala možgane kot del posameznika, ki razmišlja, čuti in deluje v svetu. Toda življenje le redko živimo v izolaciji od preostale družbe.

Pravzaprav smo verjetno vsak dan v stiku z najrazličnejšimi ljudmi, od voznikov avtobusov in trgovcev do najboljših prijateljev. Ti stiki, skupaj z interakcijami preostalih ljudi, tvorijo osnovo naše družbe. Smiselno je, da nam lahko znanje o delovanju možganov posameznikov pomaga razumeti skupine posameznikov oziroma človeško družbo in njeno delovanje.

Nevroznanstveniki nenehno odkrivajo nove stvari o dejavnikih, ki vplivajo na delovanje možganov. Če vpogled v vprašanja, kot so "Kako se odločam?" ali "Kaj povzroča zasvojenost?", lahko spremeni življenje enega človeka, lahko še bolj vpliva na skupine ljudi, včasih pa jih celo navdihne, da preobrazijo družbo, v kateri živijo.

Številna družbena vprašanja zahtevajo kritično razmišljanje o tem, kako deluje človeški um: "Kdo odloča, kakšen naj bo zakon?", "Kaj dela zakone pravične?", "Kako lahko oblikujemo gospodarstvo in katere skupine ljudi so pri tem manj upoštevane?". Odgovor na ta vprašanja zahteva premišljeno razumevanje delovanja človeškega uma.

Morda se sliši kot znanstvena fantastika, a več kot je znanega o možganih, večji je potencial tega znanja za preobrazbo človeške družbe. Znanstveniki se morajo spopasti z etičnimi razsežnostmi svojega dela in se vključevati v pogovore s sociologi, pravniki, politiki, ekonomisti in filozofi, da bi določili najboljše načine za nadgradnjo svojih prelo-

mnih odkritij o človeških možganih.

NEVROPRAVO



V predhodnih poglavjih je bilo veliko povedanega o odločanju, vendar imajo številne odločitve bolj daljnosežne posledice od tega, ali za kosilo pojemo pico ali solato. Za vsakim zločinom, ki je objavljen v novicah, stoji odločitev ali niz odločitev, zaradi katerih se lahko posamezniki soočijo s pravnimi posledicami kršenja zakona. Kot velja za mnoge stvari (vključno z možgani) - podrobneje kot se posvetimo tej temi, bolj zapletena postane.

Vzemimo na primer zasvojenost. V zadnjih nekaj desetletjih se je število ameriških zapornikov povečalo za približno 500 odstotkov, predvsem zaradi aretacij, povezanih z mamili. V knjigi je opisano, kako uživanje drog vpliva na možgane. Povezano je s pomembnimi spremembami v sprednjem delu čelnega režnja možganske skorje (angl. *prefrontal cortex* - PFC), delu možganov, ki sodeluje pri nadzoru impulzov in zatiranju hrepenenja. Zaradi sprememb v PFC je upiranje uživanju drog veliko težje. Iz tega vidika je redna uporaba drog videti manj kot slaba odločitev in bolj kot simptom bolezni: odvisnosti.

Sodniki, odvetniki in znanstveniki morajo odločiti, kako naj pravni sistem obravnava uživalce drog. Je zaporna kazen primerna posledica za odločitev, da kršijo zakon? Ali je bolje, da se kršitelje usmeri v terapijo ali rehabilitacijo, ki bi pomagala pri zdravljenju in okrevanju po spremenjenih možganskih stanjih? Ali pa naj prejmejo kombinacijo obojega? Kaj je popolno ravnovesje?

Številni primeri zapletajo področje odločanja in kaznovanja. Znan primer opisuje posameznika, ki je po

operaciji možganov za odstranitev tumorja nenadoma razvil potrebo po gledanju gradiva, ki prikazuje spolne zlorabe otrok. Med sojenjem je možakov zdravnik predložil dokaze, da je operacija poškodovala del možganov, ki običajno zavira takšne temne nagnone. Spremembe osebnosti po možganskih operacijah niso neobičajne; ali je možno, da je bila njegova grozna fiksacija stranski učinek operacije, ki mu je rešila življenje? Če je odgovor pritrdilen, kakšna naj bo njegova kazen? Če vedenje ni njegova "krivda", kaj pravična družba dolguje njegovim žrtvam?

dejanja, zgolj slabša. Ko priče priključijo svoje spomine, lahko priključijo tudi napačne podatke, ki se nato prepletejo v spomin na dogodek. To velja tudi za najbolj nepozabne dogodke. V raziskavi prebivalcev New Yorka eno leto po terorističnih napadih 11. septembra so se njihovi spomini na dogodek razlikovali v 40 % podrobnosti. To ne pomeni, da so pričevanja očividcev popolnoma neuporabna, a nevroznanostvene raziskave kažejo, da še zdaleč niso nezmotljiva, kar morajo sodniki in odvetniki zdaj vzeti v zakup.

Toda to ni prvič, da je nevro-

V več kot nam nevroznanost razkrije, bolj moramo prilagoditi svojo družbeno strukturo posledicam novih odkritij.

Na ta vprašanja ni lahko odgovoriti. Od nas zahtevajo, da svoje predstave o poštenosti in pravičnosti prilagodimo novim znanstvenim spoznanjem. Bolj kot nam nevroznanost razkriva mehanizme, na katerih temeljijo spomin, osebna odgovornost in vedenje, bolj moramo svojo družbeno strukturo prilagoditi razvedranosti teh novih odkritij.

Kot dodaten primer razmislite o pričanju očividcev, ki je pogosto v sodni dvorani. Raziskave so pokazale, da pričevanja očividcev zločina poroto pogosto prepričajo bolj od številnih forenzičnih dokazov. A nedavne raziskave so pokazale, da človeški spomin še zdaleč ni popoln in se s časom, ki mineva od kaznivega

znanost pomagala spremeniti način delovanja sodišč. Poligrafski testi, ki so bili nekoč stalnica televizijskih kriminalnih dram, so bili na številnih sodiščih zavrženi kot nezanesljivi. Ta odločitev je temeljila na delu znanstvenikov, ki so pokazali, da fiziološke reakcije, izmerjene s poligrafskimi testi (potenje, povišan srčni utrip itd.), niso zanesljivo povezane s krivdo ali laganjem. Konec koncev, če je nedolžna oseba zvlečena na policijsko postajo, da bi jo podvrgli testu z detektorjem laži, lahko izkusi enake fiziološke simptome, ki se jih povezuje z laganjem. Zanesljiva tehnologija za odkrivanje laži bo nekega dne morda obstajala, vendar je ta dan predač v prihodnosti, da bi vplival na sedanje

sodne odločitve.

NEVROEKONOMIJA



Nenehno je potrebno sprejemati finančne odločitve. Bi si morali narediti zalogo vseh svojih najljubših prigrizkov zdaj, ko ste v trgovini z živili, ali se vrniti po izdelke pozneje, ko bo velika razprodaja? Varčujete dovolj za stanovanje? Vam je novi športni avto dovolj všeč, da se sprijaznite z njegovo obupno porabo goriva? V zadnjih letih so ekonomisti in nevroznanstveniki začeli sodelovati pri raziskovanju možganskih procesov, ki stojijo za temi odločitvami. To področje se imenuje »nevroekonomija« in ima potencial, da bistveno spremeni način, kako ljudje razmišljajo o gospodarstvu.

Gonilna sila sodobnega kapitalizma je prepričanje, da posamezniki sprejemajo razumne odločitve glede nakupovanja – da vsak posameznik deluje v lastnem interesu in ustvarja sistem, v katerem bodo viri razdeljeni čim bolj pravično. Vendar to prepričanje ne pojasnjuje, zakaj je toliko ekonomskih odločitev nerazumnih ali temeljijo na vzgibu, ki ga kasneje racionaliziramo. Nevroekonomijo še posebej zanimajo situacije, kjer so izbire, ki so na voljo, manj jasne ali razumske ter vključujejo neznane (ali prezrte) dejavnike in tveganje.

Da bi izvedeli več o teh odločitvah, so znanstveniki merili možgansko aktivnost, ko ljudje opravljajo gospodarske naloge, na primer funkcijsko slikanje možganov, ko ljudje igrajo preprosto igro: dvojno ali nič. Ko se igralec odloči tvegati vse, da bi podvojil dobiček, se poveča aktivnost v delu možganov, imenovanem insularni korteks.

Znanstveniki domnevajo, da mreže insularnega korteksa sodelujejo z drugimi možganskimi področji, vključno z deli limbičnega sistema, ki delujejo pri učenju, spominu in čustvovanju, da bi igralcu omogočili predstavo o negativnih posledicah takega tveganja. Nenadoma tvegati plačilo hipoteke v igri pokra morda ni več videti tako privlačno.

Znanstveniki so odkrili, da imajo tudi hormoni vlogo pri gospodarskih odločitvah. V enem primeru so določeni udeleženci investicijske igre prejeli odmerek oksitocina, hormona, ki ga povezujemo s tvorenjem socialnih vezi. Tisti, ki so ga

dnikih. Raziskovalci so vzeli vzorce sline skupini udeležencev vsak dan med delovnim tednom, pred in po opravljenem delu. V dneh, ko so udeležencem izmerili višje ravni testosterona od povprečja, so veliko bolj pogosto izvajali tvegane odločitve. Medtem pa je bil višji nivo kortizola (hormona, povezanega s stresom) od povprečne vrednosti povezan z manj tveganim vedenjem. Skratka, ko so v igri ogromne količine denarja, lahko hormoni prispevajo k razliki med dobrim in zelo slabim dnevom na trgu.

Nevroznanost lahko spremeni trenutna prepričanja o gospo-

Raziskave o možganskih nagrajevalnih mehanizmi in načinu, kako možgani spodbujajo impulzivno vedenje, lahko pomagajo preprečiti impulzivne nakupe in odločitve, ki jih nato obžalujemo.

prejeli, so bili bolj zaupljivi s svojim denarjem in vložili večje zneske pri posredniku. Če pa so investirali prek računalniškega programa in ne s pomočjo posrednika, oksitocin ni imel nobenega vpliva na njihovo naložbeno strategijo. Rezultati kažejo, da socialni in nevrobiološki dejavniki delujejo vzajemno in imajo skupen vpliv na odločanje. Tovrstni vplivi pa so v središču številnih gospodarskih odločitev. Dodatno raziskovanje tega področja bi lahko vodilo do bolj razumnih naložbenih strategij.

Druga raziskava je preučevala ravni hormonov testosterona in kortizola pri moških borznih posre-

darstvu na številne druge načine. Raziskave motenj avtističnega spektra odkrivajo obetajoče načine zdravljenja, obenem pa razkrivajo tudi priložnosti za delodajalce, da uporabijo edinstvene sposobnosti nevrodvergentnih oseb. Raziskovanje nagrajevalnih poti možganov in načina, kako možgani spodbujajo impulzivno vedenje, lahko pomaga preprečiti impulzivne nakupe in druge odločitve, ki bi jih lahko obžalovali. Znanstveniki preučujejo tudi nezavedno pristranskost in diskriminacijo, da bi pomagali odpraviti negativne predsodke pri zaposlovanju. To je le nekaj praktičnih upo-

rab nevroznanosti, še več pa jih bo sledilo. Nekje v bližnji prihodnosti bi nevroznanost lahko razvila vsa potrebna orodja za oblikovanje boljšega in bolj vključujočega ekonomskega sistema.

ETIKA IN PRIHODNOST NEVROZKANOSTI



Sodobna znanost ima potencial, da spremeni nekatera najbolj temeljna prepričanja naše družbe. Vendar je zlasti znanost o možganih sprožila številna etična vprašanja. Izpostaviti je treba zgodovino raziskav možganov, kjer so zgodnji poskusi razumevanja delovanja možganov vpeljali prakse, kot so frenologija, evgenika, prisilna sterilizacija in nepotrebne lobotomije. Če etični okviri znanosti odpovejo, lahko povzročijo posledice, ki ne prizadenejo le posameznikov, ampak družbo kot celoto.

V prihodnosti bodo nove tehnologije, ki so že na obzoru, sprožile resna etična vprašanja. Eno od področij, ki je pod drobnogledom, je genetika. Predhodna poglavja so izpostavila, da imajo številne možganske bolezni genetski izvor in da lahko znanstveniki zdaj odkrijejo nekatere od teh bolezni, že ko so otroci v maternici. Tehnološki napredki bi nam kmalu lahko pomagali zgodaj prepoznati morebitne težave in spremeniti otrokove gene, da bi jih preprečili. Toda ali je etično spreminjati gene nerojenega otroka, da bi ozdravili avtizem? Druge genske bolezni, kot je Huntingtonova bolezen, se bodo izrazile šele veliko pozneje v življenju. Ali je sprejemljivo predhodno zdraviti takšne bolezni z manipulacijo genov? Kaj pa če

bi lahko naredili otroke pametnejše ali povečali njihove možnosti, da dobijo popoln rezultat pri matematiki na maturi? Nekateri verjamejo, da imajo vsi otroci pravico do genetske izboljšave, medtem ko drugi vztrajajo, da imajo pravico, da se jih pusti takšne, kot so.

In kdo bi imel dostop do teh izboljšav? Bodo na voljo le otrokom bogatih in vplivnih, ostalim pa ne? Podobna vprašanja lahko zastavimo tudi glede drugih terapij, zdravil ali naprav, kot je transkranijska stimulacija, ki zdravijo možgane tako, da jih spreminjajo.

V preteklosti so si takšna vprašanja pogosto zastavljali avtorji znanstvene fantastike. Toda z osupljivim tehnološkim napredkom zadnjih desetletij so ti izzivi v resničnem svetu morda bližje, kot si mislite. Pravzaprav se mnogi znanstveniki in zdravniki že ukvarjajo z resnimi etičnimi zagatami, ki jih ustvarja nevroznanost. Na primer, znanstveniki lahko opazijo specifične biološke označevalce za motnje, kot so depresija, psihoza in nekatere vrste kronične bolečine. Ali so zdravstveni delavci dolžni sprejeti ukrepe za zdravljenje bolezni ali motnje, ki trenutno ne kaže simptomov in se morda nikoli ne bo dejansko pojavila? Kdaj je pravi čas za posredovanje?

Obstajajo še bolj kočljiva vprašanja, ki jih je treba upoštevati: pri pridobivanju dovoljenja za zdravljenje možganov je organ, ki daje soglasje, isti kot organ, ki se ga zdravi. Kako to vpliva na zamisel o obveščenem soglasju v primerih, kot sta Alzheimerjeva bolezen ali izčrpavajoč možganski tumor? Ali naj

zdravnik nadaljuje z zdravljenjem, ko bolnik (oz. njegovi možgani) morda ni bil sposoben prisebne privolitve?

Vprašanja, postavljena v tem poglavju, nimajo enostavnih odgovorov. Odzivi bralca so lahko odvisni od vere, družbenoekonomskega razreda in seveda od aktivnosti hormonov, nevrottransmiterjev ter progresivnega zorenja in staranja živčnega sistema posameznika. Možgani so najbolj zapletena struktura v znanem vesolju in zdi se, da raziskovanje njihovih skrivnosti proizvede prav toliko vprašanj kot odgovorov - in ta vprašanja so znanstvena, etična, pravna in družbena. Toda znanstveni napredek je vedno sprožal "neprijetna" vprašanja glede etičnega vedenja, družbenih konvencij in pravilne uporabe naših institucij. Zgodnje postavljanje teh vprašanj bo raziskovalcem in javnosti pomagalo sodelovati pri ustvarjanju trdnih etičnih okvirov v razvijajoči se družbi.

Znanost je neprekinjen proces. Nevroznanost je doprinesla veliko koristnih napredkov, vendar tudi dejstva se lahko spreminjajo skozi nova odkritja. Stojimo zgolj na pragu razumevanja milijard celic in trilijonov povezav, ki tvorijo človeške možgane. Ostanite radovedni glede nevroznanosti, o kateri berete v novicah, pri čemer imejte v mislih, kar ste se naučili v tej knjigi; naj vam ohranja kontekst za medijskimi naslovi. Tudi vi ste del znanosti. Dialogi med znanstveniki so pomembni prav toliko kot dialogi med nevroznanstveniki in družbo. Vzpostavitev foruma za razpravo vzbuja največ upanja za takšne odgovore na vprašanja, ki omogočajo napredek naše družbe zdaj in v prihodnosti. ■

Slovar pojmov

Acetilholin - eden pomembnejših nevrottransmiterjev, udeležen pri nadzoru različnih funkcij, kot so spomin, pozornost, spanje, srčna frekvenca in krčenje mišic.

Adenozin - spojina, ki v osrednjem živčevju upočasnjuje aktivnost živčnih celic ter tako zmanjšuje vzdramljenost. S spancem količina adenozina v osrednjem živčevju upada.

Adrenalin (epinefrin) - hormon središnice nadledvične žleze, ki nastaja tudi v določenih delih možganov. Pri akutnem stresnem odzivu se adrenalin iz nadledvičnice sprošča v krvni obtok in telo pripravi na boj ali beg.

Afazija - motnja v tvorbi ali razumevanju jezika, ki je pogosto posledica možganske kapi.

Aksijski potencial - sprememba v električni napetosti membrane nevrona, ki se vzdolž aksona pomika do aksonskega terminala ter vodi v sproščanje nevrottransmiterja. Do aksijskega potenciala pride ob aktivaciji nevrona, pojav pa zaznamuje začasen prehod naboja notranje membrane nevrona iz negativnega v pozitivnega.

Akson - daljšemu vlaknu podoben izrastek živčne celice, po katerih pošilja signale tarčnim celicam.

Aksonski terminal - končni del aksona, iz katerega se sproščajo nevroprenašalne molekule (nevrottransmiterji), ki se vežejo na receptorje tarčnih celic.

Alzheimerjeva bolezen - eden pomembnejših vzrokov za demenco pri starejših, ki ga označuje propad živčnih celic v hipokampusu, možganski skorji in drugih predelih možganov. Najzgodnejši simptomi te bolezni vključujejo pozabljivost, motnje orientacije v času in / ali prostoru ter težave z zbranostjo, sposobnostjo računanja, jezikovnim izražanjem in presojo, v napredovali stopnji pa bolniki več ne morejo skrbeti sami zase in so lahko tudi nepokretni.

Amigdala - struktura v prozencefalonu, ki predstavlja pomemben del limbičnega sistema in igra osrednjo vlogo pri čustvenem učenju, zlasti strahu.

Amiotrofična lateralna skleroza - bolezen, ki povzroči propad motoričnih nevronov v možganih in hrbtenjači, kar se kaže z izgubo sposobnosti izvajanja hotenih gibov (npr. hoje).

Amnezija - motnja spomina, ki je običajno posledica poškodbe ali bolezni možganov, lahko pa tudi uporabe nekaterih zdravil (npr. anestetikov). Posamezniki z amnezijo imajo lahko težave s priklicem preteklih dogodkov, tvorbo novih spominov, ali obojim.

Analgetik - učinkovina, ki blaži bolečino in ob tem ne povzroča izgube zavesti.

Apoptoza - uravnavana oblika celične smrti, ki jo sprožijo določene znotrajcelične biokemijske signalne poti in ki igra pomembno vlogo pri razvoju organizma.

Astrocit - glija celica zvezdaste oblike, ki se nahaja v osrednjem živčevju in sodeluje pri oskrbi nevronov s hranili, vzdrževanju in uravnavanju števila sinaps ter tvorbi krvno-možganske pregrade.

Avtonomno živčevje - del perifernega živčnega sistema, ki nadzoruje delovanje notranjih organov ter vključuje simpatično in parasimpatično živčevje.

Avtosomno dominantno dedovanje - oblika dedovanja, pri kateri že ena kopija (od skupno dveh, po ene od vsakega starša) spremenjenega (mutiranega) gena zadošča za pojav oziroma izražanje določene lastnosti ali bolezni.

Bazalni gangliji - skupina medsebojno povezanih struktur globoko v možganih, ki so pomembne pri izvajanju hotenih gibov, učenju novih gibalnih sposobnosti in navad ter vključujejo kavdatno jedro, putamen, nucleus accumbens, globus pallidus in črno snov (substantia nigra).

Bazični (temeljni) nevroznanstveni

poskusi - poskusi, katerih cilj je opredeliti mehanizmov v ozadju različnih vidikov (normalnega ali porušenega) delovanja živčevja in čigar izsledki predstavljajo teoretična izhodišča za poskuse v t.i. uporabni (aplikativni) nevroznanosti, kot sta razvoj in preizkušanje učinkovitosti novih oblik zdravljenja.

Benzodiazepini - skupina učinkovin, ki ojačajo učinke gama-aminomaslene kisline (GABA), osrednjega inhibitornega nevroprenašalca v možganih. To se kaže z uspavalnimi in pomirjevalnimi učinki, zato so pogosto predpisana za lajšanje nespečnosti in tesnobe.

Bolečina - neprijetna čutna in čustvena izkušnja, povezana z dejansko ali potencialno tkivno okvaro.

Brocovo področje - predel (običajno levega) čelnega režnja, ki sodeluje pri tvorbi govora.

Celično telo - tudi soma; del nevrona, kjer se nahajajo jedro (z dednim materialom, deoksiribonukleinsko kislino — DNK) in celični organeli, vendar ne vključuje odraščkov, kot so akson in dendriti.

Čelni reženj - eden od štirih delov možganske skorje, pomembno udeležen pri nadzoru gibanja ter načrtovanju in uravljanju vedenjskih odzivov.

Čepnice - vrsta primarnih vidnih receptorjev, ki se nahaja v mrežnici, je občutljiva na vidno svetlobo različnih valovnih dolžin (tj. različne barve) in sodeluje pri dnevnem vidu.

Češerika (epifiza) - majhna žleza z notranjim izločanjem, ki se nahaja v osrčju možganov in tvori melatonin.

Cirkadiani ritmi - vedenje ali fiziološki procesi, ki se ciklično ponavljajo in trajajo približno 24 ur.

Deklarativni spomin - tudi eksplicitni spomin; vrsta spomina, dostopna za vestnemu priklicu, ki vključuje semantični spomin (tj. pomnjenje dejstev) in epizodični spomin (tj. pomnjenje osebnih izkušenj in doživetij).

Delovni spomin - oblika začasnega deklarativnega spomina, pojmovana tudi kot sposobnost zavestnega vzdrževanja informacije v mislih, ki lahko istočasno zajema zgolj manjše število informacij in se, če se ne prenese v dolgoročni spomin, izgubi v nekaj sekundah.

Demenca - upad umskih sposobnosti, ki ovira vsakodnevno življenje posameznika.

Dendrit - razvejan izrastek telesa živčne celice, na katerem poteka sprejem in združevanje informacij, ki jih posameznemu nevronu pošiljajo druge živčne celice.

Depolarizacija - sprememba membranskega potenciala živčne celice, pri kateri notranjost membrane postane bolj pozitivno nabita od zunanosti in ki lahko ob presegu prazne vrednosti vodi v nastanek akcijskega potenciala.

Depresija - duševna motnja, ki jo označujejo pobitost, brezup, črnogledost, izguba zanimanja za življenje, slabo počutje, motnje spanja, apetita in izguba energije.

Disleksija - izrazite težave z branjem, ki niso posledica intelektualnih, izobraževalnih ali motivacijskih primanjkljajev.

Dlačnice - čutnice v polžu (notranjem ušesu), ki pretvarjajo mehanske vibracije (zvok) v električne signale in vzdružijo slušni živec, sestavljen iz 30 000 posameznih živčnih vlaken, ki električne signale prevaja do možganskega debla.

Dolgoročna potenciacija (angl. *long-term potentiation*, LTP) - dolgotrajno ojačanje sinapse, ki nastane zaradi večjega števila nevrottransmiterskih receptorjev na postsinaptičnem nevronu

Dolgoročni spomin - zadnja faza pomnjenja, v kateri razpon hrambe informacij znaša med nekaj urami in celim življenjem

Dopamin - kateholaminski nevrottransmitter, ki igra osrednjo vlogo v treh možganskih omrežjih, pomembnih pri nadzoru gibanja, čustvovanju in umskih sposobnostih ter nadzoru delovanja žlez z notranjim izločanjem. Pomanjkanje dopamina v omrežju za nadzor gibanja je povezano s pojavom Parkinsonove bolezni, odkloni dopaminskega signaliziranja v omrežju, povezanim s čustvovanjem in umskimi sposobnostmi, pa so pomembno udeleženi pri pojavu shizofrenije.

Downov sindrom - genska motnja, pri kateri ima posameznik tri kromosome št. 21 namesto dveh in se lahko pojavljajo blag do zmeren umski zaostanek, nizek mišični tonus in povečano tveganje za prirojene napake razvoja srca, dihal ter prebavnega sistema.

Dvofotonska mikroskopija - slikovna metoda, ki z uporabo fluorescence (tj. lastnosti tarče, da ob osvetlitvi z elektromagnetnim valovanjem visokih energij ali kratkih valovnih dolžin odda elektromagnetno valovanje daljših valovnih dolžin ali nižjih energij) omogoča natančnejši in globlji prikaz zgradbe tkiva v primerjavi z običajno svetlobno mikroskopijo.

Ekscitacija - sprememba električne napetosti živčne celice, povezana z večjo verjetnostjo sproženja akcijskih potencialov.

Ekscitatoren - vrsta nevrona ali nevrottransmiterja, ki vzdružijo tarčni nevron in zveča verjetnost sproženja akcijskih potencialov.

Elektroencefalografija (EEG) - metoda beleženja električne aktivnosti možganov (v mirovanju in različnih stanjih zavesti in / ali v odziv na raznolike dražljaje).

Endorfini - nevrottransmiterji, ki nastajajo v možganih in imajo podobne celične in vedenjske učinke kot morfini.

Epilepsija - motnja, za katero so značilni ponavljajoči se epileptični napadi (neustrezno povečana aktivnost velikega števila nevronov v različnih predelih možganov), ki jo lahko zdravimo z raznolikimi učinkovinami.

Epizodični spomin - oblika deklarativnega spomina, ki jo tvorijo predvsem spomini osebnih izkušenj in doživetij.

Estrogen - ženski spolni hormon, ki nastaja predvsem v jajčnikih.

Fotoreceptor - živčni končič, celica ali skupina celic, prilagojenih za zaznavo svetlobe.

Funkcijsko magnetnoresonančno slikanje (fMR) - slikovna metoda, ki za prikaz aktivnosti različnih področij možganov izkorišča spremembe v njihovi prekrvavitosti (žile v bolj dejavnih predelih se razširijo za zagotavljanje zadostne količine kisika in hranil) in magnetno polje.

Gama-aminomaslena kislina (angl. *Gamma-aminobutyric acid*, GABA) - aminokislinski nevrottransmitter, ki zavira sproženje akcijskih potencialov v nevronih.

Ganglijske celice - vrsta nevronov blizu notranje površine mrežnice, ki preko bipolarnih in amakrinskih celic sprejema informacije iz fotoreceptorjev.

Glija - specializirane celice, ki nevronom nudijo oporo, jih oskrbujejo s hranili in vzdržujejo njihovo mikrookolje.

Glukokortikoidi - ime za skupino hormonov, udeleženi pri odzivanju na stres (nekateri telo pripravijo za odziv, drugi pa prvim nasprotujejo in vzpostavijo izhodno stanje).

Glutamat - aminokislinski ekscitatorni nevrottransmitter. Glutamatni receptorji vključujejo tip NMDA (N-metil-D-aspartat), ki posredujejo koristne učinke, pri prekomerni vezavi glutamata (npr. v kontekstu

Slovar pojmov nadaljevanje

možganske poškodbe ali kapi) pa lahko botrujejo tudi celični smrti, ter tip AMPA (alfa-amino-3-hidroksi-5-metilisoksazol-4-propionat), ki so udeleženi pri učenju, spominu in tvorbi stikov med živčnimi celicami med razvojem živčevja.

Hiperfosforilacija - stanje popolne zasedenosti vezavnih mest za vezavo fosfatnih skupin (fosforilacije) na določeni molekuli, ki lahko vpliva na njeno delovanje

Hiperpolarizacija - sprememba membranskega potenciala živčne celice, pri kateri notranjost membrane postane bolj negativno nabita od zunanosti, kar zmanjša verjetnost vzdraženja (tj. proženja akcijskega potenciala).

Hipofiza - žleza z notranjim izločanjem, tesno povezana s hipotalamusom, ki je pri ljudeh sestavljena iz dveh režnjev in izloča številne hormone, ki uravnavajo delovanje drugih žlez z notranjim izločanjem.

Hipokampus - del limbičnega sistema, ki po izgledu spominja na morskega konjička (lat. *hippocampus*). Sodi med najbolj preučevane dele možganov in je pomembno udeležen pri učenju, spominu in čustvovanju.

Hipotalamus - struktura, ki jo tvorijo številna jedra (nevroanatomski izraz za skupek nevronov, podobnih po izgledu in delovanju), ki sodelujejo pri mnogih procesih, vključno z nadzorom delovanja notranjih organov in češerike, sprejemanjem in obdelavo informacij iz avtonomnega živčnega sistema ter (kratkoročnim) nadzorom spanja in hranjenja.

Histamin - spojina, ki v telesu igra več vlog; v možganih deluje kot nevrottransmitter, ki spodbuja vzdramljenje, pomembna pa je tudi pri lokalnem vnetnem odzivu, kjer se sprošča iz imunskih celic.

Homeostaza - sposobnost biološkega sistema (celice, tkiva, organizma) za vzdrževanje relativne stalnosti notranjega okolja kljub spreminjajočim se zunanjim pogojem.

Hormoni - kemijski sporočevalci, ki jih izločajo žleze z notranjim izločanjem in vplivajo na delovanje tarčnih celic ter uravnavajo številne procese, vključno s spolnim razvojem, presnovo kalcija v kosteh in rastjo.

Hoteni gib - premik, ki je zavestno načrtovan in izveden.

Hrbtenjača - snop živčnih vlaken v kanalu, ki ga tvorijo priležna hrbtenična vretenca, po katerem informacije potujejo med možgani in ostalimi deli telesa.

Huntingtonova bolezen - genska motnja, za katero so značilni nehoteni zgbiki udov, trupa in obraznih mišic, pogosto pa jih spremljajo tudi kognitivni upad, niha-nja razpoloženja, depresija, razdražljivost, nerazločen govor in nerodnost.

Inhibicija - sprememba električnega potenciala živčne celice, povezana z nižjo verjetnostjo proženja akcijskega potenciala.

Inhibitor - vrsta nevrona ali nevroprenašalne molekule, ki zavre oziroma zmanjša verjetnost proženja akcijskega potenciala v tarčnem nevronu.

Interneuron - živčna celica, ki posreduje informacije med dvema nevronoma.

Ionski kanal - beljakovina, vpeta v celično membrano, ki omogoča prehod ionov in drugih majhnih molekul v celico in iz nje.

Izvršilne sposobnosti - procesi obdelave informacij, pri katerih je pomembno udeležen čelni režen možganske skorje in ki vključujejo nadzor nad vzgibi in čustvovanjem, delovni spomin ter sposobnost zavestnega prilagajanja okoliščinam.

Kognicija - umske sposobnosti (tudi kognitivne funkcije oz. sposobnosti) so vsi možganski procesi, ki se ukvarjajo z razumevanjem, procesiranjem in shranjevanjem informacij. Primeri kognitivnih funkcij so spomin, govor, branje, pisanje,

pozornost ipd.

Kognitivno-vedenjska terapija - oblika psihoterapevtskega svetovanja, pri kateri se opredelijo in spremenijo škodljivi miselni vzorci, ki lahko botrujejo tesnobi in motnjam razpoloženja.

Kortizol - hormon, ki nastaja v skorji nadledvične žleze in se pri ljudeh v največjih koncentracijah izloča pred zoro, kar pomaga pripraviti telo na dnevne aktivnosti.

Kranialni živci - dvanajst parov živcev, vidnih na spodnji površini možganov, ki opravljajo različne naloge (prevajanje čutnih zaznav, nadzor krčenja obraznih in vratnih mišic, skrb za usklajeno delovanje notranjih organov pri vzdrževanju krvnega tlaka in srčne frekvenca itd.).

Kratkoročni spomin - faza spomina, ki jo označuje kratkotrajna (nekaj sekund do minut) hramba informacij.

Kritično obdobje - časovno okno izrazite plastičnosti razvijajočih se možganov, v katerem so čutni prilivi in izkušnje ključne za razvoj ustrezno delujočih možganskih omrežij.

Krvno-možganska pregrada - zaščitni ovoj, ki ga sestavljajo tesno priležne endotelne celice možganskih kapilar ter visoko specializirani astrociti, ki nadzorujejo prehod določenih molekul do možganov in iz njih.

Limbični sistem - skupina struktur globoko v možganih, udeležena pri motivaciji in čustvovanju, ki vključuje hipokampus, amigdalno, talamus in hipotalamus.

Magnetnoresonančno slikanje (angl. magnetic resonance imaging, MRI) - slikovna tehnika, pri kateri z uporabo magnetnih polj nastanejo tridimenzionalne, visoko kakovostne slike organov in struktur v telesu. Gre za neinvazivno metodo, ki preiskovanja ne izpostavi ionizirajočemu sevanju.

Magnetoencefalografija (MEG) - metoda, ki omogoča kvantitativno merjenje aktivnosti različnih možganskih področij z milisekundno natančnostjo.

Mali možgani (cerebellum) - del možganov, ki predstavlja ostrešje rom-bencefalona in igra pomembno vlogo pri koordinaciji (nadzoru usklajenega gibanja), saj tvori povezave s ponsom, podaljšano hrbtenjačo in talamusom, verjetno pa je udeležen tudi učenju novih gibov.

Medula - tudi *medulla oblongata* oziroma podaljšana hrbtenjača; struktura v možganskem deblu, ki nadzira temeljne funkcije, kot so požiranje, dihanje in bitje srca.

Melatonin - hormon, ki ga tvori češerika in ki uravnava odzive na dnevno-nočni cikel ter ponoči prispeva k uspanju.

Membranski potencial - razlika v električni napetosti notranjosti in zunanosti živčne celice, ki v mirovanju (ko se ne proži akcijski potencial) običajno znaša -70 mV.

Mentalizacija - sposobnost razumevanja lastnih in tujih duševnih stanj ter misli.

Mezencefalon - najbolj sprednji del možganskega debla, ki skupaj s ponsom in medulo sodeluje pri številnih procesih, vključno z uravnavanjem srčne frekvence, dihanja, zaznave bolečine in gibanjem.

Mielin - kompaktna maščobna snov, ki ovija in izolira aksone nekaterih nevronov in prispeva k hitrejšemu prevajanju električnih signalov.

Migracija nevronov - proces, pri katerem novi nevroni dospejo na tarčno mesto v možganih.

Mikroglija - vrsta glij, ki v osrednjem živčevju opravlja vlogo imunskih celic.

Mitohondrij - majhen, valju podoben celični organel, ki ob razgradnji sladkorja v prisotnosti kisika tvori posebne visokoe-

nergijske molekule, imenovane adenosin trifosfat (ATP), celici zagotavlja energijo.

Motnja avtističnega spektra - skupina nevrorazvojnih motenj, pri katerih se pogosto pojavljajo težave pri sporazumevanju, ozka zanimanja in ponavljajoči se vedenjski vzorci.

Motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo - vedenjska motnja, ki jo označujejo prekomerno pomanjkanje pozornosti, hiperaktivnost in impulzivno vedenje.

Motorična enota - funkcijska enota, ki jo sestavljajo alfa-motorični nevron in vsa mišična vlakna, ki jih le-ta oživčuje. Mišičnih vlaken je lahko le nekaj, lahko pa jih je tudi več kot sto.

Motorična skorja - specializirano področje možganske skorje, udeleženo pri načrtovanju in izvajanju hotenih gibov.

Motorični nevron - živčna celica, ki prenaša informacije iz osrednjega živčevja do mišic.

Možganska kap - prekinitev krvnega pretoka skozi možgane, do katere lahko pride zaradi razpoka žile, krvnega strdka ali zunanjega pritiska na žilo (npr. zaradi tumorske rašče). Nevroni v tarčnem povirju zaradi pomanjkanja kisika propadejo, kar okvari delovanje tistega dela telesa, ki ga nadzorujejo. Posledici možganske kapi sta lahko tudi nezavest in smrt.

Možganska skorja - naguban, najbolj zunanji sloj možganov, v katerem se nahajajo predvsem telesa živčnih celic.

Možganski nevrotrofični faktor (angl. Brain-derived neurotrophic factor, BDNF) - peptidna molekula, ki podpira rast in preživetje živčnih celic.

Možganski ritmi - nihajoči vzorci možganske aktivnosti, ki jih lahko zaznamo in prikažemo z elektroencefalografijo (EEG).

Možgansko deblo - osrednja pot, po kateri prozencefalon pošilja in sprejema informacije iz hrbtenjače in periferne živčevja. Sestavljajo ga mezencefalon, pons in podaljšana hrbtenjača, v njem pa se (med drugim) nahajata nadzorna centra za dihanje in bitje srca.

Mrežnica - večslojno čutno tkivo, ki openja očesno ozadje in vsebuje fotoreceptorje.

Nadledvična žleza - žleza z notranjem izločanjem, ki izloča različne hormone. Skorja izloča kortizol, hormon stresa, sredica pa adrenalin (epinefrin) in noradrenalin (norepinefrin) v skladu z aktivnostjo simpatičnega dela avtonomnega živčevja pri odzivu "boj ali beg".

Narkolepsija - motnja spanja, ki nastane zaradi propada oreksigenih nevronov hipotalamusa in se kaže z izrazito dnevno zaspanostjo.

Ne-REM faza spanja (angl. Non-Rapid Eye Movement - NREM) - skupno ime za prve štiri (N1, N2, N3, N4) faze spanja, ki so čedalje globlje, tretjo in četrto pa imenujemo tudi "globoko spanje" (ang. *deep sleep*) ali spanje počasnih ritmov (angl. *slow wave sleep* - SWS)

Nedeklarativni spomin - tudi implicitni ali proceduralni spomin; vrsta dolgoročnega spomina, ki se shranjuje in prikličje brez zavestnega truda.

Nehoteni gib - gib, do katerega pride brez zavestnega nadzora, npr. refleksni gib.

Nespečnost - motnja spanja, pri kateri je uspanje in vzdrževanje spanca oteženo.

Nevrodegeneracija - napredujoč propad živčnih celic, skupen številnim boleznim, vključno z Alzheimerjevo in Parkinsonovo boleznijo ter amiotrofično lateralno sklerozo (ALS).

Nevrogeneza - izraz za nastanek in rast

Slovar pojmov nadaljevanje

novih živčnih celic, ki večinoma poteka med razvojem, v nekaterih delih možganov pa vse življenje.

Nevromodulator - kemijski prenašalec, ki vpliva na moč sinapse prek uravnavanja tvorbe ali odziva na nevrottransmitterje. Nevrottransmitterji, hormoni in imunske molekule lahko hkrati delujejo tudi kot nevromodulatorji.

Nevron - živčna celica, specializirana za hiter prenos informacij, z dolgimi, vlaknastimi odrastki (aksoni) in krajšimi, vejam podobnimi izrastki (dendriti).

Nevrotransmiter - snov, ki v sinapsah omogoča prenos informacij med nevroni in tarčnimi celicami.

Nevrotransmiterski receptor - beljakovina, vpeta v membrano tarčne celice, ki veže nevrottransmitterje in s tem uravnava vzdražnost celice in druge znotrajcelične procese.

Nociceptorji - živčni končiči, ki prevajajo bolečinske dražljaje.

Noradrenalin (norepinefrin) - kateholaminski nevrottransmiter, ki nastaja v možganih in perifernem živčevju ter sodeluje pri uravnavanju vzdravljenja, spanca, čustev in krvnega tlaka.

Nucleus accumbens - področje v spodnjem delu prozencefalona in del bazalnih ganglijev, pomemben pri motivaciji in nagrajevanju.

Obsesivno-kompulzivna motnja - motnja, za katero so značilne tesnoba, nenadzorovane, ponavljajoče se misli (obsesije) in ponavljajoči se vedenjski vzorci, ki iz njih izhajajo (kompulzije).

Odvisnost - stanje izgube nadzora nad vnosom učinkovine (običajno mamila, lahko tudi nekaterih zdravil) oziroma njenega iskanja in uživanja, ki se mu posameznik ne more upreti kljub škodljivim posledicam.

Oksitocin - hormon, ki nastaja v hipotalamusu, se izloča iz hipofize ter spodbudi izločanje mleka iz mlečnih žlez in krčenje maternice, udeležen pa je tudi pri vzpostavljanju čustvenih navez in občutku navezanosti.

Okušalne brbončice - čutni organi, ki se nahajajo na jeziku.

Olfaktorni bulbus - okrogla, čebulici podobna struktura, ki obdeluje vohalne dražljaje. V ostrejši nosne votline se pod slojem služi nahajajo posebne vohalne receptorske celice, katerih aksoni prehajajo skozi odprtine v lobanjskem dnu in se končujejo v parnih olfaktornih bulbusih, ki nalegajo na kost.

Oligodendrocit - vrsta glijne, ki v osrednjem živčevju tvori mielin.

Omrežje privzetega načina - skupek možganskih predelov, ki so dejavni med tihim počitkom.

Opioidi - učinkovine, ki se vežejo na opioidne receptorje v možganih in blažijo bolečino. Endorfini so endogeni opioidi, ki nastajajo v osrednjem živčevju. Naravni in sintetični opioidi, kot sta morfij in kodein, se uporabljajo za lajšanje bolečine.

Optična kiazma - stičišče vidnih živcev, v katerem pri dvoočnih živalih nekateri aksoni prestopijo v nasprotno (kontralateralno) možgansko poloblo.

Oreksin - hipotalamični hormon, ki prispeva k vzdravljenju.

Osrednje živčevje - možgani z možganskim deblom in hrbtenjačo.

Paličnice - čutnice na obrobju mrežnice, občutljive na svetlobo nizke jakosti in specializirane za nočni vid.

Paraliza - izguba sposobnosti krčenja mišic v posameznem delu telesa ali celotnem telesu, običajno zaradi poškodbe ali bolezni živčevja.

Parasimpatično živčevje - del avtonomnega živčevja, ki uravnava skladiščenje energijskih zalog organizma med počitkom.

Parkinsonova bolezen - nevrodegenerativna bolezen, ki nastane zaradi propada dopaminskih nevronov v substanci nigri (del mezencefalona). Simptomi in znaki vključujejo upočasnjeno gibanje, mišično togost, težave s hojo in ravnotežjem ter motnje delovanja avtonomnega živčevja.

Periferno živčevje - živci, ki se nahajajo izven možganov in hrbtenjače.

Plastičnost - sposobnost spreminjanja povezav in delovanja živčevja na podlagi njegove aktivnosti.

Polž - zavit organ v notranjem ušesu, napolnjen s tekočino, ki pretvarja zvok v električne signale in omogoča sluh.

Ponovni privzem - proces, pri katerem se sproščeni nevrottransmitterji privzamejo v celico in ponovno sprostijo ob kasnejšem dražljaju.

Pons - del rombencefalona, ki, skupaj z drugimi možganskimi strukturami, uravnava dihanje in bitje srca ter predstavlja osrednjo pot, po kateri prozencefalon pošilja in prejema informacije v / iz hrbtenjače in perifernega živčevja.

Postsinaptični nevron - živčna celica, ki je v sinapsi prejemnik kemijskih sporočil.

Pozitronska emisijska tomografija (PET) - slikovna metoda, pri kateri z uporabo kratkotrajno radioaktivnih snovi prikazemo strukturne in funkcijske značilnosti organov

Pozornost - stanje povečane vzdravljenosti in usmerjene obdelave omejenega nabora čutnih prilivov. Hotena ali endogena pozornost je posledica zavestne osredotočenosti na določen dražljaj, nehotena ali eksogena pozornost pa nezavedne in nenačrtovane osredotočenosti na spremembo v okolici, kot sta glasen zvok

ali nenaden gib.

Prečnik (corpus callosum) - velik snop živčnih vlaken, ki povezuje levo in desno možgansko poloblo.

Prefrontalna skorja - procelje čelnega režnja možganske skorje, ki je udeleženo pri višjih umskih sposobnostih, vključno z načrtovanjem, sprejemanjem odločitev, delovnim spominom in nadzorovanju vzgibov.

Presinaptični nevron - živčna celica, ki v sinapsi pošilja kemijska sporočila tarčni celici.

Prostaglandini - majhne maščobne molekule, ki ojačajo občutljivost nociceptorjev na dražljaje in tako lahko prispevajo k preprečevanju nadaljnje tkivne poškodbe.

Prozencefalon - del razvijajočega se osrednjega živčevja, iz katerega nastaneta možganski polobli in večina limbičnega sistema.

Računska nevroznanost - področje nevroznanstvenega raziskovanja, ki uporablja računalniške programe in algoritme za analizo podatkov o možganih in njihovo delovanje razlaga z matematičnimi modeli.

Ranvierjevi zažemki - vrzeli v mielinskem ovoju okoli aksona, po katerih se prevaja akcijski potencial.

Rastni dejavnik živčevja (angl. *Nerve growth factor*, NGF) - snov, ki zlasti v perifernem živčevju uravnava rast nevronov med embrionalnim razvojem in verjetno tudi pri odraslih prispeva k njihovemu preživetju.

Rastni stožec - aktivno rastoč del razvijajočega se aksona.

Razpoloženje - splošno stanje duha in čustvene naravnosti.

Refleks - najpreprostejši in najosnov-

nejši odziv mnogoceličnega organizma na dražljaje iz okolice (npr. rahel izteg kolenskega sklepa zaradi krčenja štiriglave stegenske mišice po blagem udarcu na njeno kito).

REM (angl. *Rapid Eye Movement*) faza spanja - faza spalnega cikla, za katero so značilni sanjanje, vzorci električne možganske aktivnosti (merjene z EEG), ki spominjajo na budno stanje, in paraliza mišic (z izjemo dihalnih in tistih, ki omogočajo hitre očne gibe, po katerih je faza dobila ime).

Rombencefalon - repni del razvijajočega se osrednjega živčevja, iz katerega nastanejo mali možgani, pons in podaljšana hrbtenjača.

Rumena pega - majhna vdolbina v središču mrežnice, kjer je ostrina vida zaradi visoke gostote čepnic največja.

Saltatorno prevajanje - proces, pri katerem akcijski potencial "skače" med Ranvierjevimi zažemki in se tako hitreje širi vzdolž mieliniziranega aksona (v primerjavi z nemieliniziranim).

Schwannova celica - vrsta glij v perifernem živčevju, ki tvori mielin.

Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (angl. *selective serotonin reuptake inhibitors*, SSRI) - učinkovine, ki zavirajo ponovni prevzem serotonina in povečajo njegovo razpoložljivost v sinapsi ter se uporabljajo za zdravljenje depresije in drugih duševnih motenj.

Semantični spomin - oblika deklarativnega spomina, ki se nanaša na pomnjenje podatkov oziroma dejstev.

Senčni reženj - eden štirih delov možganske skorje, udeležen pri slušnih zaznavah, govoru in kompleksnih vidnih zaznavah.

Serotonin - monoaminski nevrottransmitter, ki sodeluje pri različnih procesih,

vključno z uravnavanjem telesne temperature, čutnih zaznav in uspanja. Nevroni, ki izločajo serotonin, se nahajajo v možganih in prebavilih, na serotoninski sistem pa vplivajo številne antidepresivne učinkovine.

Shizofrenija - kronična motnja v delovanju možganov, za katero so značilne psihoza (s prividi in blodnjami) ter motnje čustvovanja in umskih sposobnosti.

Simpatično živčevje - del avtonomnega živčevja, ki uravnava porabo energijskih zalog in delovanje telesa v obdobjih vzdravljenja in izpostavljenosti stresu.

Sinapsa - vrzel med živčnima celicama, v kateri se informacije prenašajo od enega do drugega nevrona ali od nevrona do tarčne celice s kemijskimi prenašalci - nevrottransmiterji.

Sinaptična plastičnost - sposobnost prilagajanja moči sinapse s spremembo števila receptorjev in količine izločanja nevrottransmiterjev.

Sinaptično klešččenje - nadzorovan propad šibkih ali nedelujočih sinaps, ki omogoča fino uravnavanje živčnih povezav.

Sindrom krhkega kromosoma X - genska motnja, ki nastane zaradi mutacije v genu FMR1 in se kaže z umskim zaostankom.

Siva možganovina - skorja in nekateri globlji deli možganov so zaradi velikega števila teles nevronov sivkaste barve, bela možganovina pa je svoje ime dobila zaradi svetlejšega mielinskega ovoja okoli aksonov živčnih celic.

Slušni živec - veja vestibulokohlearnega živca, ki prevaja informacije o zvočnih dražljajih od polža (posebnega organa v notranjem ušesu, ki zaznava zvok) do možganov.

Somatosenzorična skorja - del temenskega režnja, udeležen pri obdelavi dotika in bolečinskih dražljajev.

Slovar pojmov nadaljevanje

Spanje počasnih ritmov - (angl. slow wave sleep - SWS), včasih imenovano tudi "globoko spanje" (ang. deep sleep), je poimenovanje za tretjo (in občasno tudi četrto) fazo NREM faze spanja.

Stereotaktični okvir - naprava, ki operirani ali obsevani del telesa drži pri miru in omogoča natančen doseg tarčnega področja (na površju ali v globini telesa) z uporabo koordinatnega sistema

Stres - (zunanji) dražljaj, ki ogroža normalno delovanje organizma. Številne oblike stresa škodljivo vplivajo na telo, nekatere pa so lahko tudi koristne.

Striatum - kavdatno jedro in putamen kot funkcionalna celota; del bazalnih ganglijev (globokih možganskih jader), pomembno udeležen pri obdelavi senzori-motoričnih informacij iz možganske skorje in talamusa ter njihovem prenosu do bazalnih ganglijev, pri načrtovanju in izvajanju gibov ter pri različnih vidikih kognicije.

Substantia nigra - del mezencefalona, udeležen pri uravnavanju gibanja in na- grajevanja. Propad dopaminskih nevronov v substantii nigri je povezan s pojavom Parkinsonove bolezni.

Suprakiazmatično jedro - majhen skupek živčnih celic v hipotalamusu, ki ciklično (v obdobju približno 24 ur) izražajo t.i. beljakovine centralne ure (angl. *clock proteins*) ter tako uravnavajo cirkadiani ritem, oziroma ritem budnosti, spanja, izločanja hormonov in drugih telesnih funkcij.

Talamus - struktura, ki jo tvorita dva jajčasta skupka živčnega tkiva v velikosti oreha, ki se nahaja globoko v možganih ter predstavlja glavno križišče in pomembno postajo za obdelavo čutnih prilivov.

Temenski reženj - eden štirih delov možganske skorje, udeležen pri obdelavi čutnih informacij, pozornosti in jezikovnem izražanju.

Tesnobnost - stanje povečane vzdrاملjenosti, ki ga označuje močna zaskrbljenost.

Testosteron - spolni hormon, ki večinoma nastaja v modih, v manjši meri pa tudi v skorji nadledvične žleze in jajčnikih.

Trofični dejavniki - majhne beljakovine, ki so v osrednjem živčevju ključne za razvoj, delovanje in preživetje posameznih skupin nevronov.

Vagus - deseti možganski živec, ki med drugim prevaja signale iz možganov do srca, pljuč in prebavil ter obratno.

Veliki možgani (cerebrum) - največji del človeških možganov, ki je pomemben za višje umske sposobnosti, vključno z mišljenjem, zaznavanjem, načrtovanjem, razumevanjem jezika in nadzorom hotenih gibov.

Vidni živec - snop nevronov, ki prevajajo informacije od mrežnice do možganov.

Vzdrاملjenost - fiziološko stanje sprememb v možganih in telesu, ki spodbujajo vedenjske vzorce v odziv na dražljaje.

Wernickovo področje - področje v senčnem režnju možganske skorje, pomembno udeleženo pri razumevanju jezika.

Zarodne celice - nespecializirane celice, dolgoročno sposobne obnove s procesom celične delitve.

Zatilni reženj - eden štirih delov možganske skorje, udeležen pri obdelavi vidnih dražljajev.

Dodatni viri in uporabne povezave

The Society for Neuroscience [Ameriško društvo za nevroznanost]
1121 14th Street NW, Suite 1010
Washington, DC 20005
(202) 962-4000
sfn.org

SiNAPSA, Slovensko društvo za nevroznanost
sinapsa.org

Prvi koraki v nevroznanost, znanost o možganih / [prevredli Jure Bon ... s sod.].

2. dopolnjena izdaja. Ljubljana:
SiNAPSA, Slovensko društvo za nevroznanost, 2014. Knjižica je prosto dostopna na povezavi https://zdravaglava.si/wp-content/uploads/2019/03/Koraki_v_Nevroznanost-2014.pdf

SiNAPSIN projekt Zdrav duh v zdravi glavi
zdravaglava.si

Stvarno kazalo

A

A-beta 24 (glej tudi vlakna)
acetilholin 15, 48, 61, 63, 105
acetilholinesteraza 100
A-delta 25 (glej tudi vlakna)
adenovirus 117
adenozin 35, 61, 122, 125
ADHD 65, 71, 73, 83, 86 (glej tudi motnja pomanjkanja pozornosti s hiperaktivnostjo)
adrenalin 25, 68-69, 70, 83, 122, 125 (glej tudi epinefrin)
adrenalna žleza 68-69, 122, 125 (glej tudi nadledvična žleza)
aerobna vadba 58
afazija 40, 122
agnozija 122
agonist 27, 29
AIDS 8, 92 (glej tudi HIV, sindrom pridobljene imunske pomanjkljivosti)
akcijski potencial 15, 125, 127
akinezija 30
akson 13-14, 19, 23-24, 29, 46-48, 50-52, 54, 91, 98, 106, 122, 126
aksonski terminal (končič) 16, 47
aksonski transport 99
alfa-motorični nevron 125
alfa-ritem 12-13, 27-30, 101-103, 124, 125 (glej tudi elektroencefalografija, EEG)
alfa-sinuklein 101-102
alkohol 4, 31, 51-52, 59, 81-82, 84-85, 95, 108
alodinija 101-102
ALS 101-102 (glej tudi amiotrofična lateralna skleroza)
Alzheimerjeva bolezen 5, 8, 58, 74, 97-102, 115
amfetamin 101-102
amigdala 11, 33-34, 36-37, 43, 61, 64, 78, 125
amiloid 98-101
amiloid-beta 99
amiloidna hipoteza 99
amiloidni prekursorski protein 74
amiotrofična lateralna skleroza 27, 96, 99 (glej tudi ALS)
amnezija 32, 34, 39, 99, 122
AMPA (α -amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kislina) 16, 35
analgetik 25, 122
anandamid 85
anksioznost 65, 72-73, 77, 79, 85
antidepresiv 79-80, 87, 94, 114
antiepileptik 94
antioksidant 57, 103
antiretrovirusno zdravilo, zdravljenje 92
Aplysia 35, 108-109 (glej tudi morski polž)
apolipoprotein E (ApoE) 99, 108-109
apoptoza 48, 104, 122
ascendentna pot 25
asociacijska vlakna 55
astrocit 14-15, 19, 47, 48, 115, 122, 124
atonija 60
avtizem 48-49, 71-73, 80, 107, 117, 121, 125
avtoimunski odziv 115
avtonomni živčni sistem 63, 67, 69, 122, 124-127 (glej tudi živčevje: avtonomno)

B

bazalni gangliji 11, 13, 30, 34, 41, 77, 122, 126, 128
bazilarna membrana 22
BDNF 115, 125 (glej tudi možganski nevrotrofični faktor)
benzodiazepin 62, 77, 87, 122
beta-adrenergični receptor 78
binokularni vid 21
bipolarna motnja 77-80
bolečina 24-25, 79, 91, 93
Broca; Pierre Paul 40
Brocovo področje 40, 122

C

cAMP (ciklični adenzin monofosfat) 35
cerebelum 125 (glej tudi možgani: mali)
cerebrum 10, 128
cilij 23
cingulatni korteks 65
anteriorni (ACC) 65
posteriorni (PCC) 65
cirkadiani
cirkadiani ritem 61, 66-67, 123, 128
cirkadiani sistem 61-62
corpus callosum 10, 12, 75, 127 (glej tudi prečnik)
CREB (vezavni protein odzivnega elementa za cAMP) 35
CRISPR (gručasto urejeno razporejene palindromne ponovitve) 107, 117
C-vlakna 24-25 (glej tudi vlakna)

Č

čepnice 19, 127

D

DBS (deep brain stimulation) 77, 79, 102, 113-114 (glej tudi globoka možganska stimulacija)
degeneracija 19, 21, 30, 126
deklarativni spomin 33-35, 39, 55, 123, 127 (glej tudi spomin)
delovni spomin 34, 41-42, 52, 56, 114, 124 (glej tudi spomin)
demenca 54, 57-58, 62, 91-92, 97-99, 102-103, 122
dendrit 13-15, 46-47, 55, 106, 122-123, 126
dentatni girus 33, 46, 56
depolarizacija 123
depresija 5, 8, 35, 60, 67, 73, 76-77, 79-80, 87, 91, 93, 101, 107, 111, 113-114, 121, 123-124, 127
descendentna pot 25
diabetična nevropatija 25
dieta 57, 75 (glej tudi zdravo staranje)
difuzijsko tenzorsko slikanje (DTI) 51
diskinezija 102
disleksija 74-75, 123
distonija 113
DNK (deoksiribonukleinska kislina) 17, 44, 56, 70, 80, 99, 104, 107-108, 117, 122
dolgoročna depresija 35 (glej tudi LTD)
dolgoročna ojačitev 35 (glej tudi LTP)
dominantno dedovanje 99, 122
donepezil 100
dopamin 15, 30, 37, 56, 61, 63-64, 73, 77, 79, 82-84, 86, 101-103, 106, 117, 123, 126, 128
dorzalna pot 20, 21 (glej tudi vid)
dorzomedialni prefrontalni korteks 65

Downov sindrom 73-74
Drosophila melanogaster (glej vinska mušica) 109

E

edaravon 103
ekscitatorni
 nevron 13-14, 16
 nevrotransmitter 16, 124
ekscitotoksičnost 100
ekstenzor 26-29
ektoderm 44, 46
elektroencefalografija (glej tudi EEG) 60, 62, 106, 123, 125
elektrofiziologija 106, 111
elektronski
 mikroskop 15, 106
 možganski vsadek 112-113
endoderm 44
endokrini / -a
 sistem 64, 66, 68
 žleze 68
endorfin 25, 82, 95, 123, 126
epigenetika 70, 108-109
epilepsija 8, 46, 75, 88, 91, 106, 108, 113, 123
epizodični spomin 33-34, 123 (glej tudi spomin)
estrogen 64, 69, 123
etanol 84 (glej tudi alkohol)

F

flavonoid 57
fleksor 26-29
fluidna inteligentnost 54-55 (glej tudi inteligentnost)
fMRI (funkcijska magnetna resonanca)

39, 52, 65, 110-111 (glej tudi inteligentnost)

fotoreceptor 12, 19-21, 67, 123, 125
frekvenca 12, 21-22, 60, 122, 124-125
frontotemporalna demenca (FTD) 98-99, 103 (glej tudi demenca)
FSH 68-69 (glej tudi hormon)

G

GABA (glej tudi gama-amino maslena kislina) 16, 61-62, 64, 77, 84, 87, 122-123
galantamin 100
ganglij 11, 13, 27, 30, 34, 77, 122
ganglijske celice 19-21, 123
generalizirani napad 75 (glej tudi epilepsija)
gensko zdravljenje 117
glija 9, 14, 44-45, 48, 89, 125-127
glioblastom 89-90
gliom 89
globoka možganska stimulacija 79, 102, 113-114 (glej tudi DBS (deep brain stimulation))
glukokortikoid 69-70, 93, 123 (glej tudi hormon)
glutamat 16, 35, 61, 64, 77-78, 84, 87, 89, 100, 103, 124
GnRH 68-69 (glej tudi hormon)
Golgijev aparat 15
Golgijev tetivni organ 29
grelin 69 (glej tudi hormon)

H

halucinacije 63, 80, 97, 110
hemineglekt 65 (glej tudi motnje pozornosti)

heroin 82-83
hipokampus 11, 13, 32-35, 46, 55-56,
58, 65, 70, 74, 79, 85, 99, 122, 124
histamin 24, 61, 63, 124
histologija 105-106
histološke tehnike 105
HIV (virus človeške imunske pomanjkljivosti) 8, 92 (glej tudi AIDS)
holinesteraza 100
homeostaza 66, 69
horea 104
hormon 16-17, 61, 63-64, 66-70, 78-79, 84, 87, 116, 120-126, 128
hrbtenjača 11, 13, 24-30, 36, 45-47,
55, 61, 67, 90-92, 95, 103, 115-116,
122, 125-127
huntingtin 104, 107
Huntingtonova bolezen 30, 103, 107,
115, 117, 121, 124

I

imunski sistem 5, 70, 90, 92, 100, 115,
117
insula 36-37
inteligentnost
fluidna 54-55
kristalizirana 54
internevron 19, 45, 124
ekscitatorni 13-14, 16
inhibitorni 14, 28
ionski kanal 14-16

K

kap 22, 39, 62, 65, 70, 83, 94-95, 112-113, 116, 122, 124-125
ketamin 87

kleščenje 6, 48, 51, 53, 55 (glej tudi sinapsa)
komisura 12
koordinacija 29, 31, 35, 85, 93, 101,
104, 125
korteks (siva možganovina ali sivina) 13, 22, 24-25, 30, 33-34, 36-37, 43, 53, 55, 65, 120 (glej tudi možganska skorja)
kortizol 67-68, 70, 79, 120, 124 (glej tudi hormon)
kristalizirana inteligentnost 54 (glej tudi inteligentnost)

L

L-dopa 102 (glej tudi levodopa)
leča 18 (glej tudi vid)
leptin 69 (glej tudi hormon)
levodopa 8, 102
Lewyjevo telesce 98, 102-103 (glej tudi demenca)
LH 68-69 (glej tudi hormon)
likvor (glej tudi cerebrospinalna tekočina) 14, 91, 95, 98, 104, 106, 116
limbični sistem 11, 25, 52, 79, 82, 120, 122, 124-125, 127
LTD 35 (glej tudi dolgoročna depresija)
LTP 35, 123 (glej tudi dolgoročna ojačitev)

M

makula 19, 21 (glej tudi vid)
marihuana 85-86
masna spektrometrija 110
MDMA (3,4-metilendioksimetamfetamin, glej tudi ekstazi) 87
melatonin 67, 122, 125 (glej tudi hormon)

memantin 100
membranski potencial 15-16, 123-125
metabolizem 68, 73-74
metamfetamin 86-87
metilfenidat 73, 86
mezoderm 44-45
mielin 25, 48, 52-55, 127
mikroglija 14, 56-57, 125
mišica 6, 13, 26-31, 45-46, 60, 62, 68-70, 81, 84, 91, 103, 113, 122, 124-127
mitohondrij 56, 74, 99, 101-102, 104, 125
morfij 37, 82, 94, 123, 126
motorična enota 27, 125
možgani
mali 11-13, 30-31, 33-34, 50, 92, 127
veliki 10, 21
možganska skorja 10-11, 13, 18, 22-25, 30-31, 33-34, 39, 40-41, 46, 48, 50, 53, 55-56, 63, 73, 77, 79, 80, 85-86, 104, 108-109, 111, 114, 119, 122, 124-125, 127-128 (glej tudi reženj)
možganski polobli 12, 39, 46, 65, 75, 127
možgansko deblo 11, 13, 22-23, 25, 30, 36, 61, 63, 123, 125, 126
multipla skleroza 92, 99

N

nadledvična žleza 68-70, 79, 122, 124-125, 128
skorja 68-69, 79, 124-125, 128
sredica 69, 122, 125
nalokson 83
narkolepsija 61-63, 86, 125

Stvarno kazalo nadaljevanje

netrin 47
nevritični plak 98-99 (glej tudi amiloid:
amiloid-beta)
nevrodegeneracija 126
nevrodegenerativna bolezen 2-4, 17,
48, 57, 62, 91, 96, 100, 103-105,
110, 126
nevroekonomija 120
neurofibrilarne pentlje 98-99 (glej
tudi tau)
nevrogeneza 23, 33, 45, 56, 58, 126
nevromodulator 16-17, 126
nevropatija 25, 92, 94
nevroplastičnost 58 (glej tudi plas-
tičnost)
nevroproteza 113
nevrotransmitter 14-17, 30, 35, 47-48,
56, 61-64, 68, 79, 99, 121-123, 126
nevrotrofičen (glej tudi možgani: mali)
nikotin 83-84, 86, 103
NMDA (N-metil-D-aspartat) 16, 35, 84,
100, 124
nociceptor 24, 93-94, 126-127
noradrenalin 48, 61, 63, 68, 78-79,
125-126 (glej tudi norepinefrin)

O

obsesivno-kompulzivna motnja (glej
tudi OCD) 71, 76-77, 113, 126
odziv na stres 68, 70, 78
oksitocin 36, 68, 73, 78, 87, 120, 126
(glej tudi hormon)
olfaktorni bulbus 56, 126
oligodendrocit 14, 50, 116, 126
omrežje privzetega načina 65, 126
opioid 25, 81-84, 94-95, 126
optogenetika 63, 107-108

oreksin 61, 63, 67, 126 (glej tudi hor-
mon; narkolepsija)

P

paličnice 19, 126
panična motnja 77-78
Parkinsonova bolezen 4, 8, 30, 57, 62,
77, 80, 96, 98, 100, 106-107, 110,
113, 115-117, 123, 126, 128
PFC (prefrontalni korteks) 34, 37, 41-
43, 53, 65, 119
plak 98-101, 106, 111, 115 (glej
tudi Alzheimerjeva bolezen)
plastičnost
nevroplastičnost 58
sinaptična 35-36, 56
pons 11, 125, 127
poškodba hrbtenjače 91, 116
posttravmatska stresna motnja 36,
76, 77-79, 86, 111 (glej tudi PTSD,
PTSM)
pozitronska emisijska tomografija (PET)
65, 98, 111, 127
prečnik 12, 51, 75, 127 (glej tudi cor-
pus callosum)
prefrontalni korteks (PFC) 34, 36-37,
41-43, 53, 55, 65, 119
prion 96
proceduralni spomin 33-34, 55, 126
(glej tudi spomin)
progesteron 64, 69 (glej tudi hormon)
proliferacija 44-45
prostaglandin 16, 25, 93-94, 127
prozopagnozija 65
psihostimulans 86-87

R

ravnotežje 28-29, 31, 84, 92, 101, 126
receptivno polje 20
refleks 11, 13, 28-29, 126
REM (faza spanja s hitrimi očesnimi
premiki) 60-63, 78, 125, 127 (glej
tudi spanje)
retikularni aktivacijski sistem 63
reženj (možganske skorje)
čelni 7, 11-12, 23-24, 33-34, 36,
40-41, 51-53, 55, 109, 119, 122,
124, 127
senčni 11-12, 20, 22-23, 32, 39, 41,
52, 55, 74, 128
temenski 11-12, 20, 33, 39, 40, 52,
128
zatilni 11-12, 20, 33, 52, 74, 89
riluzol 103
rivastigmin 100
roženica 18-19
rožnica (glej tudi vid)

S

saltatorno prevajanje 48, 127
semantični spomin 33, 39, 55, 123, 127
(glej tudi spomin)
senilni plak 98-99 (glej tudi amiloid:
amiloid-beta)
serotonin 8, 56, 61, 63-64, 77-79, 80,
87, 127
shizofrenija 8, 49, 65, 76, 77-80, 83, 85,
107, 110, 114, 116-117, 123, 127
sinapsa 15, 35, 47, 79, 99, 126-128
sluh 21-22, 46, 63, 74, 126
spanje 2, 12, 37, 59, 60-63, 67, 70, 73,
78-79, 86, 91, 98, 101, 106, 108,
122-128

spomin

deklarativni 33-35, 39, 55, 123, 127
delovni 34, 41-42, 52, 55-56, 114, 123-124, 127
dolgoročni 34-35, 41, 99, 123, 126
epizodični 33-34, 123
kratkoročni 33-34, 38, 41, 85, 99
nedeklarativni 34, 36, 55, 126
proceduralni 33-34, 55, 126
semantični 33, 39, 55, 123
steroid 16, 89, 91, 93-94
strabizem 21
stresni odziv 69, 79
striatum 33, 37, 41 (glej tudi bazalni gangliji, elektroencefalografija)
suprakiazmatično jedro 61, 67, 128
SWS (spanje počasnih ritmov 60-62, 125 (glej tudi spanje)

Š

škiljenje 21 (glej tudi strabizem)

T

talamus 11-13, 20, 22-25, 30, 36, 61, 63, 102, 125, 128
tau 98-99, 101-102, 104 (glej tudi neurofibrilarne pentlje)
TBI (glej travmatska okvara možganov) 90-91
testosteron 64 (glej tudi hormon)
testosterona 69, 120
tetrahidrokanabinol (THC) 85-86
tobak 81-84, 86, 88
toleranca 37, 81, 83, 86-87
transkranijska stimulacija 114, 121
transkripcijski dejavnik 16, 70
tremor 30, 80, 93, 101-102, 113

V

vagus 23
ventralna pot 20 (glej tudi vid)
vid 11, 18-21, 23, 33, 41, 46, 48, 63, 89, 92, 122, 126-127
vlakna 12, 24-25, 27, 54-55, 92, 125
A-beta 24
A-delta 25
C 24-25
voh 22-24

W

Wernicke, Carl 40
Wernickejeva afazija 40
Wernickejevo področje 40

Z

zaspanost 59, 61-62, 67, 84, 125
zavest 7, 13, 20-21, 25, 28, 30, 33-34, 42, 75, 122-124, 126-127

Ž

žariščni napad (parcialni napad) 75 (glej tudi epilepsija)
živčevje 1-2, 4-5, 11, 14, 26-28, 67, 69, 89-95, 99, 100, 102-105, 109-111, 113, 115, 122, 124-128, 136
avtonomno 63, 67, 69, 122, 124-127
osrednje 11, 14, 27, 28, 89, 91-95, 99-100, 102-104, 122, 125-128
periferno 5, 27, 122, 125-127
živec 12, 19, 20, 22-23, 25, 27, 92, 113, 115, 123-124, 126, 128

BrainFacts.org

Partnerska nevroznanstvena združenja

Dana Alliance for Brain Initiatives [Združenje pobud za možgane Dana]

dana.org

Federation of European Neuroscience Societies [Združenje evropskih nevroznanstvenih društev]

fens.org

International Brain Research Organization [Mednarodna organizacija za raziskovanje možganov]

ibro.org

SiNAPSA, Slovensko društvo za nevroznanost

V nekaj več kot dvajsetih letih svojega obstoja SiNAPSA s projekti, kot so vsakoletni Teden možganov, bienalna mednarodna nevroznanstvena konferenca (SiNAPSA Neuroscience Conference, SNC) in eSiNAPSA, spletna revija za znanstvenike, strokovnjake in nevroznanstvene navdušence, uspešno spodbuja splošno zanimanje za nevroznanost in možgane ter medsebojno sodelovanje strokovnjakov z različnih področij nevroznanosti. V podporo nevroznanstvenikom na začetku kariere poti SiNAPSIN štipendijski sklad redno objavlja razpise za štipendije, ki omogočajo udeležbo na strokovnih srečanjih in obisk raziskovalnih ustanov v tujini. S ciljem ozaveščanja splošne javnosti o pomenu možganov in skrbi zanje je z akcijo Za možgane in z zbranimi podpisi Manifesta za možgane dosegla simbolni premik, saj je vlada Republike Slovenije leta 2015 tretjo sredo v marcu (v tednu, ko sicer vsako leto poteka Teden možganov) razglasila za slovenski dan

možganov. Na temelju javnomnenjske raziskave in posveta z javnostjo o prepoznavi pomena zdravja možganov, aktivnega izvajanja skrbi za njihovo zdravje in ovir, s katerimi se posamezniki pri tem srečujejo, je v okviru projekta Znanje za zdravje zagnala (kasneje pa v okviru projekta Zdrav duh v zdravi glavi osvežila) spletišče zdravaglava.si. Spletišče na tedenski ravni ponuja nove, laikom prijazne povzetke znanstvenih raziskav o različnih vidikih skrbi za zdravje možganov in novostih iz sveta nevroznanosti, od marca 2024 pa s kampanjo Možgančki tudi prirejene in prevedene primere dobre prakse poljudnoznanstvenih virov, vključno s publikacijo BrainFacts. Prevod, Spoznanja o možganih, je del kompleta materialov za promocijo nevroznanosti in skrbi za zdravje možganov (skupaj z družabno igro Živčkanje), ki spodbuja zabavno učenje in razgibavanje možganov.

sinapsa.org



**SOCIETY *for*
NEUROSCIENCE**

Ameriško društvo za nevroznanost [Society for Neuroscience, SfN]

SfN kot največje nevroznanstveno društvo na svetu združuje raziskovalce in zdravnike, predane raziskovanju možganov in živčevja. Neprofitna organizacija, ustanovljena leta 1969, danes šteje skoraj 37.000 članov v več kot 90 državah in ima po svetu več kot 130 podružnic.

Cilji SfN so:

- spodbujati napredke v razumevanju možganov in živčevja z združevanjem raziskovalcev iz raznolikih okolij ter nevroznanstvenih ved za preučevanje različnih organizacijskih ravni živčevja ter s spodbujanjem uporabe raziskovalnih odkritij v klinični praksi za izboljšano zdravljenje ali ozdravitev bolezni živčevja;
- ponujati dejavnosti za strokovni razvoj, informacije in izobrazbene vire za nevroznanstvenike na vseh stopnjah kariernega razvoja, vključno z dodiplomskimi, magistrskimi in doktorskimi študenti ter postdoktorskimi raziskovalci, ter spodbujati složno sodelovanje med raziskovalci, ki prihajajo iz raznolikih kulturnih okolij;
- spodbujati javno zanimanje za znanost, znanstveno opismenjevanje in zavedanje o pomenu najnovejših nevroznanstvenih odkritij ter podpirati razprave o etičnih vidikih in vprašanjih nevroznanstvenega raziskovanja;
- informirati odločevalce o svežih nevroznanstvenih odkritjih, novostih v nevroznanosti in njihovem pomenu za družbo in nadaljnji znanstveni razvoj.

Poslanstvo SfN poudarja pomen vključevanja splošne javnosti in spodbujanja splošnega zanimanja za napredke in obete, ki jih prinaša raziskovanje možganov. BrainFacts.org predstavlja pobudo fundacij Kavli in Gatsby ter SfN za prosto širjenje informacij o možganih in živčevju.

Avtorske pravice izvirnika (c) Society for Neuroscience, 2018

Avtorske pravice slovenskega prevoda (c) SiNAPSA, Slovensko društvo za nevroznanost, 2024

Vse pravice pridržane. Brez dovoljenja je prepovedano vsakršno (npr. elektronsko, mehansko, s fotokopiranjem, snemanjem ali kako drugače) pomnoževanje, shranjevanje ali pošiljanje katerega koli dela te publikacije.

Statistični podatki o boleznih in motnjah izvirajo iz Centrov za nadzor in preprečevanje bolezni v ZDA (angl. Centers for Disease Control and Prevention), Svetovne zdravstvene organizacije (angl. World Health Organization), Nacionalnih inštitutov za zdravje v ZDA (angl. National Institutes of Health) in prostovoljnih organizacij.

BrainFacts so izkaz zavezanosti SfN k širjenju in dostopnosti znanja o možganih in živčevju. Slovenski prevod, Spoznanja o možganih, odraža enako poslanstvo SiNAPSE, Slovenskega društva za nevroznanost, in projekta Zdrav duh v zdravi glavi, ki se izvaja pod okriljem SiNAPSE. Za več informacij in prost dostop do elektronske verzije izvirnika (BrainFacts, 8. izdaja) obiščite brainfacts.org/book, za prost dostop do slovenskega prevoda (Spoznanja o možganih) pa spletišče <https://zdravaglava.si>.

Prevod, Spoznanja o možganih, je z dovoljenjem SfN nastal v okviru projekta Zdrav duh v zdravi glavi, ki se izvaja pod okriljem SiNAPSE, Slovenskega društva za nevroznanost. Nastanek prevoda so s svojo podporo omogočili Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije (ARIS), Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije in Evropsko združenje nevroznanstvenih društev (FENS).

SPOZNAJ SVOJE MOŽGANE, SPOZNAJ SEBE

BrainFacts je spremljajoča publikacija spletišča [BrainFacts.org](https://brainfacts.org), pobude fundacij Kavli in Gatsby (angl. The Kavli Foundation, the Gatsby Foundation) ter ameriškega Društva za nevroznanost (Society for Neuroscience, SfN) za prosto širjenje informacij o možganih in živčevju. Za več informacij o namenu, vsebinah in podpornikih spletišča obiščite [BrainFacts.org](https://brainfacts.org) ali preberite izvirno publikacijo Brain Facts, 8. izdaja.

Slovenski prevod spremljajoče publikacije spletišča

BrainFacts.org

POBUDA



ZA PROSTO ŠIRJENJE INFORMACIJ TER IZOBRAŽEVANJE O MOŽGANIH IN ŽIVČEVJU