

Norsk nevropsykologi i verdstoppen

## Dansen rundt sjøhesten

Arne Olav L. Hageberg

Journalist og nettansvarleg i Psykologtidsskriftet

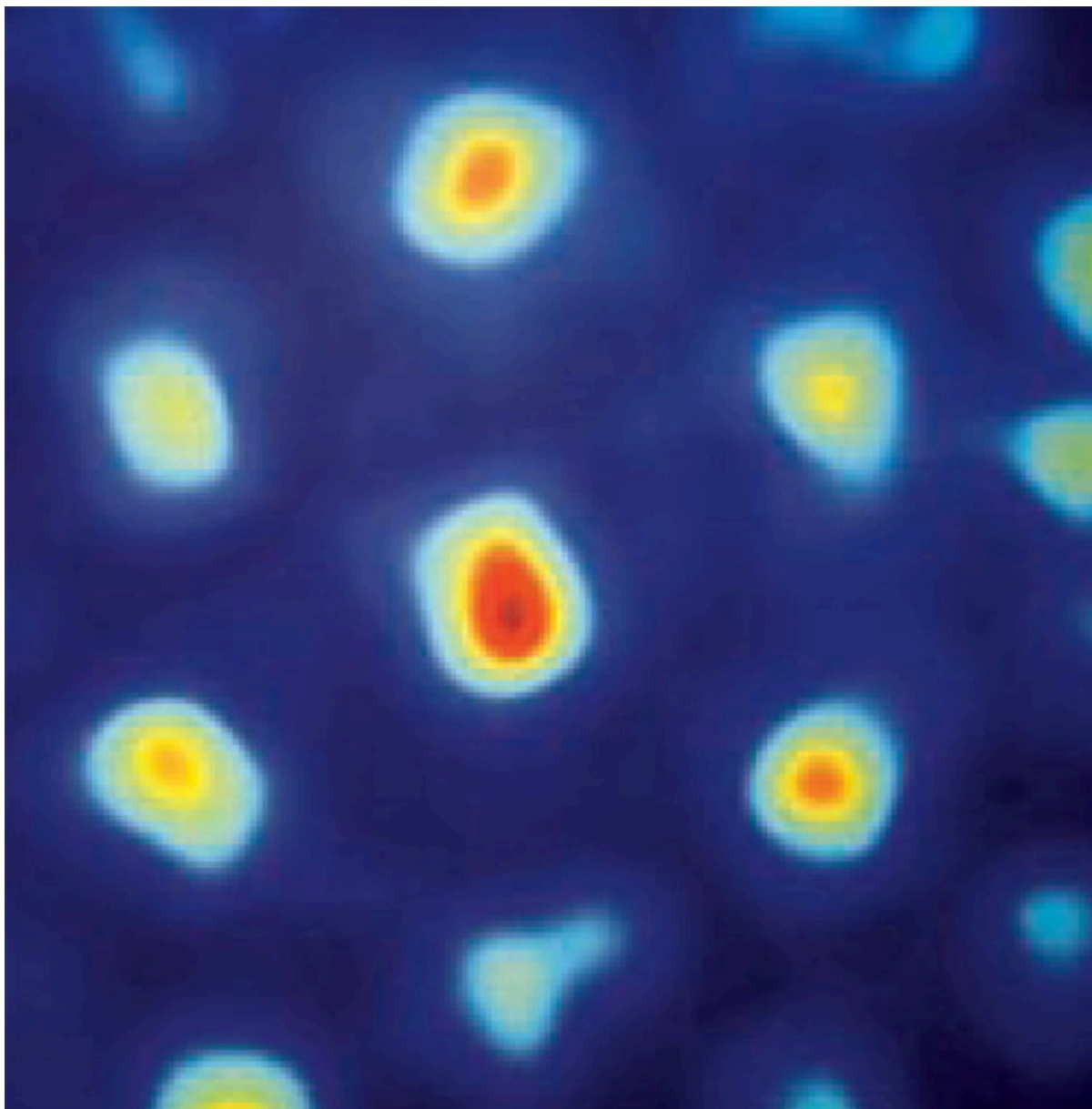
Ekteparet Edvard og May-Britt Moser publiserer oftare i *Nature* enn dei fleste andre gjer i *Tidsskrift for Norsk Psykologforening*. Ved NTNU leier dei to norske psykologane eit av dei viktigaste sentra i verda for nevrovitskapleg grunnforskning.



**OPPDAGAR:** Kvar forskar er ansvarleg for si rotte, mellom anna for å sikre ei god sosialisering, noko som er godt både for rottene og forskinga, og truleg òg for forskarane. Denne krabaten har fått namnet Disco, ei kortform av discovery, eller oppdaging. Eit svært så passande namn på eit forsøksdyr i ein lab. Rottene får operert inn ein liten kontakt på hovudet. Dei store svarte boksane er signalforsterkarar som blir koplå på når rotta går i labyrinthen. Disco verka på ingen måte plaga av innretninga.

I ein labyrinth sit det ei rotte. Djupt inne i hjernen hennar ligg ei grasiøst svinga form kalla hippocampus. I det gnagaren skjønår kor den er, fyrer den sjøhestforma hjernestrukturen av ei

mengd signal. Rotta hugsar tidlegare opplevingar i denne labyrinten, den får opp eit mentalt kart over området, og den assosierer med andre liknande opplevingar. Ut frå nokre av dei aktive cellene strekker tynne trådar seg stadig oppover, ut av hjernebarken, gjennom ein kontakt på skallen, vidare gjennom signalforsterkarar og dataledningar og inn i ein PC på eit trangt kontor i Trondheim.



GITTERET: Rammene for dette biletet svarar til veggane på kassa rotta beveger seg rundt i. Dei farga prikkane er målingar av stadceller som fyrer i hjernen på rotta når den er på visse stader i boksen. Ein kan tydeleg sjå seks flekkar rundt den klaraste flekken i midten. Det sekskanta mønsteret er basisen i gitterstrukturen hjernen bygger karta sine over.

## Stort og usant

– Vi er førti på julebordet, seier Edvard Moser på syngande hareidmål.

I sinnet mitt har biletet av den verdskjende hjerneforskaren gjennom åra vakse seg både stort og usant. At biletet er stort, kan godt forsvarast. Centre for the Biology of Memory (CBM) ved NTNU, forskingsmiljøet som sunnmøringen leier saman med kona si May-Britt Moser, er av Forskningsrådet

vurdert som eksepsjonelt godt. Dei får store og langsiktige løyvingar som Senter for framifrå forskning. Budsjettet er på rundt 30 millionar kroner. I løpet av dei siste åra har dei gjort fleire grunnleggande nevrovitskaplege oppdagingar, og publiseringar i *Science* og *Nature* er blitt så alminneleg at sjølv den meir lokale *Adresseavisen* ikkje gidd nemna det. Dessutan er Edvard Moser ein høg mann. Det store sinnbiletet let seg altså forsvara.

Det usanne ligg i at eg alltid har trudd han var utlending. Kan henda nederlendar eller noko slikt. I alle fall ikkje traust vestlending. Det skal liksom meir til for å bli forskar på internasjonalt toppnivå.

Då eg, etter å ha svinsa litt i tronge korridorar mellom stipendiatar og postdoktorar av ulike kjønn og nasjonalitetar, endar opp på eit lite møterom, som òg må romma nokre arbeidsplassar, spør eg Edvard Moser kor mange som jobbar ved senteret. Svaret er allereie sitert. Førte på julebord, og alt i alt femti knytte til senteret når ein reknar med gjesteprofessorar og sånt. Ei ikkje så reint lita hjerneforskningsbedrift, med andre ord. Plassen er det så som så med.

– Men no skal vi ikkje veksa meir, hevdar Edvard Moser.

## På norske skuldrer

Tidleg på 1980-talet kom Edvard Moser til Oslo for å studera psykologi.

– Fascinasjonen for nevropsykologi starta nesten med ein gong. Allereie på grunnfaget fekk eg lyst til å arbeide med kombinasjonen av psykologi og biologi, fortel han.

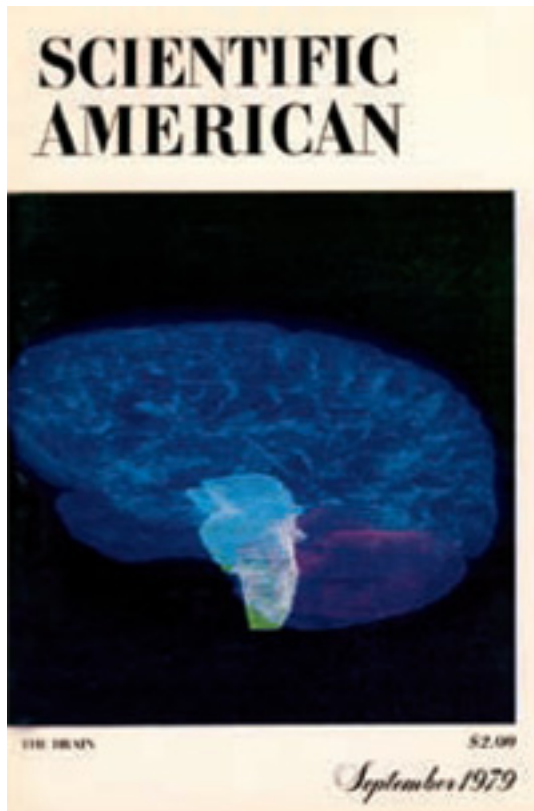
Det høyrer med til historia at grensetraktene mellom desse to fagfelta på denne tida var svært tynt busett – langt frå situasjonen i dag, då nevropsykologi er av dei meir prestisjetunge nabolaga ein psykolog kan slå seg ned i.

Moser hugsar ein skilsetjande samtale med organisasjonspsykologen Karl Erik Grenness, som underviste i læringspsykologi.

– Han viste oss eit spesialnummer av *Scientific American* frå 1979 som gjorde opp status for hjerneforskinga. Vi diskuterte visjonane vidare for stadium av åtferd ved hjelp av hjerneforsking.

Edvard Moser fekk og studera under Terje Sagvolden. Han byrja doktorgradsarbeidet sitt på labben saman med rottene som Sagvolden nytta seg av i studiane av hyperaktivitet. Gnagarane hjelpte Sagvolden fram til den sentrale posisjonen han i dag har som ein av verdas leiande forskarar på ADHD.

Men Moser fann ikkje bare livskallet ved Universitetet i Oslo. Han fann òg livsfølgjet sitt. Etter to år på Sagvolden sin lab begynte Edvard og May-Britt på doktorgradsstudier hos professor Per Andersen ved det som den gongen heitte Nevrofysiologisk institutt. I løpet av doktorgradstudiane drog dei to fleire gonger til Storbritannia for å arbeide hos Richard Morris, og etter avlagt doktorgrad reiste dei til John O'Keefe ved University College of London.



**INSPIRASJON:** Då Edvard Moser som ung student ved Universitetet i Oslo blei vist denne utgåva av Scientific American – eit spesialnummer frå September 1979 som gjorde opp status for hjerneforskninga – var den akademiske løpebanen hans lagt.

O’Keefe oppdaga tidlig på 1970-talet saman med John Dostrovsky stadceller i hippocampus, ein særmerkt del av hjernen som er plassert djupt i tinninglappen og er om lag så stor som ein tommelfinger. På fasong liknar den ein sjøhest, og har difor òg same latinske namn som dette havdyret. Ein føresetnad for O’Keefe sine oppdagingar var Per Andersen og stipendiaten hans Terje Lømo si kartlegging av oppbygginga i hippocampus.

## Familie og forskning

Den løyndomsfulle sjøhesten skulle òg visa seg å ta mykje av ekteparet Moser si tid frå dei begynte å arbeide hos Andersen. Dei to spesialiserte seg i litt ulike leier, May-Britt på nervecellene si oppbygging, nevroanatomi, og Edvard på nervecellene sin funksjon, neurofysiologi. Dei disputerte begge i 1995, og skulle etter planen vera nokre år i England.

Men i 1996 kom omlegginga av Psykologisk institutt ved NTNU, og med det friske stillingsmidlar. Instituttleiarane Johan Olav Undheim og Sturla Krekling hadde syn for nevropsykologi, og då ekteparet sa at dei måtte ha to stillingar om det skulle vera aktuelt å koma til Trondheim, fekk dei ja. Slik gjekk det til at dei to stifta både forskingsmiljø og familie i Nidaros. Ekteparet Moser har i dag to jenter på 13 og 17.

– Dei ryddar i arkivet i kjellaren her no, ler faren.

– Dei første åra var det bare May-Britt og meg. Vi byrja heilt frå «scratch» med å bygga ein lab for dyreforsøk i bomberommet på Lade. Vi vaska rottekassar og bygde labyrintar og gjorde alt sjølv. Det var svært forskjellig frå i dag, mimrar Edvard Moser.

Ein dyrelab er inga lita investering. Den krev eit regulert miljø og mange spesialtilpassingar som ikkje er vanlege i psykologi, der det meste av forskinga er basert på samtalar med forsøkspersonar og difor svært billeg. Moser fortel at det var ei større utfordring å formidla behova sine til dei vekslende Styra ved Psykologisk institutt enn ved Det medisinske fakultet, som dei i dag sorterer under.

I 2000 byrja ting å endra seg. Forskingseininga deira fekk EU-midlar, og økonomien blei betre. I 2002 fekk dei status som Senter for framifrå forskning, i 2007 fekk dei pengar frå Kavli- fondet. Slikt gjev rom for tilsetjing av dyktige folk, utvikling av kostbart spesialisert utstyr og gjennomføring av langsiktige og ofte risikable forsøk.

– Trygge økonomiske rammer har gjort oss i stand til å våga større sprang. Det er desse som har ført til resultatata som har hausta ros internasjonalt, understrekar forskingsleiaren.

## Gitterceller

Ifølgje Moser har dei gjort to store gjennombrøt. Det første var oppdaginga av gittercellene, eller *grid cells* på engelsk. Då forskarane i 2005 påviste desse avanserte «GPS-mottakarane» i hjernen, var det klart for alle at dette kunne vere ein biologisk manifestasjon av dei kognitive karta Edward Tolman foreslo allereie i 1932. Tolman observerte rotter i labyrintar, og fann indikasjonar på at dyra tileigna seg eit slags mentalt kart som organiserte avstandar og påverka oppførselen deira. O’Keefe sitt miljø fann i 1971 ut at celler i rottene sin hippocampus blei aktivert, eller *fyrte*, som nevropsykologane seier, alt etter kor i labyrinten rotta var. Det avgjerande var altså ikkje kva den gjorde, men kva for koordinatar den var på.

Moser-miljøet har bygd vidare på desse dyreforsøka, og målt fyring i rottehjernen gjennom mikroelektrodar, leidningar tynne som brøkdelen av eit hårstrå som blir kopla direkte på individuelle hjerneceller.

Moser-laget visste at signala O’Keefe hadde funne, ikkje oppsto i sjølv hippocampus. Nervebanane i denne hjernestrukturen er som sagt lineære, men stad-fyringa varer ved sjølv om ein kuttar nervebanane i hippocampus av på midten. Signala måtte altså koma frå ein annan stad i hjernen. Målingane med mikroelektrodar viste at området entorhinal cortex også hadde slike stadceller som fyrte på bestemte koordinatar. Men dei var aktive på fleire områder i labyrinten.

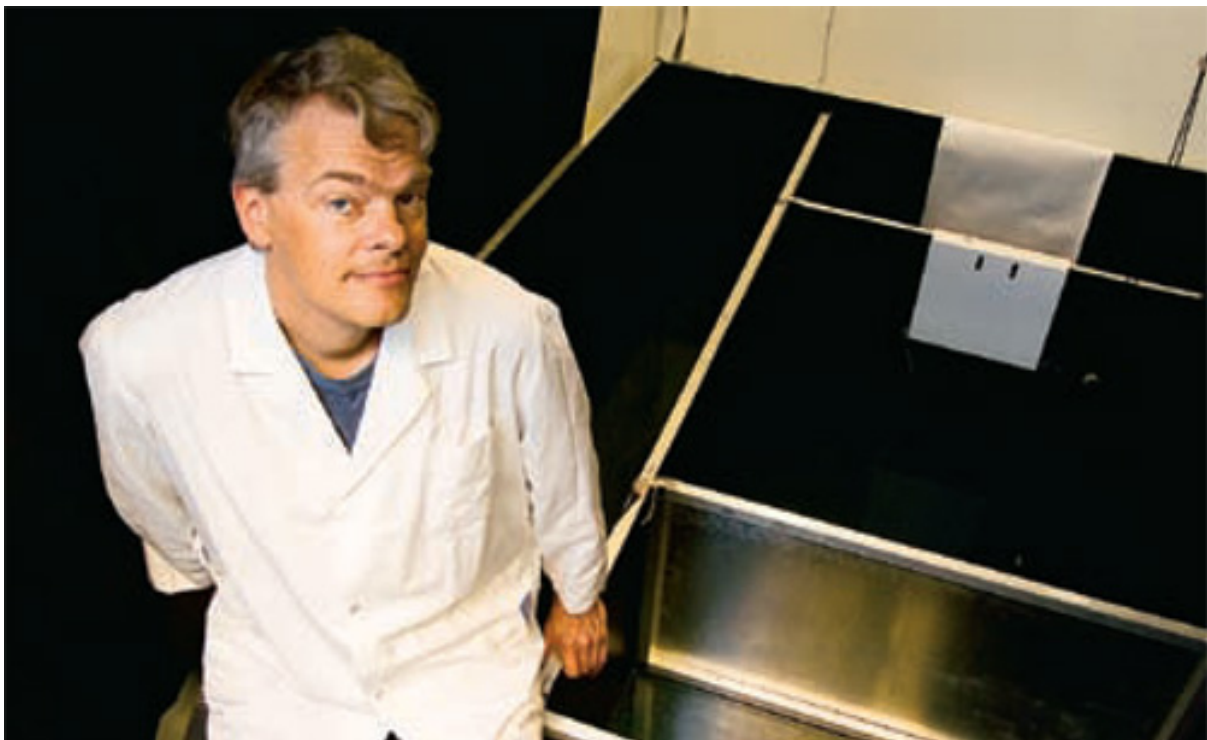
Forskarane ante eit mønster i målingane. Til no hadde dei brukt labyrintar bygd i kassar på opp til ein gonger ein meter, då dette var den regjerande standarden innanfor rotteforsøk. Det skulle snart visa seg at noko så prosaisk som storleiken på ei kvadratisk labyrintkasse kunne hindra – eller forløysa – store vitskaplege oppdagingar.

## Den store oppdaginga

Edvard Moser og dei andre bygde større labyrintar til rottene sine. Den største kvadratiske var på fire gonger fire meter. Og av og til rydda dei kontor og korridorar for å rigga opp ein labyrintsystem på heile 18 meter. No byrja det å avteikna seg tydelege sekskanta mønster, eller heksagonale gitter, i fyringa frå cellene i entorhinal cortex.

Vidare studiar viste at ulike gitterceller har ulik «oppløysing». Nokre opererer med avstandar på ned til 30 cm mellom kvart hjørne i sekskanten – mellom kvar fyring, medan andre har ei oppløysing på fleire meter. Slik blir det danna overlappande mønster med ulik oppløysing, og på stadane desse overlappar kvarandre, får ein interferens ved at to eller fleire celler fyrer på likt. Slike interferensar kan samanliknast med krysspeilingar ved bruk av kart og kompass. På strategiske stader i terrenget

gjer turgåaren målingar for å sikra at ho til kvar tid veit kor på kartet ho er. På same vis mottek hippocampus til kvar tid oppdatert og kvalitetssikra informasjon frå gittercellene.



LABYRINT: Edvard Moser viser fram ei kasse som blir brukt til å bygga labyrinthar for rottene. Då orskingslaget hans gjekk opp frå alminnelege rottekassar på ein gongar ein meter til slike store variantar på opp til fire gongar fire meter, var vegen lagt open til nye nevrovitenskaplege gjennombrøt, som påvisinga av stadcellene og gittercellene.

– Det er ingen grunn til å tru at dette ikkje òg gjeld for den menneskelege hjernen, fortel Edvard Moser.

Faktisk har ein som ein sekundæreffekt av observasjonar av hjernen til epileptiske pasientar påvist stadceller i aksjon hos menneske, og om kort tid har ein truleg påvist gitterceller også.

Der menneskelege kartografar vanlegvis nyttar det todimensjonale kartesianske koordinatsystemet, som lagar eit kvadratisk rutenett, opererer hjernen med eit trekantnett. Moser og kollegane har og funne ut korleis hjernen sitt navigasjonsapparat maktar å halda seg oppdatert. Gjennom sanseintrykka mottok hjernen all informasjonen den treng. Straumen av skiftande informasjon frå augo (*optisk flow*), kroppen si eiga rørsle og anna blir akkumulert.

– Det er snakk om grunnleggande vektorrekning, fortel psykologen, som har måtta læra seg både cellebiologi og matematikk undervegs i forskinga.

– I og med at hjernen legg saman all informasjonen, vil ein enkelt feil føra til at ein kjem heilt ut av kurs, men då kjem landemerka inn som viktige korrigerande referansar.

## Mange hjernekart

Ulike celler kodar for stad, retning og avstand. Ein kan tenka at hjernen legg eit virtuelt trekantnett over omgjevnadene dine. Det klarar den ved at enkelte Hjerneceller fyrer av heilt systematisk i sitt eige uendelege mønster etter kvart som du rører deg i miljøet. Det vil seia at ei bestemt hjernecelle vil vera aktiv mens du står på eitt bestemt punkt. Så stilnar den inntil du når ein annan koordinat i mønsteret

til denne cella, der den vaknar att. Det er gittercellene sine aktive område i miljøet rundt deg som lagar trekantnettet. Stadcellene i hippocampus får i sin tur signal frå fleire gitterceller. Men oppdagingane var ikkje over med dette. Gittercellene har nemleg òg vist seg å ha stor innverknad på hukommelsen.

- Stadcellene er bare aktive i sitt eige miljø, seier Moser engasjert.

- Når rottene går frå eitt rom til eit anna, tek nye stadceller i hippocampus over registreringa av signal frå gittercellene. Dette gjer at stadcellene blir veldig viktige for hukommelsen, fordi det finst ein bestemt kombinasjon av celler som fyrer for kvar hending på kvar plass. Og kombinasjonen er alltid unik.

Ein har òg testa rottene i labyrintar utan lys. Dei finn framleis fram og kjenner seg att frå gong til gong, men når lyset blir slått på, skifter hjernen kart ved å gå over til andre stadceller. Neste gong du famlar deg frå senga til toalettskåla i mørkret midt på natta, kan du altså vita at hjernen din bruker ein heilt annan kombinasjon av nerveceller enn om du tar same turen midt på dagen.

## Stor kontrast

Men hippocampus er ikkje bare viktig for stadsansen. Den er òg avgjerande for hugsen, mellom anna fordi den koplår saman stadhukommelsen med den episodiske hukommelsen. Dette er ifølgje Edvard Moser den andre store oppdaginga ved CBM.

Det normale i hjernen er at nerveimpulsane går alle vegar. Ei alminneleg hjerneceile kan både senda og ta imot signal gjennom alle synapsane, eller nervekoplingane, sine. I hippocampus, derimot, går signalet stort sett bare i ei bestemt retning, gjennom fire «seriekopla» stasjonar kalla gyrus dentatus, CA3, CA1 og subiculum.

- Det viser seg at signala i gyrus dentatus og CA3 blir spreidd på cellegrupper som har minst mogleg overlapping, fortel Edvard Moser.

- Slik unngår hjernen at rottene, og vi, blandar saman minne som liknar kvarandre.

Minna blir lagra i synapsane, og dei festar seg ved at kontakten mellom cellene som er involvert i eit minne, blir forsterka slik at det same nettverket lettare blir aktivert når vi opplever noko eller tenker på noko som liknar hendingar som allereie er lagra i hukommelsen.

- Heile to til fire prosent av cellene i hippocampus er i direkte kontakt med kvarandre.

Forholdstalet ved andre alminnelege prosessar i hjernen er ein til ein million.

Når ein så stor del av cellene er i kontakt, skapar det fleire overlappingar mellom minne, noko som gjer at vi klarar å knyta saman hendingar som liknar på kvarandre. Det blir som at alle snakkar med alle, noko som gjev mange assosiasjonar.

Gjennom å ta i bruk mange celler, auka kontrasten mellom ulike minner og styrka koplingane internt i kvart minna, gjer altså hippocampus at vi både kan hugsa godt og vera i stand til å reaktivere gamle minne. Og minna er knytt til stadsansen, ved at dei mentale karta blir henta fram i minnet for å lokalisera hendingar vi hugsar.

## Vegen til ny innsikt

Når folk får alzheimer, er entorhinal cortex ofte det som først blir degenerert. Dette gjer at orienteringssvikt er eit vanleg tidleg teikn på lidinga. Moser meiner difor ei betre forståing av stadsansen vil kunna gjera det mogleg å diagnostisera alzheimer mykje tidlegare enn det ein kan i dag.

– Forskinga på denne lidinga går rasande fort, så på litt lengre sikt vil ei tidleg diagnostisering truleg òg opna opp for intervensjonar, seier Moser, som samstundes understrekar at eventuelle nytteeffektar av forskninga deira er indirekte.

– Vi er veldig medvitne om at vi driv grunnforskning, understrekar han, og held ein liten appell om korleis kvalitativt ny innsikt brukar veksa ut av slike aktivitetar.

Då eg spør om den største augneblinken i forskarkarrieren hans, svarar Edvard Moser at det må ha vore oppdaginga av gittercellene.

– Med dette oppsto eit heilt nytt fagfelt som det bare var å spasera inn i. Det var fantastisk. Men slik vi jobbar, er det ikkje snakk om aha-opplevingar. Ein bruker fem år på langsamt å kila seg inn mot ei oppdaging, og allereie tidleg i prosessen kan ein ana kva ein har funne. Men det finst ikkje ein enkel augneblink der vi brått skjøna alt, ler han.

## Rottene

På CBM har kvar mann og kvar kvinne si rotte. Dei har personleg ansvar og omtanke for dyra, og Moser kan fortelja at sosialiseringa i forkant av forsøka er svært viktig. Det nyttar ikkje å jobba med redde eller lidande rotter, så sjølv om det både kan sjå og høyrast dramatisk ut med leidningar kopla direkte til hjernecellene, er det god grunn til å tru at rottene ved NTNU har det betre enn rotter dei fleste andre stader. Dersom dei er flinke til å finna fram i labyrintane, vankar det jamvel litt sjokolade på altetarane.

– Prinsippet ved bruk av forsøksdyr er at ein skal bruka den enklast moglege organismen som gjev sakssvarande resultat. Rottene er knakande gode til å finna fram, og mus er for impulsive. Dessutan er det fysisk svært vanskeleg å driva slike forsøk på mus, ganske enkelt fordi hjernane deira er for små. I tillegg har rotter, som deler 90 prosent av arvematerialet med menneske, vore nytta i psykologisk forskning i 100 år, så vi har gode bakgrunnskunnskapar om dei, fortel Moser.

## Nydeleg!

Då vi kjem inn på kontoret til ein ung amerikansk stipendiat som kanskje skal låna oss rotta si til fotografering, blir det peiking og snakking og stor entusiasme. Han har nett hatt den gåande i ein labyrint som går vekselvis mot høgre og venstre – som Trollstigvegen på flat mark. Biletet på skjermen er så tydeleg at sjølv eg skjønar poenget. Cella amerikanaren har målt, fyrte heilt konsekvent når rotta gjekk mot høgre. Andre vegen var den heilt stille.

– Det er jo nydeleg! seier sjefen og stør oppunder engasjementet til stipendiaten. Eg har friskt i minnet det Moser nett fortalde om å vera entusiastisk over lengre tid. Det er tydeleg at dette fungerer godt her på huset.

Det vi ser på skjermen til amerikanaren, er eit ualminneleg tydeleg, men likevel typisk resultat av den seinare forskinga ved CBM. Dei er nemleg i ferd med å kartlegga endå ein del av stadsansen sit nettverk av prosessar. Eitt lag under gittercellene ligg det andre celler som er svært spesialiserte. Nokre er bare aktive når rottene går i ei bestemt lei. Andre tek seg til dømes av å formidla hastighet. Dei spesialiserte cellene matar gittercellene med informasjonen dei treng for å halda kartet oppdatert.



## Virus i framtida

Eg spør om framtida til feltet, og får til svar at dei ventar seg mykje av nye teknikkar med virus. Like borti gangen finst det andre miljø som er langt framme når det gjeld programmering med genar ved hjelp av virus.

– Vi ønskjer å finna ut kva for funksjon cellene har, kva som er gitterceller, kva som er retningsceller, og så vidare. Til dette vil vi bruka virus som vi kan bruka til å eksportera kunstige reseptorar til cellene. Når mottakarcellene byrjar å uttrykke desse reseptorane, vil vi kunna slå av og på cellene gjennom injeksjonar av stoff som selektivt verkar på den framande reseptoren. Slik kan vi identifisera dei ulike typane, og slik kan vi undersøka kva funksjon dei har. Dette er avgjerande for å kunna forstå nettverket av aktivitet, understrekar Moser.

Det kan altså godt vera at det kjem fleire unike oppdagingar frå CBM dei komande åra. Dei har god og langsiktig finansiering. Dei har gode folk på alle felt, og, ikkje minst, dei jobbar på mange vis i eit fagfelt dei sjølve har skapt.

Men allereie i dag har Moser- namnet ein soleklar plass i kvar ei lærebok i nevrovitskap. Og hugs: Det kjem frå Hareid på Sunnmøre.

arne.olav@psykologforeningen.no