Hipokampus – náš „Atlas světa“

Jak je hipokampus „zkonstruován“? Jaké procesy v něm probíhají? Jaká onemocnění jej zasahují? Dnes už víme mnohé, například to, že se významně podílí na učení a paměti.

text **ALEŠ STUCHLÍK**

HIPOKAMPUS je párová struktura ležící pod hlavními mozkovými polokoulemi. Vývojově se jedná o evolučně starou mozkovou kůru, které byla překryta korovými oblastmi. U člověka má tvar mořského koníka (lat. *Hippocampus*), proto jeho označení, a u hlodavců, třeba u modelového druhu laboratorního potkana (*Rattus norvegicus*), se dá jeho tvar připodobnit k „rohlíku loupáku“. U člověka je hipokampus v poměru ke hmotě celého mozku výrazně menší než u hlodavců, avšak neméně důležitý. Jde o strukturu velmi vrstevnatou, zastávající mnoho funkcí. Kromě *gyrus dentatus* (zubatý závit je pouze pokusem o vtip, český ekvivalent prozatím neexistuje) jde hlavně o oblasti Ammonova rohu.

Různé důležité funkce zde zajišťuje řada buněčných typů. Hlavními „nosiči informace“ jsou granulární (zrnité) buňky *gyrus dentatus* a pyramidové neurony (též zvané principiální). Naprosto zásadní je i role tlumivých interneuronů (vmezeřených buněk). Ty se významně podílejí na početných procesech, především tím, že svojí tlumivou aktivitou udržují správný poměr signálu vůči šumu.

HIPOKAMPUS A PAMĚŤ

Historicky se nejprve soudilo, že se hipokampus účastní čichového vnímání, předpokládalo se totiž jeho přímé spojení s čichovým lalokem. Obě struktury však přímo spojeny nejsou. Často o něm badatelé uvažovali v souvislosti s emocemi. Pozdější výzkumy ukázaly, že zde hraje klíčovou roli jiná oblast mozku, amygdala. Nakonec vědci prokázali, že hipokampus, obzvláště jeho zadní část, je důležitým centrem učení a paměti.

V roce 1957 badatelé William Scoville a Brenda Milnerová popsali případ pacienta Henryho Gustava Molaisona, který trpěl nezvladatelnou epilepsií. Tyto případy se dodnes někdy řeší vyjmutím části mozkové tkáně, která obsahuje epileptické ložisko, a to v případě, že daná mozková oblast není životně nezbytná. A tak byla panu Molaisonovi odoperována velká část středního spánkového laloku včetně obou hipokampů. Epileptické záchvaty se tím podařilo zvládnout, objevil se však nečekaný poznatek. Tento člověk nebyl schopen uložit do své paměti nové vzpomínky. V nemocnici, kde se léčil, se například každý den ráno znovu seznamoval se členy ošetřujícího personálu, jako by je nikdy nepotkal. Několikrát oplakal smrt svého oblíbeného strýce a události v denním tisku byly pro něj vždy horkou novinkou. Neuropsychologické vyšetřování tohoto pacienta prokázalo, že má narušené formování tzv. deklarativní paměti (vzpomínky na fakta a události). Procedurální paměť, která představuje motorické dovednosti, kupodivu byla zachována. Například byl schopen se naučit obkreslovat tvary v zrcadle, ale nebyl si vůbec nikdy vědom, že se tuto úlohu učil.

Rovněž si uchoval vzpomínky na fakta a události ve velmi vzdálené minulosti, avšak nové tvořit nedokázal (tento stav je označován jako anterográdní a časově stupňovaná retrográdní amnézie). I další studie na pacientech s poškozením či operačním odstraněním hipokampu potvrdily fakt, že u lidí se takové narušení projeví zejména ztrátou paměti pro události (epizodická paměť), zatímco inteligence, řeč, motorické dovednosti, jazyková plynulost a další funkce zůstanou nepostiženy a pacienti velmi často po operaci žijí podobně jako pan Molaison. Případy jeho a dalších pacientů tak jednoznačně ukázaly na roli hipokampu v deklarativní paměti, a to zejména v epizodické paměti pro události.

Je logické, že pro existenci paměti, tedy trvalé změny v chování či prožívání, bude nezbytná nějaká dlouhodobá změna v signalizaci v nervové soustavě. Tu si lze v nejjednodušším představit například jako zvýšený přenos informace mezi dvěma buňkami propojenými synapsí. Již v roce 1949 badatel Donald Hebb postuloval v knize Organizace chování následující hypotézu: Pokud jsou dvě nervové buňky zapojené synapsí současně aktivní, dochází v nich k určitým metabolickým či růstovým změnám, které vedou k tomu, že si oba neurony následně předávají informaci účinněji. V sedmdesátých letech minulého století badatel David Marr zase navrhl způsob, jakým se odehrává vybavení vzpomínky - aktivací distribuovaných výpočetních jednotek (neuronů), které jsou vzájemně propojeny, a tyto spoje mezi nimi učením posíleny. Následně by k vybavení informace měla postačit částečná aktivace některých těchto výpočetních jednotek. Přestože Marrův koncept vybavení paměťové stopy není zcela přesný, položil základ pro pochopení role vztahu synaptické plasticity a paměti.

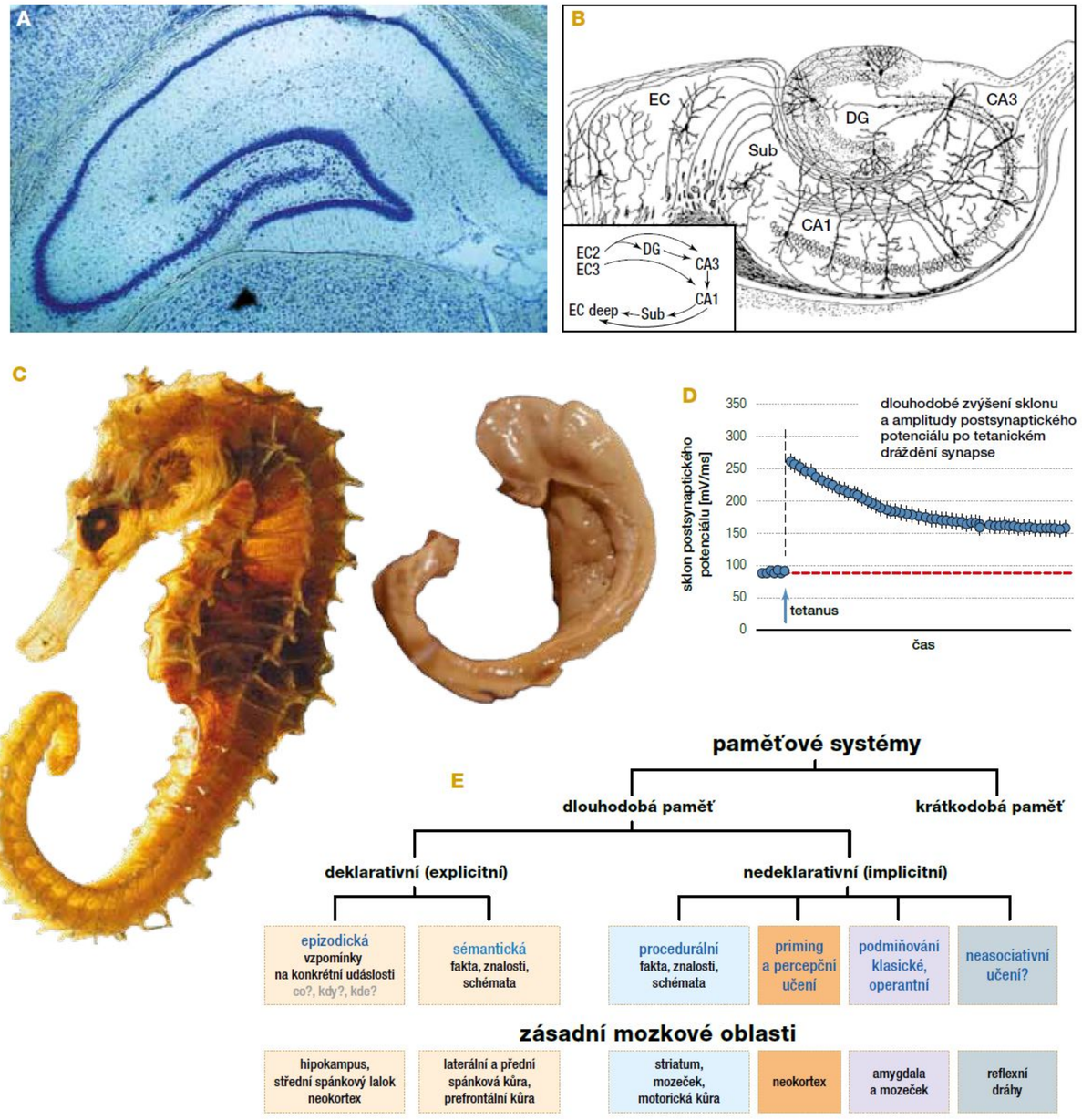
V roce 1973 badatelé Tim Bliss a Terje Lømo z laboratoře Pera Andersena ve švédském Stockholmu prokázali zajímavý fenomén - pokud tetanicky dráždili vstupní dráhu do hipokampu u anestezovaného králíka, bylo u něj možné zjistit významné zvýšení synaptických odpovědí na jednotlivé pulzy. Tento jev dostal jméno dlouhodobá potenciace.

V průběhu dalších desetiletí se badatelé pokoušeli potvrdit vztah mezi dlouhodobou potenciací a pamětí různými způsoby, avšak důkazy byly stále nepřímé. Průlomový byl rok 2006, kdy původem česká badatelka Eva Pašťalková prokázala, že blokáda specifického enzymu, klíčového pro dlouhodobou potenciaci, vymaže paměťovou stopu. Shodou okolností ve stejný okamžik Jonathan Whitlock a jeho kolegové ukázali, že učení se paměťové úloze přímo vede k navození dlouhodobé potenciace. Badatelé toto téma i nadále intenzivně studují, avšak hypotéza o tom, že dlouhodobá potenciace v hipokampu je podkladem paměti, je dnes velmi silná.

HIPOKAMPUS A PROSTOR

V roce 1973 badatelé John O'Keefe a Jonathan Dostrovsky zjistili, že v hipokampu laboratorních potkanů se nacházejí neurony, které spouštějí salvy vzruchů, pokud se potkan ocitl na nějakém místě experimentálního prostoru. Jako by zvířeti říkaly:

PROF. ALEŠ STUCHLÍK
(*1974) pracuje jako vědecký pracovník a vedoucí oddělení neurofyziologie paměti Fyziologického ústavu AV. Zabývá se především výzkumem učení, paměti a prostorové navigace. Věnuje se též studiu kognitivních deficitů a dalších změn chování doprovázejících zvířecí modely neuropsychiatrických onemocnění, výzkum jeho týmu napomáhá porozumět nervovým základům chování. Zabývá se i popularizací vědy (mj. působil jako odborný lektor překladu knihy Od neuronu k mozku z nakl. Academia).



A. Mikroskopický řez hipokampem s patrným vrstvením (laminací). B. Kresba hipokampu se znázorněním hipokampálních oblastí od průkopníka neurověd Santiaga Ramóna y Cajala. C. Vypreparovaný lidský hipokampus (vpravo) a mořský koník (ryba rodu *Hippocampus*; vlevo). Podobnost je vskutku obdivuhodná. Preparát László Seressе. D. Schéma dlouhodobé potenciace (LTP): tetanické dráždění vede k dlouhotrvajícímu zvýšení synaptických odpovědí. E. Schematické rozdělení paměťových systémů.

„Teď jsi zde!“ Tento objev „místových buněk“ (angl. *place cells*) odstartoval pomyslnou éru „hipokampu a prostorové navigace“ (viz také Vesmír 94, 176, 2015/3). V roce 1978 pak John O’Keefe a Lynn Nadel vydali knihu Hipokampus jako kognitivní mapa. V následujících letech byly v hipokampální formaci a v jiných mozkových oblastech objeveny další neurony s prostorově specifickou aktivitou, například buňky směru hlavy, signalizující natočení hlavy zvířete nezávisle na jeho pozici, „buňky okraje“ a „buňky hraničního vektoru“ aj. Když byly v roce 2005 v laboratoři Edvarda a May-Britt Moserových objeveny mřížkové buňky, završilo se dlouholeté pátrání po nervovém základu kognitivních map. V roce 2014 byla Johnu O’Keefeovi a manželům Moserovým udělena Nobelova cena za lékařství a fyziologii.

Zajímavý je v tomto kontextu přínos Jana Bureše (1936–2012), českého badatele a člena Americké akademie věd a zakladatele oddělení neurofyziologie paměti Fyziologického ústavu, kde působí i autor těchto řádků. Doktor Bureš od počátku zastával hypotézu, že přínos a role „neuronů místa“ musí být studována současně v úlohách, kde potkani řeší úkol vyžadující prostorovou paměť. Reagoval tak na fakt, že aktivita neuronů místa je pozorovatelná i u zvířat spontánně prozkoumávajících prostor, aniž by museli řešit paměťový úkol. Aby se prokázalo, že se neurony místa skutečně podílejí na orientačních rozhodnutích a samotné aktivní navigaci, bylo podle něj nezbytné zaznamenávat tuto aktivitu během prostorových úkolů. Následný výzkum mu dal za pravdu a kromě role těchto buněk v navigaci ukázal jejich význam i v plánování dráhy a vybavení prostorové paměti.

HIPOKAMPUS A ČAS

Vnímaní času v rozmezí vteřin až minut a efektivní orientace v něm je pro přežití stejně zásadní jako orientace v prostoru. Zajímavé je, že i zde hraje hipokampus svoji úlohu. Kromě existence neuronů na bázi mozku (ve struktuře označované jako *corpus striatum*, což lze přeložit jako „žíhané těleso“), které by mohly být vnitřním „krokovačem“ určujícím měření času z mozku, byly i v hipokampu nalezeny „buňky času“, které tvoří vzruchy během jednotlivých zkušeností, jimž je zvíře vystaveno, avšak nikoliv v závislosti na jakýchkoli vnějších podnětech, pouze v čase. Tyto neurony mají řadu podobných vlastností jako neurony místa, ale zcela je od nich odlišuje jejich závislost na proběhlém čase. Badatelé dnes soudí, že tyto buňky poskytují neuronům specifickým pro prostor právě časový rámec, a zdá se pravděpodobné, že na úrovni hipokampu probíhá efektivní propojení časové a prostorové informace.

HIPOKAMPUS A SOCIÁLNÍ PAMĚŤ

Společenské nebo přesněji řečeno sociální vztahy jsou rovněž klíčovou oblastí chování, a to jak u lidí, tak u zvířat. Například laboratorní potkani a myši vykazují poměrně pestrý rejstřík sociálních projevů a mají také sociální paměť. Zajímavým je v této souvislosti nedávné zjištění badatelů Fredericka Hittiho a Stevena Siegelbauma z roku 2014, že jistá oblast hipokampu (CA2) zprostředkovává sociální učení a paměť. Je odolná vůči navození dlouhodobé potenciace a má také zvláštní expresi genů omezujících dlouhodobou potenciaci, rovněž je relativně odolná vůči buněčné smrti. Hitti a Siegelbaum vyvinuli transgenní linii myší, u níž bylo možno v oblasti CA2 selektivně „vypnout“ pyramidové neurony. V důsledku toho došlo u těchto myší ke ztrátě sociální paměti, konkrétně schopnosti zapamatovat si příslušníka jiného druhu. CA2 také obsahuje neurony místa a vědci zjistili, že vystavení sociálnímu stimulu u potkanů (kontaktu s jiným známým nebo neznámým jedincem svého druhu) způsobuje změny kognitivní mapy tvořené buňkami místa (celkové přemapování). Tyto nálezy naznačují, že se v budoucnu dočkáme překvapivých zjištění ohledně role této donedávna přehlížené oblasti. Některé studie již naznačují, že může souviset s autismem, onemocněním významně postihujícím sociální chování.

ONEMOCNĚNÍ ZASAHUJÍCÍ HIPOKAMPUS

Hipokampus přednostně postihuje řada neurologických a psychiatrických onemocnění. U Alzheimerovy nemoci dochází k porušení funkční integrity hipokampu, tato oblast mozku je (společně s entorhinální kůrou) první zasažena neurodegenerativními změnami, jako je úbytek synapsí a hromadění amyloidu beta a proteinu tau. Atrofie hipokampu je patrně jednou z příčin značného poškození paměti a orientace u tohoto onemocnění. Hipokampus také postihují některé typy epilepsií (tyto záchvaty jsou často velmi obtížně zvladatelné), mozková mrtvice a traumatické poranění mozku.

Další významnou poruchou zasahující hipokampus je schizofrenie. Ačkoliv se v souvislosti s touto nemocí dříve uvažovalo spíše o prefrontální kůře a strukturách středního mozku, v poslední době je snížení objemu hipokampu jedním z nejkonzistentnějších nálezů v zobrazovacích studiích, ačkoliv není tak drastické jako u Alzheimerovy nemoci. V rozvoji schizofrenie, zejména deficitů poznávacích (kognitivních) funkcí, má velký význam také narušení komunikace mezi spánkovým lalokem zahrnujícím hipokampus a prefrontální kůrou v čelním laloku.

Narušení normální funkce hipokampu se předpokládá také u depresivních poruch, patrně vlivem nepříznivého působení stresových hormonů. Obecně platí, že vystavení chronickému stresu významně narušuje dlouhodobou potenciaci v hipokampu a vede také ke snížení neurogeneze v dospělém *gyrus dentatus* (jedné z mála mozkových oblastí, kde nové neurony vznikají i v průběhu dospělosti), současně je považován za jeden z hlavních spouštěcích mechanismů pro rozvoj tohoto onemocnění. V souvislosti s atrofií hipokampu bývá také zmiňována posttraumatická stresová porucha.

Fungování hipokampu mohou druhotně narušit i některá tělesná onemocnění. Často se diskutuje o vlivu vysokého krevního tlaku, obezity a metabolického syndromu. Hypertenze se patrně projevuje poškozením cév v hipokampu a zvýšeným působením oxidativního stresu. K výraznému poškození hipokampu dochází i u hormonálních onemocnění, například u Cushingova syndromu, tj. patologických následků vystavení zvýšeným hladinám kortizolu.

Přestože se již objevují matematické modely, které by v budoucnu mohly pomoci vytvořit hipokampální implantát, jenž by převzal funkci kognitivní mapy, tato cesta bude ještě velmi dlouhá. Probádání jednotlivých funkcí hipokampu nám však může pomoci rozklíčovat, jakým způsobem fungují paměťové procesy, a hledat příčiny a cílené léky na onemocnění zasahující tuto oblast mozku. ●

„Narušení normální funkce hipokampu se předpokládá také u depresivních poruch, patrně vlivem nepříznivého působení stresových hormonů.

Tato práce byla podpořena grantem GA ČR 17-04047S a grantem AZV 17-30833A. Institucionální podpora byla poskytnuta projektem RVO:67985823.