

HJERNEN OG VERDEN

– kan og bør neurovidenskaberne være økologiske?

Jesper Mogensen

Inden for store dele af psykologien findes en tendens til at insistere på en større »økologisk« relevans – på at resultater fra simplificerede og mere eller mindre verdensfjerne eksperimentalsituationer i højere grad også evalueres over for menneskets mere reelle livssituationer. Inden for den kognitive neurovidenskab og neuropsykologien ses der imidlertid en tendens til i stort omfang kun at basere sig på »uøkologiske« undersøgelser af nervesystemet og dets funktion. Tilliden til simplificerede eksperimentalbetingelsers tilstrækkelighed inden for neurovidenskaberne skal formentlig ses på baggrund af udprægede misforståelser omkring hjernen som værende et ufleksibelt og statisk system, der på tværs af ydre betingelser fungerer på relativt stereotype måder. Som gennemgået i artiklen er det imidlertid hos såvel mennesker som i dyremodeller påvist, at den voksne hjerne både er plastisk (såvel funktionelt som strukturelt modificeres i forbindelse med bl.a. erfaring, brug og problemløsning) og dynamisk tilpasser sig skiftende ydre betingelser. Sådanne egenskaber ved hjernen nødvendiggør, at også den neurovidenskabelige forskning anvender en mere økologisk forskningsstrategi, ved hvilken der eksempelvis ikke kun undersøges synaptisk plasticitet i forbindelse med af fysiologiske forhold i simple neurale systemer, men også inddrages studiet af tilsvarende processer i forbindelse med indlæring og problemløsning i den intakte organisme. Også den udbredte tiltro til, at neurale processer i forbindelse med en given, eksperimentator-defineret »test« ubetinget er identiske på tværs af diverse ydre betingelser, må vige for de empiriske realiteter. Oftere ignorerede »detaljer« i de ydre eksperimentalbetingelser kan være afgørende for såvel de af mennesket eller forsøgsdyret benyttede kognitive strategier som det i den pågældende situation anvendte neurale substrat. Som påvist i artiklen er nødvendigheden af en mere økologisk neurovidenskab en realitet – som i stigende omfang markerer sig i den aktuelle forskning.

En »økologisk« neurovidenskab?

Inden for talrige dele af kognitionspsykologien argumenteres der med rette for, at relativt simplistiske og »verdensfjerne« eksperimentalpsykologiske procedurer bør suppleres med mere »realistiske« eksperimenter og undersøgelser, hvis der skal opnås et komplet og adækvat billede af menneskets funktionsmåde i dagligdagen (f.eks. Gibson, 1979). For den kognitive neurovidenskab og neuropsykologi gælder det imidlertid, at man ofte eksplicit eller implicit går ud fra, at tilsvarende overvejelser ikke behøver at gøre sig gældende inden for de emneområder, der direkte beskæftiger sig med kognitionens neurale substrat. Flere faktorer er antagelig medvirkende til dannelsen af en sådan – efter denne forfatters opfattelse ukorrekte – antagelse. Centrale blandt sådanne faktorer er formentlig fejlagtige antagelser omkring, at de neurale systemer skulle fungere efter relativt simple principper, skulle fungere relativt ensartet og uflexibelt på tværs af forskelligartede ydre situationer, skulle være relativt statiske og »uplastiske«, og skulle have funktionsmåder, der på systemniveau er fuldt forudsigelige ud fra de funktionelle egenskaber ved systemernes relativt mikroskopiske subkomponenter. Fejlagtigheden af disse antagelser betyder imidlertid, at heller ikke den kognitive neurovidenskab kan være immun over for kravet om, at den mere detailorienterede og fragmenterede »mikroanalyse« bør suppleres med studier, ved hvilke den samlede organismes plads i og interaktion med den omgivende verden tages i betragtning. I en neurovidenskabelig kontekst betyder dette, at man erkender og forskningsmæssigt fokuserer på vigtigheden af hjernens evne til funktionelt at tilpasse sig stadigt skiftende omverdenskrav og dynamisk modificere de funktionelle interaktioner mellem neurale enkeltsystemer og subsystemer. Medens sådanne postulater og krav kan synes uhyre generelle og abstrakte, vil jeg i det følgende fokusere på nogle få eksempler på neurovidenskabelige forskningsområder, hvor de omtalte problematikker gør sig gældende.

Anvendelsesrelateret synaptisk plasticitet – fra isolation til kognition

Som nævnt er en af de mulige årsager til, at i det mindste dele af de neurovidenskabelige og neuropsykologiske retninger angriber studiet af nervesystemet ud fra en reduktionistisk og meget lidt »økologisk« synsvinkel disse retningers anvendelse af implicit – og til tider eksplicit – model af hjernen som værende »statisk« og upåvirkelig af forhold som erfaringer, indlæring og lignende psykologiske og sociale faktorer. Jeg har tidligere (Mogensen, 1997a; Mogensen, 1997b) diskuteret både det fejlagtige i en sådan antagelse af hjernen som et statisk organ og fremhævet en række negative konsekvenser af, at såvel fagkredse som den generelle befolkning ofte betragter hjernens struktur som værende lukket for indflydelser fra

psykologiske og sociale faktorer. Og netop nogle af de forskningsforløb, der har peget frem mod påvisningen af hjernens plastiske og dermed mere dynamiske natur, rummer eksempler på neurovidenskabelige undersøgelser, hvor en mere realistisk og verdensnær afprøvning af diverse hypoteser oprindeligt er blevet negligeret.

Selv om ændringer af synapser og mere eller mindre direkte synapsereleterede neuronelementer langt fra er den eneste realistiske mulighed for anvendelsesrelaterede modifikationer af hjernen, har muligheden for brugsrelaterede forandringer af synapser i forbindelse med bl.a. indlæring længe udgjort den dominerende arbejdshypotese inden for neurovidenskabernes »plasticitetsområde«. Og blandt de neurovidenskabelige forskningslinier, der angiveligt søger at påvise synaptiske modifikationer i forbindelse med processer som indlæring, hukommelse og problemløsning, beskæftiger det største antal sig med processerne LTP (»long-term potentiation«) og LTD (»long-term depression«) (almene behandlinger af disse fænomener kan eksempelvis findes i Cooper et al. (1996) og Kandel (1991)). I forbindelse med studier af LTP og LTD arbejdes der med et uhyre simpelt og ekstremt begrænset neuralt system, som kort kan beskrives som bestående af en række inputfibre (axoner), som via en synaptisk forbindelse når en uhyre begrænset population af neuroner, hvis aktivitet (output) måles i forbindelse med stimulation af de omtalte inputbaner. Efter at have fastslået målneuronernes oprindelige respons i forbindelse med en teststimulus gennemføres en intensiv stimulation af det begrænsede system (via inputbanerne). Herefter måles igen (efter diverse tidsintervaller) målneuronernes reaktion på en teststimulus svarende til den oprindeligt anvendte. Ved LTP ses en relativt »langvarig« (typisk målt i minutter, timer eller dage) forøgelse af målneuronernes respons på en teststimulus, medens der ved LTD ses en tilsvarende »langvarig« reduktion i det tilsvarende respons. Eksperimenter af denne art udføres oftest »in vitro«, hvilket vil sige, at det relevante vævsområde udtages fra et umiddelbart forinden aflivet forsøgsdyr, og det uddissekerede vævsområde under hele eksperimentet er placeret i en eksperimentalopstilling, hvor det bevares under omstændigheder, der i videst muligt omfang svarer til det normale biokemiske og temperaturmæssige miljø i hjernen. Det kan imidlertid ikke undgås, at det pågældende væv fra det øjeblik, hvor forsøgsdyret aflives, må betragtes som døende, og selv under de mest optimale eksperimentalbetingelser vil vævets celler kun have en begrænset levetid. Og desværre må neuronernes tilstand selv inden for denne »levetid« betragtes som afvigende fra deres normale fysiologiske tilstand i den intakte hjerne. I visse tilfælde gennemføres undersøgelser af LTP eller LTD imidlertid også under »in vivo« betingelser. Ved sådanne eksperimenter udføres henholdsvis stimulation og aktivitetsregistrering via implanterede elektroder i et område af den intakte hjerne på et forsøgsdyr. Der fokuseres generelt på et lige så begrænset neuralt system som det, der undersøges under in vitro-betin-

gelses, men eftersom det undersøgte hjerneområde tillades at forblive på sin plads i en fortsat levende hjerne, undgås diverse problemer i forbindelse med arbejdet med et døende væv.

Selve LTP/LTD-fænomenet udgør naturligvis i sig selv en form for »plasticitet«, ved hvilken systemets elektrofysiologisk definerede input/output relationer forandres i forbindelse med den kunstigt inducerede aktivitet. Relevansen i forbindelse med studiet af en eventuel synaptisk plasticitet er imidlertid, at der ved LTP/LTD-eksperimenter kan gennemføres biokemiske, farmakologiske og/eller mikroskopiske studier af den i det simple neurale system indgående synaptiske kontakt mellem inputfibrene og målneuronerne. Sådanne studier har tilladt en række påvisninger af såvel biokemiske som strukturelle ændringer af de pågældende synapser i forbindelse med den eksperimentelt inducerede aktivitetsændring (se f.eks. Bear & Malenka, 1994; Bliss & Lynch, 1988; Dunwiddie & Lynch, 1978; Levy & Steward, 1979; Lynch, 1986; McNaughton & Morris, 1987). Sådanne resultater har klart påvist, at LTP- og LTD-fænomenerne i det mindste delvist medieres via modifikationer af den i systemet indgående synaptiske forbindelse. Og dermed er påvist en – om end kunstigt provokeret – form for synaptisk plasticitet i forbindelse med aktivitetsændringer.

LTP og LTD kan kun påvises inden for særdeles begrænsede dele af hjernen. Langt de fleste studier af disse fænomener har fokuseret på hjernestrukturen hippocampus (som befinder sig i de dybe dele af tindingelappen og udgør en del af det såkaldt »limbiske« system). Oprindeligt blev det antaget, at LTP og LTD kun kunne provokeres inden for det hippocampale område, men man har senere påvist LTP og/eller LTD inden for væv fra andre hjerneområder (eksempelvis neocortex). Skønt disse fænomener altså kan fremkaldes uden for de hippocampale områder, betragtes LTP/LTD oftest som et primært »hippocampalt« fænomen.

Som påvisninger af – bl.a. strukturel – synaptisk plasticitet udgør LTP/LTD-eksperimenter vigtige bidrag til udforskningen af neural plasticitet. Påvisningerne af synaptiske modifikationer ved LTP/LTD betragtes imidlertid alt for ofte som et tilstrækkeligt grundlag for vidtgående konklusioner omkring det neurale grundlag for (og dermed også de synaptiske mekanismer i forbindelse med) kognitive processer som indlæring, hukommelse og problemløsning. Som tidligere argumenteret (f.eks. Mogensen, 1997a) er en påvisning af synaptisk plasticitet i forbindelse med en kunstigt induceret (og uhyre afysiologisk) neural aktivitet ikke i sig selv et holdbart argument for forekomsten af synaptiske ændringer i forbindelse med kognitive processer. Påvisningen af den synaptiske plasticitets mulighed (om end afysiologisk induceret) styrker naturligvis arbejdshypotesen omkring synaptisk plasticitet ved indlæring og problemløsning. Men en påvisning af sådan plasticitet i forbindelse med egentlige indlærings- og problemløsningsprocesser er en forudsætning for endelige konklusioner.

Ud over det noget forhastede spring fra påvisningen af synaptisk plasticitet ved LTP/LTD til konklusioner omkring synaptiske modifikationer ved diverse kognitive processer ses også inden for området en yderligere konceptuel forvirring: Ofte benyttes begreberne LTP og LTD mere eller mindre som synonyme for »indlæring« og »hukommelse«. En måske mindre vidtgående, men ikke desto mindre fejlagtig konceptuel fejl ses i tilfælde, hvor det hævdes, at LTP/LTD udgør det »neurale grundlag« for indlæring og/eller hukommelse. Selv hvis synaptiske modifikationer svarende til dem, der ses i forbindelse med LTP/LTD skulle udgøre en del af det neurale grundlag for indlærings- og hukommelsesprocesser, vil det være ukorrekt at udnævne LTP/LTD til det neurale grundlag for disse processer. LTP/LTD er af fysiologiske eksperimentalprocedurer, som af indlysende årsager ikke forekommer i forbindelse med normal indlæring og hukommelse.

Sammenholdt med det faktum, at LTP/LTD primært er påvist inden for hjernens hippocampale system, har de ovenfor beskrevne konceptuelt uheldige konklusioner medført en udbredt antagelse af, at indlærings- og hukommelsesrelevant synaptisk plasticitet må formodes primært eller udelukkende at forekomme inden for hippocampus og eventuelt med hippocampus nært associerede hjerneområder.

Betydelige dele af LTP/LTD-forskningsområdet har altså på den ene side indlysende neurovidenskabelig og endda også kognitivt neurovidenskabelig relevans, men har på den anden side begivet sig ud i konklusioner og postulerede implikationer, der ikke i tilstrækkeligt omfang er understøttet af forskningsområdets metodik og referenceramme. Anvendelsen af et ekstremt »partielt« og simplistisk neuralt system sammen med en af fysiologisk stimulationsmetode betyder, at direkte konklusioner til fysiologiske og kognitivt relevante processer i den intakte og komplette hjerne synes præmature. Kun en forskning, der i et intakt og fungerende nervesystem undersøger processer direkte korrelerede med de pågældende kognitive aktiviteter, vil have mulighed for at understøtte konklusioner omkring det neurale substrat for eksempelvis indlæring, hukommelse og problemløsning. Enkelte eksempler på en sådan forskning vil blive givet i det følgende.

Hos en række bløddyr tillader et relativt simpelt nervesystem med velidentificerede enkeltneuroner elektrofysiologiske, biokemiske og i visse tilfælde strukturelle undersøgelser af nervesystemet i forbindelse med den intakte organismes indlæringsforløb. Ved sådanne undersøgelser er der i forbindelse med såvel non-associativ som visse former for associativ indlæring fundet både synaptiske strukturforandringer og diverse former for ændret »synaptisk effektivitet« (se f.eks. Bailey & Chen, 1983; Castellucci et al., 1978; Frost et al., 1985; Hawkins et al., 1983; Kandel, 1991). I modsætning til den ovenfor omtalte LTP/LTD-baserede forskning er der i de her nævnte tilfælde tale om neurale processer og forandringer i forbindelse med egentlige indlæringsprocesser i den intakte organisme – et tydeligt og væsentligt skridt i retning af en mere direkte forskning i det neurale sub-

strat for kognitive processer. De relativt begrænsede »kognitive« kapaciteter hos bløddyr samt disse arters relativt »simple« nervesystemer – som i det mindste må betragtes som ekstremt simple, når der sammenlignes med pattedyrhjernen – begrænser imidlertid betydeligt, i hvor høj grad der kan drages direkte konklusioner fra en sådan forskning til det neurale substrat for diverse kognitive processer i pattedyrhjernen – herunder den humane hjerne. Medmindre der mere direkte studeres de potentielle synaptiske modifikationer i forbindelse med indlærings- og problemløsningsprocesser i den intakte pattedyrhjerne må konklusioner omkring sådanne processer betragtes som tentative og usikre.

Som tidligere beskrevet (Mogensen, 1997a) tillod den voksende viden omkring såkaldte synaptiske markørproteiner (eksempelvis D3, NCAM og synaptofysin) (se f.eks. Edelman, 1988; Jørgensen, 1981; Jørgensen, 1983; Jørgensen & Bock, 1974; Jørgensen et al., 1987; Jørgensen & Stein, 1992; Knaus et al., 1986; Thomas et al. 1988; Trimble & Scheller, 1988) en analyse af eventuelle synaptiske modifikationer – inkluderende såvel vækst eller formindskelse af eksisterende synapser som synaptisk nydannelse – i diverse hjerneregioner hos pattedyr. Ved anvendelsen af disse teknikker i forbindelse med en række eksperimenter, hvor der hos intakte rotter fokuseredes på eventuelle synaptiske forandringer i forbindelse med indlærings- og/eller problemløsningsprocesser (Mogensen & Jørgensen, 1987; Mogensen et al., 1982; Mogensen et al., 1994), blev der påvist et spektrum af synaptiske forandringer i diverse hjerneregioner i forbindelse med såvel diverse indlæringsformer som problemløsningsassocierede processer – eksempelvis »hypoteseafprøvning« ved både spatielle og visuelle opgaver.

Gennem anvendelse af de synaptiske markørproteiner er det altså blevet bekræftet, at diverse indlærings- og problemløsningsprocesser er associeret med et spektrum af synaptiske forandringer – påvisninger, som i forbindelse med egentligt adfærdsmæssige og kognitive processer styrker de antagelser, der hypotetisk og på baggrund af simplificerede og delvis af fysiologiske eksperimentelopstillinger er blevet fremsat. De synaptiske forandringer er typisk blevet fundet i hjernestrukturer – eksempelvis corticale områder – som på basis af f.eks. læsionseksperimenter er fundet at udgøre en signifikant del af den pågældende opgaves neurale substrat (f.eks. Mogensen & Divac, 1984; Mogensen & Holm, 1994; Mogensen et al., 1994). Den ovenfor omtalte (og mere eller mindre »LTP/LTD-baserede«) tendens til udelukkende at forvente indlæringsassocierede synaptiske modifikationer inden for hippocampus viste sig i det mindste i denne kontekst ikke at kunne overleve en konfrontation med mere naturalistiske eksperimentalbetingelser. Dels fandtes synaptiske modifikationer i en række ikke-hippocampale (og bl.a. neocortical) områder (Mogensen & Jørgensen, 1987; Mogensen et al., 1982; Mogensen et al., 1994), og dels blev der i forbindelse med et indlæringseksperiment ikke fundet signifikante synaptiske strukturforandringer inden for hippocampus – selv om betyde-

lige synaptiske forandringer (herunder indlæringsassocieret synaptisk nydannelse) kunne påvises i andre hjerneregioner (Mogensen et al., 1994). Også den mere eller mindre eksplicite hypotese, at synaptiske strukturmodifikationer kun kan forventes i forbindelse med, hvad der fra eksperimentators side defineres som egentlige indlæringsprocesser, viste sig uholdbar. I gentagne tilfælde (Mogensen et al., 1982; Mogensen & Jørgensen, 1987) kunne der nemlig påvises synaptiske strukturforandringer i forbindelse med forsøg på løsning af en opgave, som det designmæssigt var sikret, var uløselig. Ved sammenligning mellem de to grupper, som beskæftigede sig med henholdsvis en løsbare og en uløselig variant af en ellers identisk opgave, viste det sig, at der i begge tilfælde sås kvantitativt større strukturelle synapsemodifikationer i gruppen, der gennemførte forsøg på problemløsning i den uløselige opgavevariant (sammenlignet med den egentlige »indlæringsgruppe«). I forbindelse med såvel indlæringen af som forsøg på løsning af en uløselig variant af en visuel mønsterdiskriminationsopgave fandtes beslægtede (men altså kvantitativt forskellige) synapsemodifikationer inden for både det inferotemporale og præfrontale corticale område (Mogensen & Jørgensen, 1987). Læsionseksperimenter har demonstreret, at medens inferotemporal cortex udgør en signifikant del af den pågældende opgaves neurale substrat, ville der ikke kunne forventes væsentlige ændringer i den pågældende opgaveløsning i forbindelse med læsioner af præfrontal cortex (Wörtwein et al., 1994). På denne baggrund kan synapsemodifikationer i såvel inferotemporal som præfrontal cortex ved løsning og løsningsforsøg af den pågældende opgave umiddelbart virke forbavsende. En sådan forbavelse afspejler imidlertid nok primært vor tendens til i forbindelse med neurovidenskabelige og i et vist omfang nok også kognitive eksperimenter a priori at fokusere på den af eksperimentator definerede eksperimentallamme og karakteristik af eksperimentalsituationen. Eftersom forsøgsdyret eller forsøgspersonen tilbydes visuelle diskriminanda, og eksperimentator er bekendt med, at opgavens korrekte løsning (i den løsbare opgavevariant) er knyttet til disse diskriminanda, fokuseres udelukkende på anvendelsen af en visuel diskriminationsstrategi. En mere realistisk – og »økologisk« – analyse af situationen vil imidlertid også tage i betragtning, at det pågældende forsøgsdyr eller den pågældende forsøgsperson ikke a priori er bekendt med opgavens eksperimentatordefinerede natur. Eksempelvis vil der i en situation, hvor der tilbydes to spatielt forskellige responslokaliteter, på hvilke to forskellige visuelle diskriminanda alternerende befinder sig, kunne anlægges såvel spatielle som visuelle strategier i forbindelse med løsningsforsøg. Er der som i det her omtalte eksempel reelt tale om en visuel diskriminationsopgave, vil det kun være en bestemt visuel strategi, der ultimativt vil vise sig korrekt – men før afprøvning af diverse løsningsstrategier har demonstreret noget sådant, vil et større antal potentielle løsningsstrategier (eller i den i denne sammenhæng ofte anvendte terminologi: »hypoteser« (se f.eks.

Krechevsky, 1932a; Krechevsky, 1932b)) forekomme mere eller mindre ligeligt anvendelige set fra forsøgsdyrets eller forsøgspersonens synspunkt. Inddrages der i forbindelse med indlærings- og problemløsningsopgaver den alt for ofte ignorerede viden omkring både menneskets og andre arters anvendelse af hypoteser eller løsningsstrategier i forbindelse med et givet indlærings- eller problemløsningsforløb (f.eks. Bower & Trabasso, 1963; Erickson, 1968; Krechevsky, 1932a; Krechevsky, 1932b; Levine, 1959; Levine, 1963; Levine, 1965; Levine, 1966; Levine, 1967; Levine, 1969) vil den neurovidenskabelige analyse af det neurale substrat for diverse kognitive processer i langt højere grad nærme sig en mere virkelighedsnær forståelse. Det vil eksempelvis ikke være forbavsende at finde beslægtede synaptiske modifikationer i forbindelse med såvel forsøgene på løsning af en eksperimentatordefineret uløselig opgave og det egentlige indlæringsforløb i en beslægtet opgave. Ligesom fundet af synaptiske forandringer i såvel inferotemporal som præfrontal cortex i forbindelse med løsningen af (og løsningsforsøgene på) en visuel diskriminationsopgave forekommer langt mere forståeligt: synaptiske forandringer er formentligt associeret med indhentning af informationer inden for en given kognitiv dimension, og medens de inferotemporale forandringer antagelig er associeret med afprøvning af visuelle strategier (og informationsindsamling i forbindelse med disse afprøvninger), kan de præfrontale forandringer fortolkes som associerede med afprøvning af spatielle løsningsstrategier og informationsindsamling/informationsbearbejdning i forbindelse med den spatielle dimension (læsionseksperimenter har i gentagne tilfælde peget på en præfrontal medvirken ved mediering af diverse spatielle opgaver – se f.eks. Mogensen et al., 1995).

En test – eller mange?

Som det er fremgået af ovenstående, ses der alt for hyppigt i forbindelse med eksperimentalanalyser inden for den kognitive neurovidenskab en uheldig negligering af den betydning, forsøgspersonens eller forsøgsdyrets »konceptualisering« af den aktuelle eksperimentalsituation kan have. Der tages udelukkende udgangspunkt i den af eksperimentator valgte fortolkningsramme, og forsøgspersonens eller forsøgsdyrets kognitive og adfærdsmæssige aktiviteter betragtes udelukkende som en afspejling af eksperimentators konceptualisering og operationalisering af den pågældende situation. Fortolkningen af såvel neurale forandringer (i forbindelse med synaptiske modifikationer, regionale forskelle i eksempelvis blodgennemstrømning eller metabolisme osv.) og læsionseffekter sker hyppigt uden hensyntagen til det synspunkt, at forsøgspersonen eller forsøgsdyret bør betragtes som et handlende, kognitivt organiserende og strategiafprøvende individ – snarere end en passiv afspejling af den fra eksperimentators side

forud definerede testramme. Ikke mindst i den dyremodelbaserede neurovidenskab (hvor anvendelsen af introspektion og verbal kommunikation af indlysende årsager er om muligt endnu mindre anvendt end i forbindelse med humane, neuropsykologiske undersøgelser) ses talrige eksempler på sådanne problemer. I det følgende vil blive givet nogle få eksempler på disse.

Som en afspejling af den ovenfor omtalte tendens til en simplificeret fortolkning af forsøgspersonens eller forsøgsdyrets situation i en given test forventes der normalt identiske, kognitive processer – og dermed identiske neurale processer – i forbindelse med forskellige tests, der på basis af eksperimentators testkarakteristik og konceptualisering forventes at være »tilsvarende«. Eksempelvis forventes diverse varianter af »visuelle mønsterdiskriminationstests« eller »spatielle delayed alternation« tests at være kognitivt identiske og dermed medieret af identiske neurale substrater. Den kognitivt neurovidenskabelige litteratur rummer imidlertid en række påvisninger af, at en sådan antagelse må betragtes som oversimplificeret og ukorrekt.

Eksempelvis har Lepore et al. (1985) undersøgt overførslen af visuel information mellem de to hemisfærer hos »split-brain« opererede katte. Hvis dyrene blev testet i en klassisk »two choice« diskriminationsboks, hvor der anvendes foder som reforcering, fandtes ingen informationsoverførsel mellem de to delvist adskilte hemisfærer. Når de samme dyr imidlertid blev testet i en »Lashley-type jumping stand«, kunne der påvises en relativt god overførsel af visuel information fra hemisfære til hemisfære. Havde man i dette tilfælde (som det oftest vil ske) begrænset den anvendte adfærdsanalyse til en af de to testsituationer, ville der være blevet draget ukomplette og i det mindste delvist forkerte konklusioner. En nærmere analyse af de opnåede – tilsyneladende (men kun tilsyneladende) modstridende – resultater bør kunne bidrage til en mere komplet og detaljeret forståelse af de i dette tilfælde undersøgte kognitive og neurale processer.

På tværs af arter betragtes udførelsen af »delayed alternation« tests som et pålideligt tegn på den funktionelle integritet af det præfrontale system: ved skader inden for det præfrontale system ses forringet eller elimineret udførelse af den pågældende adfærdstest, hvorimod normal testudførelse afspejler et funktionelt intakt præfrontalt system. Sådanne tests benyttes derfor ofte i forbindelse med diverse manipulationer af det præfrontale system – ønskes eksempelvis testet, hvorvidt et givet farmakon interfererer med neurotransmissionen inden for det præfrontale system, vil en intakt udførelse af »delayed alternation« under påvirkning af det pågældende farmakon blive tolket som et tegn på, at stoffet ikke interfererer med signifikante processer inden for det præfrontale system. Også i dette tilfælde viser en nærmere analyse imidlertid, at sådanne konklusioner kan være baseret på en for simplistisk analyse af de mulige kognitive og neurale mekanis-

mer. En direkte dokumentation af dette foreligger i form af en undersøgelse, ved hvilken rotter med veldokumenterede og betydelige læsioner inden for den neostriatale del af det præfrontale system blev undersøgt i to varianter af »spatiel delayed alternation« testen (Mogensen et al., 1987). Når den pågældende test blev udført i en såkaldt T-labyrint, demonstrerede de pågældende dyr en klart forringet testudførelse, hvorimod de samme individer i en testvariant udført i et såkaldt operant kammer udviste samme høje kvalitet af testudførelse, som sås i en neuralt intakt kontrolgruppe. Hvorvidt det præfrontale system udgør en nødvendig del af det neurale grundlag for løsningen af en »spatiel delayed alternation« opgave, afhænger altså af den anvendte testvariant og dermed de ydre omstændigheder, under hvilke testens i øvrigt identiske krav præsenteres. En nærmere analyse af de læderede forsøgsdyrs adfærd under testudførelsen viste, at den normale kvalitet af testudførelse i det operante kammer tilsyneladende blev opnået gennem anvendelse af diverse »medierende« og dermed kompenserende adfærdsformer (Mogensen et al., 1987). Der vil altså med en vis ret kunne argumenteres, at medens den eventuelle mangel på mulighed for at danne »kompenserende« adfærdsstrategier i den T-labyrint baserede testvariant gør denne testudgave til en »sand« test for spatiel delayed alternation (og dermed nødvendiggør en intakt præfrontal opgavemediering for den korrekte testudførelse), indebærer mulighederne for en sådan kompenserende adfærd i det operante kammer, at denne test ikke til fulde formår at afspejle de kognitive følger af præfrontale læsioner. Relevansen af et sådant argument bør ikke overses, men de opnåede resultater peger samtidig på to andre væsentlige faktorer: for det første understreges endnu en gang nødvendigheden af, at resultatfortolkninger ikke begrænses til et simplistisk fokus på de af eksperimentator betonedede testdimensioner, og for det andet understreges nødvendigheden af ved ethvert eksperiment, som tager sit udgangspunkt i lokale læsioner eller andre former for forstyrrelse af neurale processer (herunder farmakologisk påvirkning), ikke alene at fokusere på ændringer inden for snævert definerede mål for kvaliteten af opgaveløsning (eksempelvis fejlantal), men også at inddrage diverse andre undersøgelser af de anvendte kognitive og adfærdsmæssige løsningsstrategier. Gennem anvendelse af sådanne analyser vil der ikke alene kunne opnås en bedre forståelse inden for en snævert defineret »funktionslokalisering« – der kan også belyses væsentlige aspekter ved et både grundvidenskabeligt og klinisk uhyre centralt emne: den posttraumatiske, funktionelle »genopretning« (og kliniske rehabilitering).

Ligesom »delayed alternation« opgaver ofte benyttes som et »diagnostisk« værktøj til vurdering af det præfrontale systems integritet hos diverse arter, ses kvaliteten af former for »place learning« opgaver i vandlabyrinter normalt som en refleksion af den funktionelle integritet af hippocampus og hjernens cholinerge system. Ved place learning opgaver i vandlabyrinter er der kort fortalt tale om en situation, hvor forsøgsdyret – ofte

en rotte – i et cirkulært vandbassin fyldt med uigennemsigtigt vand skal lokalisere (og undslippe til) en undersøisk platform, som befinder sig i en konstant position. De enkelte svømmesessioner initieres fra forskellige startpositioner langs vandlabyrintens kant, og dyret har til sin rådighed et antal visuelle »cues«, der er anbragt i vandlabyrintens omgivelser. Sådanne vandlabyrint-baserede procedurer er oprindeligt beskrevet af Morris (Morris, 1981; Morris, 1984). Den generelle antagelse er, at navigation og opgaveløsning i forbindelse med place learning opgaver inkluderer anvendelsen af såkaldt »kognitive kort« (se f.eks. Tolman, 1948). Ses der hos et givet forsøgsdyr (eksempelvis en rotte) en uforringet kapacitet for »place learning« i en vandlabyrint (normalt vurderet på basis af svømmedistance og/eller svømmevarighed), betragtes dette som et sikkert tegn på et normalt funktionsniveau for såvel hippocampus som hjernens cholinerge neurokemiske system. Men også denne antagelse viser sig at være baseret på en forenklet antagelse, som negligerer væsentlige aspekter ved den pågældende eksperimentalsituation. Forringet udførelse af place learning opgaver i vandlabyrinter er ganske vist gentagne gange blevet påvist efter såvel hippocampallæsioner (f.eks. DiMattia & Kesner, 1988; Morris et al., 1982; Morris et al., 1986; Sutherland et al., 1982a; Sutherland et al., 1983; Mogensen et al., indsendt-b) som forstyrrelse eller læsion af hjernens cholinerge neurotransmittersystem (f.eks. Sutherland et al., 1982b; Whishaw, 1985), men uforringet indlæring og udførelse af place learning opgaver i vandlabyrinter har på den anden side kunnet påvises efter såvel verificeret læsion af hippocampus (Wörtwein et al., 1995) som farmakologisk hæmning af det cholinerge system (Mogensen et al., in press). Begge disse påvisninger af en tilsyneladende intakt kapacitet for place learning er foretaget i den samme vandlabyrint som benyttedes i forbindelse med en påvisning af signifikant forringet place learning efter hippocampale læsioner (Mogensen et al., indsendt-b) – den eneste forskel mellem eksperimentalbetingelserne, under hvilke hippocampus og det cholinerge system synes henholdsvis involveret og ikke-involveret i opgaveløsningen, er antallet og arrangementet af de »distale cues«, der i vandlabyrintens omgivelser tilbydes det svømmende dyr som basis for navigation og dannelse af eventuelle »kognitive kort«. Omgives vandlabyrinten af et mere begrænset antal cues, ses der på trods af formelt identiske eksperimentalbetingelser en reduceret eller manglende medvirken af såvel hippocampal som cholinerg opgavemediering. Parallelt med denne reducerede opgavemediering via hippocampale og cholinerge mekanismer ses en forøget medvirken af bl.a. præfrontal cortex ved medieringen af den pågældende spatielle problemløsning og indlæring (Mogensen et al., 1995). Ikke alene de normalt eksperimentatordefinerede eksperimentalparametre, men også ofte negligerede forhold som arrangementet af det rum, der omgiver eksperimentelopstillingen, viser sig altså at være afgørende for det neurale substrat for den pågældende opgaveløsning. Alt for ofte negligeres sådanne forhold imid-

lertid, og litteraturen rummer talrige eksempler på omtale af »*the place learning task*« i »*the water maze*« – udtrykt som en generalisering på tværs af laboratorier og eksperimentalopstillinger. Givet de ovenfor omtalte resultater kan der næppe herske tvivl om, at det neurale substrat (og antagelig de indgående kognitive processer) for place learning opgaver ikke kan forventes at være konstant på tværs af laboratorier, medmindre der gøres en direkte indsats for at standardisere forhold som arrangementet af det benyttede eksperimentrum.

Til ovenstående kan føjes, at en nærmere analyse af de hidtil undersøgte tilfælde af intakt place learning på baggrund af hippocampale læsioner (Wörtwein et al., 1995) eller farmakologisk hæmning af hjernens cholinerge system (Mogensen et al., in press) viser, at der tilsyneladende normalt ikke er tale om en opgavemediering fuldstændigt uden medvirken fra henholdsvis hippocampus og det cholinerge system – der synes i stedet at være tale om en fuldstændig og momentan »kompensation« for tabet af disse systemer via en funktionel opprioritering af opgavemediering via hjernens catecholaminerger (henholdsvis dopaminerger og noradrenerge) systemer (Wörtwein et al., 1995; Mogensen et al., in press).

En økologisk neurovidenskab

Grundet tekniske og eksperimentalprocedurale krav kan det næppe undgås, at den kognitive neurovidenskab (og især dennes dyremodelbaserede dele) og i et vist omfang den humane, kognitive neuropsykologi må forblive bundne af relativt begrænsende metoder (f.eks. nødvendiggjort af måleapparatur og andre laboratoriekrevende procedurer (f.eks. Mogensen, 1994; Mogensen, indsendt-c)). Kun hvor man beskæftiger sig med metoder som undersøgelser af den hjerneskadede patients dagligdag eller neurale målinger på mennesker under gennemførelse af deres daglige aktiviteter (eksempelvis kontinuert måling af EEG under naturalistiske forhold), kan en egentligt »økologisk« neurovidenskab og neuropsykologi opnås. Men som det forhåbentlig fremgår af de eksempler, der er blevet skitseret i denne artikel, kan der selv under forholdsvis restriktive laboratorieforhold forekomme mange grader af »økologisk validitet« – rækkende fra det ekstremt simplificerede og mere eller mindre af fysiologiske til forhold, under hvilke man i højere grad inddrager de kognitive processer, der formelt er emnet for de pågældende studier. Også erkendelsen af individet – menneske eller forsøgsdyr – som selvstændigt handlende individ, der på baggrund af de tilbudte eksperimentalbetingelser og informationer er aktivt handlende og kognitivt organiserende, er af stor betydning. Så længe den af eksperimentator definerede opgave ses som en konstant størrelse, der altid kognitivt løses ved hjælp af én (af eksperimentator forventet) metode, og neuralt medieres af et konstant substrat, vil der ikke i tilstrækkeligt omfang blive

taget hensyn til hjernens og individets kapacitet for plasticitet, fleksibilitet og selvorganisering. Hvor det neurale substrat for formelt betragtet identiske place learning opgaver afviger signifikant afhængig af konstellationen af de i omgivelserne tilbudte informationer, afspejler dette tydeligt, at også forsøgsdyret – i dette tilfælde rotten – selv organiserer sin informationsbearbejdning og anlægger sine problemløsningsstrategier afhængigt af de til rådighed stående informationer (som ikke begrænser sig til de oftest af eksperimentator definerede parametre).

Blandt de mange argumenter, der i tidens løb er fremsat til fordel for en analyse af diverse kognitive problemstillinger på et neuralt niveau (»hardware niveau« i Marr's (Marr, 1982) terminologi), er, at den neurale analyse kan bibringe en simplificering af ellers alt for komplekse problemstillinger. Et sådant argument synes imidlertid stadigt mindre plausibelt, jo større viden der erhverves om hjernens kompleksitet, fleksibilitet og plasticitet. I fuld enighed med Marr (1982) finder jeg, at også en analyse på det neurale niveau er af afgørende betydning for en komplet forståelse af enhver kognitiv proces. Men at forvente et simplere og mindre »økologiskrævende« svar på det neurale niveau vil formentlig kræve en betydelig neglect over for såvel virkeligheden som en stadigt voksende viden om hjernens dynamik og kompleksitet.

REFERENCER

- BAILEY, C.H. & CHEN, M. (1983): Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science*, 220: 91-93.
- BEAR, M.F. & MALENKA, R.C. (1994): Synaptic plasticity: LTP and LTD. *Current Opinion in Neurobiology*, 4: 389-399.
- BOWER, G. & TRABASSO, T. (1963): Reversals prior to solution in concept identification. *Journal of Experimental Psychology*, 66: 409-418.
- BLISS, T.V.P. & LYNCH, M.A. (1988): Long-term potentiation of synaptic transmission in the hippocampus: properties and mechanisms. In: LANDFIELD, P.W. & DEADWYLER, S.A. (Eds.) *Long-Term Potentiation: From Biophysics to Behavior*. New York: A.R. Liss, pp. 3-72.
- CASTELLUCCI, V.F., CAREW, T.J. & KANDEL, E.R. (1978): Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*, 202: 1306-1308.
- COOPER, J.R., BLOOM, F.E. & ROTH, R.H. (1996): *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Seventh Edition. New York: Oxford University Press.
- DIMATTIA, B.D. & KESNER, R.P. (1988): Spatial cognitive maps: differential role of parietal cortex and hippocampal formation. *Behavioral Neuroscience*, 102: 471-480.
- DUNWIDDIE, T. & LYNCH, G. (1978): Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: localization and frequency dependency. *Journal of Physiology*, 276: 353-367.
- EDELMAN, G.M. (1988): Morphoregulatory molecules. *Biochemistry*, 27: 3533-3543.
- ERICKSON, J.R. (1968): Hypothesis sampling in concept identification. *Journal of Experimental Psychology*, 76: 12-18.

- FROST, W.N., CASTELLUCCI, V.F., HAWKINS, R.D. & KANDEL, E.R. (1985): Monosynaptic connections from the sensory neurons participate in the storage of long-term memory for sensitization of the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 82: 8266-8269.
- GIBSON, J.J. (1979): *The Ecological Approach To Visual Perception*. Boston: Houghton Mifflin.
- HAWKINS, R.D., ABRAMS, T.W., CAREW, T.J. & KANDEL, E.R. (1983): A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science*, 219: 400-405.
- JØRGENSEN, O.S. (1981): Neuronal membrane D2-protein during rat brain ontogeny. *Journal of Neurochemistry*, 37: 939-946.
- JØRGENSEN, O.S. (1983): D2-protein and D3-protein as markers for synaptic turnover and concentration. *Journal of Neural Transmission*, 18: 245-255.
- JØRGENSEN, O.S. & BOCK, E. (1974): Brain specific synaptosomal membrane proteins demonstrated by crossed immunoelectrophoresis. *Journal of Neurochemistry*, 23: 879-880.
- JØRGENSEN, O.S., MOGENSEN, J. & DIVAC, I. (1987): The N-CAM D2-protein as marker for synaptic remodelling in the red nucleus. *Brain Research*, 405: 39-45.
- JØRGENSEN, O.S. & STEIN, D.G. (1992): Transplant and ganglioside GM₁ mediated neuronal recovery in rats with brain lesions. *Restorat. Neurol. Neurosci.*, 3: 311-320.
- KANDEL, E.R. (1991): Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: KANDEL, E.R., SCHWARTZ, J.H. & JESSELL, T.M. (Eds.): *Principles of Neural Science*. Third Edition. London: Prentice-Hall International, pp. 1009-1031.
- KNAUS, P., BETZ, H. & REHM, H. (1986): Expression of synaptophysin during postnatal development of the mouse brain. *Journal of Neurochemistry*, 47: 1302-1304.
- KRECHEVSKY, I. (1932a): The genesis of »hypotheses« in rats. *University of California Publications in Psychology*, 6: 45-64.
- KRECHEVSKY, I. (1932b): »Hypotheses« in rats. *Psychological Review*, 39: 516-532.
- LEPORE, F., PTITO, M., PROVENCAL, C., BEDARD, S. & GUILLEMOT, J-P. (1985): Interhemispheric transfer of visual training in the split-brain cat: effects of the experimental set-up. *Canadian Journal of Psychology*, 37: 527-546.
- LEVINE, M. (1959): A model of hypothesis behavior in discrimination learning set. *Psychological Review*, 66: 353-366.
- LEVINE, M. (1963): Mediating processes in humans at the outset of discrimination learning. *Psychological Review*, 70: 254-276.
- LEVINE, M. (1965): Hypothesis behavior. In: SCHRIER, A.M., HARLOW, H.F. & STOLLNITZ, F. (Eds): *Behavior of Nonhuman Primates. Modern Research Trends*. Volume 1. New York: Academic Press, pp. 97-127.
- LEVINE, M. (1966): Hypothesis behavior by humans during discrimination learning. *Journal of Experimental Psychology*, 71: 331-338.
- LEVINE, M. (1967): The size of the hypothesis set during discrimination learning. *Psychological Review*, 74: 428-430.
- LEVINE, M. (1969): Neo-noncontinuity theory. In: BOWER, G.H. & SPENCE, J.T. (Eds.), *The Psychology of Learning and Motivation. Advances in Research and Theory*. Volume 3. New York: Academic Press, pp. 101-134.
- LEVY, W.B. & STEWARD, O. (1979): Synapses as associative elements in the hippocampal formation. *Brain Research*, 175: 233-245.
- LYNCH, G. (1986): *Synapses, Circuits, and the Beginnings of Memory*. Cambridge MA: MIT Press, .
- MARR, D. (1982): *Vision: A Computational Investigation Into the Human Representation and Processing of Visual Information*. San Francisco, CA: W.H. Freeman.

- MCNAUGHTON, B.L. & MORRIS, R.G.M. (1987): Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends in Neurosciences*, 10: 408-415.
- MOGENSEN, J. (1997a): Den dynamiske hjerne – hjernens plasticitet. *Psyke & Logos*, 18: 240-265.
- MOGENSEN, J. (1997b): Den dynamiske hjerne. *Psykolog Nyt*, 51 (11): 18-24.
- MOGENSEN, J. (1994): Animal models in neuroscience. In: SVENDSEN, P. & HAU, J. (Eds.), *Handbook of Laboratory Animal Science, Volume II, Animal Models*. New York: CRC Press, Inc., pp. 125-136.
- MOGENSEN, J.: *Animal models in neuroscience*. Indsendt-c.
- MOGENSEN, J., CHRISTENSEN, L.H., JOHANSSON, A., WÖRTWEIN, G., BANG, L.E. & HOLM, S.: Place learning in scopolamine treated rats: the roles of distal cues and catecholaminergic mediation. *Neurobiology of Learning and Memory*, (in press).
- MOGENSEN, J. & DIVAC, I. (1984): Sequential behavior after modified prefrontal lesions in the rat. *Physiological Psychology*, 12: 41-44.
- MOGENSEN, J. & HOLM, S. (1994): The prefrontal cortex and variants of sequential behaviour: Indications of functional differentiation between subdivisions of the rat's prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 63: 89-100.
- MOGENSEN, J., IVERSEN, I.H. & DIVAC, I. (1987): Neostriatal lesions impaired rats' delayed alternation performance in a T-maze but not in a two-key operant chamber. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 47: 45-54.
- MOGENSEN, J. & JØRGENSEN, O.S. (1987): Protein changes in the rat's prefrontal and »inferotemporal« cortex after exposure to visual problems. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 26: 89-94.
- MOGENSEN, J., JØRGENSEN, O.S. & DIVAC, I. (1982): Synaptic proteins in frontal and control brain regions of rats after exposure to spatial problems. *Behavioural Brain Research*, 5: 375-386.
- MOGENSEN, J., LAURITSEN, K.T., ELVERTORP, S., HASMAN, A., MOUSTGAARD, A. & WÖRTWEIN, G.: *Place learning and object recognition by rats subjected to transection of the fimbria-fornix and/or ablation of the prefrontal cortex*. Indsendt-b.
- MOGENSEN, J., PEDERSEN, T.K., HOLM, S. & BANG, L.E. (1995): Prefrontal cortical mediation of rats' place learning in a modified water maze. *Brain Research Bulletin*, 38: 425-434.
- MOGENSEN, J., PEDERSEN, S.L. & JØRGENSEN, O.S. (1994): Electroconvulsive stimulations, learning, and protein changes in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 47: 647-657.
- MORRIS, R. (1981): Spatial localization does not require the presence of local cues. *Learning and Motivation*, 12: 239-260.
- MORRIS, R. (1984): Developments of a water-maze procedure for studying spatial learning in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 11: 47-60.
- MORRIS, R.G.M., GARRUD, P., RAWLINS, J.N.P. & O'KEEFE, J. (1982): Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature*, 297: 681-683.
- MORRIS, R.G., HAGAN, J.J. & RAWLINS, J.N. (1986): Allocentric spatial learning by hippocampectomised rats: a further test of the »spatial mapping« and »working memory« theories of hippocampal function. *Quarterly Journal of Experimental Psychology*, 38: 365-395.
- SUTHERLAND, R.J., KOLB, B. & WHISHAW, I.Q. (1982a): Spatial mapping: definitive disruption by hippocampal or medial frontal cortical damage in the rat. *Neuroscience Letters* 31: 271-276.

- SUTHERLAND, R.J., WHISHAW, I.Q. & KOLB, B. (1983): A behavioural analysis of spatial localization following electrolytic, kainate- or colchicine-induced damage to the hippocampal formation in the rat. *Behavioural Brain Research*, 7: 133-153.
- SUTHERLAND, R.J., WHISHAW, I.Q. & REGEHR, J.C. (1982b): Cholinergic receptor blockade impairs spatial localization by use of distal cues in the rat. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 96: 563-573.
- THOMAS, L., HARTUNG, K., LANGOSCH, D., REHM, H., BAMBERG, E., FRANKE, W.W. & BETZ, H. (1988): Identification of synaptophysin as a hexameric channel protein of the synaptic vesicle membrane. *Science*, 242: 1050-1053.
- TOLMAN, E.C. (1948): Cognitive maps in rats and men. *Psychological Reviews*, 55: 189-208.
- TRIMBLE, W.S. & SCHELLER, R.H. (1988): Molecular biology of synaptic vesicle-associated proteins. *Trends in Neurosciences*, 11: 241-242.
- WHISHAW, I.Q. (1985): Cholinergic receptor blockade in the rat impairs locale but not taxon strategies for place navigation in a swimming pool. *Behavioral Neuroscience*, 99: 979-1005.
- WÖRTWEIN, G., MOGENSEN, J., WILLIAMS, G., CARLOS, J.H. & DIVAC, I. (1994): Cortical area in the rat that mediates visual pattern discrimination. *Acta Neurobiologiae Experimentalis*, 54: 365-376.
- WÖRTWEIN, G., SAERUP, L.H., CHARLOTTENFELD-STARPOV, D. & MOGENSEN, J. (1995): Place learning by fimbria-fornix transected rats in a modified water maze. *International Journal of Neuroscience*, 82: 71-81.