
Miloš JUDAŠ

IZ DESETLJEĆA MOZGA
U STOLJEĆE UMA

Suvremena neuroznanost odvažno se prihvatila rješavanja problema vrlo složenih – složenijih od svih koje smo dosad susretali na ostalim područjima biologije i medicine. Naime, ta je znanost za svoj temeljni cilj postavila razjašnjavanje bioloških mehanizama na kojima se temelji mentalna aktivnost i čvrsto vjeruje da će uspjeti objasniti biološku podlogu naših misli, osjećaja, svijesti, razvitak ljudskosti i osobnosti te podlogu poremećaja u duševnim bolestima.

Ta odvažnost bila je snažno i odlučno potpomognuta združenim organizacijskim i financijskim djelovanjem vlada razvijenih zemalja zapadnoga svijeta, koje su razdoblje od 1990. do 2000. godine proglasile *Desetljećem mozga* (*The Decade of the Brain* – vidi Subcommittee 1999.; U.S. Public Law 1989.). I doista, spoj odlučna i razborita utvrđivanja ključnih ciljeva istraživanja, učinkovite organizacije (uz stvaranje brojnih novih institucionalnih i organizacijskih oblika pogodnih za interdisciplinarna istraživanja), ubrzana napretka informatičke tehnologije uz usporedan dotad neslućen razvitak molekularne biologije i genomike te izdašna financiranja pokazao se plodnim i uspješnim. Prema ocjeni mnogih, toliko uspješnim da, stupajući u 21. stoljeće, imamo razloga s ponosom tvrditi da iz *Desetljeća mozga* krupnim koracima kročimo u *Stoljeće uma* (*The Century of Mind*).

U ovom pregledu može se upozoriti tek na odabrana, ključna otkrića koja su dovela do uspješne realizacije *Desetljeća mozga*, na glavne doprinose *Desetljeća mozga* te na glavne probleme za čijim rješanjem tragamo u *Stoljeću uma* i globalna očekivanja o slijedu i uspješnosti rješavanja tih problema. Međutim, studentima i zainteresiranoj javnosti može se dati koristan i jednostavan naputak za potragu o dodatnim informacijama i načinu pretraživanja moderne literature. Na prijelazu iz *Desetljeća mozga* u *Stoljeće uma*,

koji se preklopio s prijelazom u novo tisućljeće, gotovo svi vodeći časopisi s različitih područja neuroznanosti tiskali su posebne tematske brojeve (engl. *special issues*, *millennial issues*), bilo u prosincu 1999., bilo u siječnju 2000. godine. U tim izdanjima vodeći autori pružili su pregled dosadašnjih dostignuća i smjernice za daljnje istraživanje na svojim specijalističkim područjima, a mnogi su pokušali pružiti i globalni pregled napretka i perspektive neuroznanosti u 21. stoljeću.⁽¹⁾

Ovaj pregled pokriva tri tematska područja: 1. ključna dostignuća tzv. redukcionističkoga („od dna prema vrhu“) pristupa, tj. analize živčanoga sustava sa stajališta njegovih elementarnih komponenti (molekula, stanica, elementarnih neuronskih krugova, signalnih svojstava neurona, mehanizmi razvitka živčanog sustava i sl.); 2. ključna dostignuća tzv. holističkoga („od vrha prema dnu“) pristupa, tj. analize psihe i ponašanja te odgovarajućih „velikih“ neuronskih sustava i moždanih područja; te 3. perspektive i izazovi za 21. stoljeće – problem svijesti i „odnosa uma i tijela“ (tzv. *mind-body problem*). Pritom su posebno istaknuti napredak i očekivani doprinosi istraživanja glavnih neuroloških i duševnih bolesti, tj. pitanja važna za rješavanje ključnih javno-zdravstvenih problema, socijalne organizacije i ekonomije te reformu odgoja i obrazovanja novih generacija.

TEMELJNA OTKRIĆA O GRAĐI I SIGNALNIM FUNKCIJAMA NEURONA

Primjena stanične teorije u tumačenju građe i funkcije živčanoga sustava započela je tek potkraj 19. stoljeća (s gotovo pola stoljeća zakašnjenja u usporedbi s drugim organskim sustavima!), kad je utemeljitelj moderne neurohistologije Santiago Ramón y Cajal sustavno prikupio i uvjerljivo izložio golemu dokaznu građu u prilog tzv. *neuronske teorije*. Ova teorija temelji se na shvaćanju da se mozak sastoji od mnoštva zasebnih živčanih stanica (neurona) koje su međusobno povezane na složene ali precizne načine i razmjenjuju signale u skladu s načelom dinamičke polarizacije – što znači da se signal s jednog neurona prenosi na drugi jednosmjerno, i to samo ondje gdje postoje posebno građene kontaktne strukture koje je neurofiziolog Sherrington nazvao sinapsama.⁽²⁾ Ovom teorijom stvoren je ne samo okvir za prvu sustavnu i sveobuhvatnu analizu različitih vrsta neurona nego i prvi racionalni okvir za

identifikaciju i analizu neurona kao funkcionalnih komponenti različitih neuralnih putova (npr. osjetnih, motoričkih) i identificiranih neuronskih krugova. Pozornost je usmjerena i na temeljnu funkciju mozga – obradbu informacija – a neuron prepoznat kao elementarna strukturno-funkcionalna jedinica za obradbu informacija.

U tom pogledu ključnu je ulogu imala Sherringtonova teorija da je temeljna funkcija živčanoga sustava integracija, a integrativnu aktivnost živčanoga sustava Sherrington je dokazivao na tri načina:

1. Pokazao je da refleksi služe kao „prototipski“ primjeri bihevioralne integracije jer predstavljaju koordinirane i svrhovite oblike ponašanja u odgovoru na specifičnu ulaznu (osjetnu) informaciju.

2. Pokazao je da spinalni motoneuroni služe kao jedini izlazni (output) izvršitelji (efektori) za realizaciju refleksne aktivnosti u obliku opažljiva ponašanja, pa ih je pogodno razmatrati kao zajednički završni put (engl. *final common pathway*) za integrativne akcije središnjega živčanog sustava.

3. Otkrio je da, kad je riječ o nadzoru nad aktivnosti motoneurona, osim sinaptičke ekscitacije postoji i sinaptička inhibicija; stoga su motoneuroni prototipski primjer stanične podloge za integrativnu aktivnost mozga. Naime, do aktivacije motoneurona (u smislu da on odašilje živčani impuls koji dovodi do kontrakcije mišića) dolazi samo ako je nakon „zbrajanja i oduzimanja“ (integracije) svih ekscitacijskih i inhibicijskih podražaja koji na motoneuron pristižu prevladala ekscitacija.

Tu ključnu integrativnu ulogu u motoneuronu ima inicijalni segment, tj. početni odsječak njegova aksona – što su uspješno dokazali, tek sredinom 20. stoljeća, neurofiziolog i nobelovac John C. Eccles i njegovi suradnici. Otkrića Sherringtona, Ecclesa i niza drugih neurofiziologa jasno su pokazala da akcijski potencijal (odnosno živčani impuls) u inicijalnom segmentu aksona svakoga neurona nastaje primjenom strategije „pobjednik nosi sve“, pri čemu je „pobjednik“ ona minimalno potrebna veća količina ekscitacije koja se preko membrane dendrita i tijela neurona uspjela proširiti do inicijalnoga segmenta aksona unatoč istodobnoj prisutnosti brojnih suprotstavljenih inhibicijskih podražaja. Time je proučavanje elementarnih oblika integrativne aktivnosti mozga bitno pojednostavnjeno i svedeno na analizu načina na koji sumacija ekscitacije i inhibicije dovodi do integriranoga „sve-ili-ništa“ izlaznog signala, tj. akcijskoga potencijala koji nastaje u inicijal-

nom segmentu aksona. Drugim riječima, razumijevanje integrativne aktivnosti mozga svedeno je na razumijevanje integracije signala na razini individualnih neurona.

Otrilike u isto vrijeme (u prvoj polovici 20. stoljeća) fiziolozi Edgar Adrian i John Newport Langley razvili su metode analize individualnih jedinica (engl. *single unit analysis*) u središnjem živčanom sustavu. To je omogućilo da se prvi put proučava signalizacija na razini pojedinačnih neurona u bilo kojem dijelu živčanoga sustava. Vrlo važan nalaz takvih studija bio je da se praktički svi neuroni koriste istim mehanizmom signalizacije *unutar* stanice – akcijskim potencijalom. Drugim riječima, Adrian i suradnici pokazali su da ono što neki neuron čini osjetnim, a drugi motoričkim, nije narav akcijskog potencijala kojeg taj neuron stvara, nego da funkciju neurona determinira neuronski krug kojem taj neuron pripada. Napokon, John Langley, Otto Loewi i Henry Dale pokazali su da je prijenos signala kroz sinapsu kemijske naravi, tj. da je temeljni način signalizacije *između* neurona sinaptička transmisija tijekom koje jedan neuron izluči specifičnu molekulu (neurotransmitter) koja kroz sinaptičku pukotinu putuje do membrane drugoga neurona i ondje se kao izvanstanični ligand (prvi glasnik) veže na specifičnu molekulu (receptor) smještenu u membrani postsinaptičkoga neurona. Time je otvoren put za biofizičko i potom molekularno-biološko proučavanje mehanizama neuronske signalizacije, do čega je došlo tek u drugoj polovici 20. stoljeća.

Ključni napredak u toj analizi temeljio se na uspješnom biofizičkom objašnjenju akcijskoga potencijala (ionska hipoteza koju su razvili Alan Hodgkin i Andrew Huxley) te na otkriću kvantne (vezikularne) egzocitoze neurotransmitera prilikom sinaptičke transmisije (Bernard Katz i suradnici). Prema vrlo proširenom i utjecajnom mišljenju (Albright i sur., 2000.a), *ionska hipoteza* predstavlja jedno od najvažnijih otkrića na području neuroznanosti, ravno značenju otkrića strukture DNK za ostatak biologije. Naime, ta je hipoteza pružila jedinstven zajednički temelj za celularnu analizu živčanoga sustava i analizu svih ionskih kanala – ona je bila prvi zajednički pojmovni okvir za analizu bilo koje vrste ekscitabilnih staničnih membrana i time je neurobiologija prvi put čvrsto povezana s drugim područjima stanične biologije. Ta je uloga ionske hipoteze bitno osnažena kad su potkraj 1960-ih godina Bertill Hille, Clay Armstrong i njihovi suradnici uspjeli protumačiti mehanizme ionske selektivnosti i preciznog otvaranja i zatvaranja ionskih kanala. No do prave revolucije u analizi stanične ekscitabilnosti i ionskih kanala

došlo je tek sredinom 1970-ih, kad su Erwin Neher i Bert Sakmann razvili tzv. *patch-clamp metodu*, kojom su se mogle analizirati elementarne ionske struje na razini *jednoga* izoliranog ionskog kanala. Dvije ključne posljedice ovoga tehnološkog napretka bile su: 1. da su se prvi put mogla proučavati biofizička svojstva *svih vrsta* neurona (dakle i onih malih, promjera tek 2-5 mikrometara, dok su se starije metode mogle primijeniti tek na manji broj neurona kojima je promjer od 50 mikrometara naviše); 2. time je napokon otvoren put za molekularnu analizu svih vrsta ionskih kanala.

Tako se ubrzo otkrilo da su sinaptički receptori zapravo posebna vrsta ionskih kanala (tzv. *ionotropni receptori*), čije je otvaranje i zatvaranje regulirano vezanjem neurotransmitera (prvoga glasnika, liganda) – do tada se poznavalo samo ionske kanale regulirane naponom, tj. promjenama membranskoga potencijala (depolarizacijom – ekscitacijom, odnosno hiperpolarizacijom – inhibicijom). Nagli razvitak molekularnoga kloniranja omogućio je da spoznamo kako su ionski kanali i sinaptički receptori složeni heteromerni proteini te da detaljno upoznamo njihovu membransku topologiju i sastav njihovih podjedinica. Štoviše, danas imamo opsežna i temeljita znanja o evoluciji, genetskoj podlozi i aminokiselinskom slijedu gotovo svih podjedinica brojnih ionskih kanala i receptora, a daleko se odmaklo i u analizi njihove trodimenzionalne molekularne strukture.

Sljedeće ključno otkriće, čije se značenje u punoj mjeri spoznalo tek od 1980-ih godina, jest da osim ionotropnih receptora postoje i metabotropni, tj. receptori koji nisu ionski kanali, nego su transmembranski proteini koje posebni G-proteini združuju s efektornim enzimima unutar postsinaptičke stanice; metabotropni receptor aktivira se kad se na njega s izvanstanične strane veže neurotransmiter (prvi glasnik) i posredovanjem G-proteina i efektornih enzima potiče u postsinaptičkoj stanici sintezu unutarstaničnih drugih glasnika, koji potom mogu primijeniti raznovrsne biokemijske procese u toj stanici (pa i dovesti do promjene ekspresije gena). Dok ionotropni receptori omogućuju brzu sinaptičku signalizaciju (čije se trajanje mjeri milisekundama), metabotropni receptori sudjeluju u tzv. sporim sinaptičkim odgovorima (čije se trajanje mjeri sekundama ili minutama). Ova su otkrića omogućila spoznaju izvanredno važnu za kliničku medicinu: jedan presinaptički neuron, koji izlučuje jednu jedinu vrstu neurotransmitera, može izazvati vrlo raznolike učinke na svojim različitim ciljnim stanicama – ovisno o tome

koju vrstu ionotropnih ili metabotropnih receptora ondje aktivira. Dakle, ključ djelovanja neurotransmitera (a isto tako i hormona i drugih izvanstaničnih signalnih molekula, uključujući lijekove, droge i otrove) nije toliko u samoj kemijskoj strukturi glasničke molekule, nego koliko ovisi o naravi postsinaptičkoga receptora ciljne stanice.

Istraživanje sporih sinaptičkih potencijala i unutarstaničnih drugih glasnika dovelo je do četiri nove i vrlo važne spoznaje:

1. Sustavi unutarstaničnih drugih glasnika reguliraju funkciju ionskih kanala i receptora djelujući na njihove citoplazmatske (unutarstanične) domene na tri temeljna načina: a. tako da proteini kinaze fosforiliraju te domene, b. tako da se G-proteini vežu na te domene i c. tako da se drugi glasnici izravno vežu na te domene.

2. Djelujući posredovanjem drugih glasnika, neurotransmiteri mogu modificirati ne samo sinaptičke receptore nego i mnoge druge proteine, pa tako mogu aktivirati koordinirane molekularne reakcije u ciljnoj (postsinaptičkoj) stanici.

3. Drugi glasnici mogu ući u staničnu jezgru i ondje modificirati transkripcijske faktore, tj. nadzirati ekspresiju gena u postsinaptičkoj stanici, i tako dovesti do dugoročnih promjena strukture sinapsi i funkcija ciljne stanice.

4. Spori sinaptički potencijali imaju raznovrsne i vrlo često modulacijske uloge – oni u sklopu neuronskih krugova djeluju tako da nadziru intenzitet, formu i trajanje određenog oblika ponašanja.

Ništa manje važne za kliničku medicinu nisu ni moderne spoznaje o molekularnim mehanizmima kruznoga ciklusa egzocitoze i endocitoze sinaptičkih neurotransmitera („recikliranje“ sinaptičkih signalnih molekula). Danas vrlo detaljno poznajemo brojne proteine sinaptičkih mjehurića i sinaptičkih membrana i spoznali smo da je sinaptička neurotransmisija zapravo posebno modificiran (i nešto složeniji) oblik egzocitoze kakvom se koriste i sve druge stanice u tijelu. No osobito je važno da smo otkrili kako se velik broj važnih neurotransmitera nakon egzocitoze iz sinaptičke pukotine odstranjuje mehanizmom ponovnog unošenja (engl. *re-uptake*) u presinaptički akson, što obavljaju specifični transmembranski transportni proteini. Taj mehanizam posebice služi za inaktivaciju aminokiselinskih neurotransmitera (glutamat, GABA) te monoamina (noradrenalin, dopamin, serotonin). Brojni terapijski vrlo važni lijekovi, primjerice antidepresivi, zapravo su moćni inhibitori ponovnog unošenja noradrenalina i serotonina

iz sinaptičke pukotine u presinaptički završetak. Primjerice, antidepresiv *Prozac* (fluoksetin) selektivni je inhibitor ponovnog unošenja neurotransmitera serotonina.

Napokon, opisani silni napredak molekularno-biološke analize neurotransmitera, receptora i sinaptičkih proteina te membrana omogućio je da prvi put uspješno analiziramo plastičnost sinaptičkih interakcija, tj. strukturne i funkcionalne promjene sinapsi u definiranim neuronskim krugovima, do kojih dolazi u procesu učenja i pamćenja. Time je prvi put jasno pokazano da iskustvo i učenje mogu mijenjati „snagu” i učinkovitost sinapsi, a sukladno tome (vidi prethodne ulomke) i ekspresiju gena u neuronima. Slikovito govoreći, počinjemo upoznavati molekularne i stanične mehanizme posredovanjem kojih riječi i misli mogu mijenjati finu građu i način funkcioniranja mozga.

Prioritetni ciljevi i perspektive za buduća genetička i molekularno-biološka istraživanja neuronske signalizacije i integracije signalnih putova u mozgu

U posljednja četiri desetljeća ostvaren je golem napredak u „redukcionističkoj” analizi neuronske signalizacije i sinaptičke plastičnosti. Pozornost istraživača postupno se premješta s ionskih kanala i receptora na unutarstaničnu signalizaciju. Time započinjemo proučavanje mnogo složenijih interakcija različitih unutarstaničnih proteina i brojnih unutarstaničnih signalnih putova, pri čemu funkcija manje ovisi o svojstvima samih molekula, a mnogo više o koordinaciji cijeloga niza molekularnih zbivanja. Štoviše, većinu unutarstaničnih signalnih molekula čine vrlo složeni multimolekularni „strojevi” (tzv. „makromolekularna nanotehnologija” stanica i tkiva) koji traže novu razinu analize i razvitak novih, bioinformatičkih pristupa. Pa ipak, na temelju dosadašnjega razvitka, razborito je pretpostaviti da će većina tih pitanja biti riješena u doglednoj budućnosti i da će „romantična faza” istraživanja neuronske signalizacije, sinaptičkoga prijenosa i sinaptičke plastičnosti biti uskoro i uspješno završena (Albright i sur., 2000.a).

Pravi izazov za redukcionistički pristup u 21. stoljeću bit će na ovim područjima: 1. u primjeni na analizu bolesti i poremećaja živčanoga sustava („molekularnoj neuropatologiji”) i 2. u sposobnosti redukcionističkoga pristupa da pridonese analizi moždanih sustava važnih za ljudske kognitivne sposobnosti.

Tijekom *Desetljeća mozga* ostvaren je velik napredak u analizi gena uključenih u patogenezu neuroloških bolesti i poremećaja, posebice kad je riječ o monogenim bolestima.

ma (odnosno bolestima uzrokovanih poremećajem jednog gena). Zapravo, taj je napredak toliko uočljiv i dramatičan da se s pravom može očekivati temeljita reorganizacija neurologije već u ovom desetljeću (Cowan i sur., 2000.; Pedley, 1999.). Istodobno se mora priznati da je napredak u razumijevanju patogeneze složenih poligenских bolesti (tipičnih za psihijatriju) bio bitno sporiji (Albright i sur., 2000.a,b; Cowan i sur., 2002.; Cuthbert, 2002.; Halligan i David, 2001.; Phillips i Belknap, 2002.).

Ubrzan napredak u proučavanju monogenских bolesti osjetio se jasno već na početku Desetljeća mozga – primjerice, kloniran je gen ključan za Duchenneovu mišićnu distrofiju i pokazano da taj gen kodira protein distrofin koji je homologan važnim citoskeletnim proteinima alfa-aktininu i spektrinu (Hoffman i Kunkel, 1989.). Potom je, 1993. godine, izoliran gen ključan za patologiju Huntingtonove bolesti i pokazalo se da taj gen (poput prethodno otkrivenoga gena bitnoga za mentalnu retardaciju tipa fragilni X) ima niz prekobrojnih CAG kodona. Time je otkrivena cijela nova skupina neuroloških bolesti (tzv. „*trinucleotide repeat diseases*” - bolesti s ponavljanim nizom trinukleotida), koje danas čine najveću skupinu dominantno nasljednih neuroloških bolesti (Paulson i Fischbeck, 1996.; Reddy i Housman, 1997.). Naravno, samim otkrićem mutiranoga gena nije riješen problem definiranja molekularne podloge bolesti, no moderni pristupi (npr. proteomika) sve uspješnije omogućuju analizu ključnih patogenetskih zbivanja na celularnoj razini.

Kad je riječ o monogenским bolestima, vjerojatno je najsajjniji uspjeh *Desetljeća mozga* bilo otkriće zajedničkoga tipa patogeneze nasljednih miotonija, periodičke paralize i nekih oblika epilepsije. Naime, pokazano je da su sve te bolesti posljedica poremećaja nekoga specifičnog ionskog kanala – dakle, definirana je još jedna nova skupina neuroloških bolesti, tzv. kanalopatije (engl. *channelopathies*) ili poremećaji funkcije ionskoga kanala (Ptacek, 1997.; Cowan et al, 2000.).

Iako su istraživanja patogeneze drugih (složenijih) neurodegenerativnih bolesti i poremećaja bila osjetno sporija i manje uspješna, znatan napredak postignut je barem u nekim slučajevima – primjerice, u analizi celularne patogeneze i molekularne genetike Alzheimerove bolesti. Štoviše, molekularno-genetička analiza Alzheimerove bolesti pružila nam je prvi primjer gena (APO E gen) koji je u stanju modificirati težinu degenerativne bolesti – nazočnost nekih alela toga gena može ubrzati pojavu bolesti i pridati joj teže manifestacije (Albright i sur., 2000.a). Osim toga,

kako-tako uspješna analiza neurodegenerativnih bolesti barem je jasno upozorila na složenost problema koje treba očekivati u analizi kompleksnih poligenских poremećaja u psihijatriji (npr. shizofrenije, depresije).

Teška srca valja priznati da je bitan napredak izostao u istraživanju psihijatrijskih bolesti, a za tu razočaravajuću neuspješnost postoje dva temeljna razloga. Prvo, psihijatrijske bolesti, kao što su shizofrenija, depresija, bipolarni poremećaj, stanja tjeskobe i sl., primjer su najsloženijih poligenских poremećaja – stoga nije neočekivano da je napredak najsporiji u analizi najtežih problema. Drugo, neurologija je već bila uspješno lokalizirala područja mozga važna za patogenezu glavnih neuroloških bolesti i poremećaja, prije no što je došlo do ubrzana razvitka molekularne biologije i genetike. Nasuprot tome, neuroanatomska podloga goleme većine psihijatrijskih poremećaja još je uvijek praktički nepoznata – jedna od ključnih pouka *Desetljeća mozga* jest da moramo sustavno i žurno raditi na uspostavi pouzdane neuropatologije mentalnih poremećaja.

Napokon, treba kazati da izostanak uspjeha u analizi poligenских psihijatrijskih poremećaja najjasnije upućuje na globalno ograničenje redukcionističkog pristupa – složenost normalnih mentalnih funkcija, pa tako i njihovih poremećaja, daleko nadmašuje razinu individualnih neurona i uključuje velike sustave i mreže neurona, za čiju analizu nije dovoljna puka primjena molekularno-bioloških i genetičkih metoda, koliko god one inače bile moćne.

NAPREDAK NA PODRUČJU RAZVOJNE NEUROBIOLOGIJE

Glavni cilj razvojne biologije u *Desetljeću mozga* bio je analiza staničnih i molekularnih mehanizama koji neuronima omogućuju uspostavu preciznih, odabirnih veza s njihovim sinaptičkim partnerima, jer se na toj preciznoj i odabirnoj izgradnji golemoga broja različitih neuronskih krugova i sustava temelji normalno funkcioniranje odrasloga mozga. Istraživački naponi bili su usmjereni na analizu sekvencijalnog odvijanja četiriju ključnih razvojnih procesa:

1. Specifikaciju različitih vrsta neurona
2. Usmjeren rast aksona prema „ispravnim” ciljnim područjima
3. Odabir odgovarajućih postsinaptičkih partnera na tim ciljnim područjima

4. Završno „popravljanje i brušenje” uspostavljenih neuronskih veza, praćeno eliminacijom nekih neurona te prekobrojnih aksonskih ogranaka i sinapsi.

Ostvarenje tih ciljeva, poglavito potkraj *Desetljeća mozga*, doživjelo je neslućen napredak, pa se razvojna neurobiologija u okviru neuroznanosti zapravo razvila u jedno od najpropulzivnijih i ključnih područja (Albright i sur., 2000.a; Cowan i sur., 2000.; Gilbert i Sarkar, 2000.; Jessell i Sanes, 2000.; Schoenwolf, 2001.). Ipak, treba priznati da oštar jaz još uvijek razdvaja studije neuronskih krugova na razvojnoj i funkcionalnoj razini. Sasvim je razvidno da tijesno povezivanje razvojne neurobiologije sa „sistemski-orijentiranim” pristupima analizi funkcija neuronskih krugova tek predstoji, a ključnu ulogu u tome mogle bi imati najnovije metode manipularanja ekspresijom gena u neuronima tijekom razvitka (Albright i sur., 2000.a, Gray, 2001.; Hochgeschwender i Brennan, 1999.; Lockhart i Barlow, 2001.; Morley i Montgomery, 2001.).

Stvaranje raznovrsnih vrsta neurona primjer je općenitijega problema: kako se specificira budući fenotip embrionalnih stanica? Danas je jasno da je specifikacija neuronskoga fenotipa rezultat interakcije dviju glavnih skupina razvojnih čimbenika. Prvu skupinu čine signalne molekule na staničnoj površini ili pak molekule izlućene u izvanstanični matriks/prostor; sintezu tih molekula uglavnom obavljaju precizno lokalizirane skupine embrionalnih i fetalnih stanica koje djeluju poput „ustrojnih središta” (engl. *organizing centers*). Te molekule mogu aktivirati ili inhibirati specifične signalne kaskade (ćak i specifićne gene) u ciljnim stanicama i tako utjecati na daljnji tijek njihove diferencijacije. One osobito djeluju na ekspresiju tzv. izvršnih (efektornih) gena, tj. gena koji određuju kasnija funkcionalna svojstva zrelih neurona, pa time i njihov konaćni identitet. Stoga je ključna zadaća u istraživanju specifikacije neuronskoga fenotipa detaljna analiza signalnih putova kojima izvanstanićne signalne molekule (tzv. induktivni faktori) mijenjaju ekspresiju i funkciju gena i ostalih molekula u ciljnim neuronima. Na tom području doista je ostvaren velik napredak, pri ćemu je otkriveno da neuroni pokreću induktivne mehanizme koji su u pravilu već „modificirani” mehanizmi u razvitku drugih tkiva i organa. Pokazalo se da djelovanje jednoga induktivnog faktora može dovesti do nastanka niza razlićitih vrsta neurona, što jasno navodi na zaključak da specifikacija neuronskoga fenotipa ovisi o specifićnom profilu ekspresije gena u ciljnoj stanici. Drugim rijećima, ključnu ulogu u

specifikaciji različitih vrsta neurona ima selektivna ekspresija različitih ciljnih gena u staničnim lozama koje imaju različitu razvojnu povijest, pa zato na različit način reaguju na isti induktivni faktor. Stoga je razumljivo da su u ovim istraživanjima transkripcijski faktori jedna od najzanimljivijih skupina unutarstaničnih signalnih molekula. Celularno-specifični obrasci ekspresije transkripcijskih faktora predstavljaju primarni mehanizam stvaranja različitih tipova neurona. Napokon, ta su istraživanja jasno pokazala veliku i za mnoge dotad posve neočekivanu evolucijsku konzerviranost transkripcijskih faktora i razvojnih programa, ne samo u svih kralježnjaka nego u gotovo svih višestaničnih organizama.

Napredak na ovom području bio je tako golem da je problem definiranja mehanizama specifikacije staničnoga fenotipa danas uglavnom sveden na problem praćenja signalnoga puta koji povezuje rani induktivni signal s profilom ekspresije transkripcijskoga faktora u specifičnoj vrsti postmitotičkih neurona.

Sljedeći važni napredak ostvaren je u analizi smrti stanica kao normalnoga razvojnog procesa te u detaljnoj razradbi *hipoteze neurotrofičkih faktora*, prema kojoj preživljavanje neurona ovisi o dostupnosti posebnih molekula (trofičkih faktora) koje u ograničenoj količini sintetiziraju stanice u okolini nezreloga neurona – često njegove ciljne stanice, tj. njegovi budući sinaptički partneri. Otkriven je i detaljno analiziran velik broj neurotrofičkih faktora (npr. NGF, neurotrofini, TGF-beta obitelj proteina, interleukin-6 i srodni citokini, FGF i hedgehog-proteini). Dok se prije vjerovalo da neurotrofički faktori pomažu preživljavanju neurona tako što potiču stanični metabolizam, ključna spoznaja *Desetljeća mozga* bila je da je upravo suprotno – ti faktori zapravo uglavnom djeluju tako da inhibiraju latentni program „staničnoga samoubojstva”, tj. *apoptoze*. Dakle, otkriven je temeljni biokemijski put koji regulira preživljavanje stanica i služi kao unutarstanični cilj za djelovanje neurotrofičkih faktora. Poznavanje toga temeljnog puta „stanične smrti ili preživljenja” ima golemo praktičko značenje: danas se intenzivno traga za farmakološkim strategijama inhibicije *kaspaze* (jednoga od ključnih enzima toga biokemijskog puta), kojima bi se spriječilo apoptotsko umiranje neurona u mnogim neurodegenerativnim bolestima i poremećajima.

U velikoj mjeri uspješno su istraženi i stanični i molekularni mehanizmi rasta i vođenja aksona te odabirne uspostave neuronskih veza. Brojni signali iz okoline koji upravljaju kretanjem i reakcijama aksonskoga čunjića ra-

sta najprije su prepoznati kao faktori koji djeluju na dva temeljna načina: 1. kao difuzibilni faktori izlučeni u izvanstanični prostor i služe za „signalizaciju na daljinu” te 2. kao faktori pričvršćeni za staničnu površinu ili za izvanstanični matriks, koji služe za kontaktno vođenje aksona. Otkriveno je i da obje vrste faktora djeluju ili kao molekule privlačenja (atrakcije) i lokalni čimbenici koji omogućuju i/ili potiču rast aksona ili pak kao molekule odbijanja (repulzije) koje inhibiraju rast aksona. Napokon, posljednjih godina u velikoj je mjeri razjašnjena i molekularna podloga tih zbivanja. Djelovanje jedne skupine molekula za regulaciju rasta i vođenja aksona ne ovisi o istodobnoj dostupnosti kalcijevih iona, i to su molekule iz skupine proteina s Ig domenom (glavni primjer je NCAM, tj. neuralna molekula stanične homofilne adhezije – engl. *Neural Cell Adhesion Molecule*). Djelovanje drugih takvih molekula ovisi o dostupnosti kalcijevih iona, a tipični predstavnici te skupine jesu kadherini. Treću skupinu čine integrini, koji su uključeni u interakcije stanica s glikoproteinima izvanstaničnoga matriksa; pritom su kolageni, fibronektini i laminini identificirani kao ključne adhezivne glikoproteinske komponente izvanstaničnoga matriksa. Ukratko, jasno je pokazano da tri glavne klase proteina u membranama neurona (proteini s Ig domenom, kadherini i integrini) predstavljaju glavne sustave stanične adhezije koji neuronima omogućuju rast aksona i odabirno prepoznavanje između različitih skupina neurona. Napokon, otkrivene su četiri glavne skupine proteina (uključujući i njihove receptore) koji su izravno uključeni u regulaciju čunjića rasta, tj. vođenje rastućih aksona prema postsinaptičkom cilju; te su skupine proteina su netrini, efrini, semaforini i slit-proteini.

S druge strane, poznavanje sljedećega ključnog razvojnog procesa (točno prepoznavanje ciljnih stanica i uspostavu prvih funkcionalnih veza) još je uvijek predmet intenzivnih istraživanja. Iako je jasno da su za uspostavu i organizaciju „zrelih” neuronskih krugova bitni i genetski unaprijed determinirani procesi i „fino brušenje i popravljanje” veza uzrokovano funkcionalnom aktivnošću prvotno uspostavljenih krugova, relativni doprinos i značaj tih dvaju skupova faktora još je uvijek slabo poznat. Štoviše, čini se da su uloga i značenje tih dviju vrsta procesa različiti u različitim neuronskim krugovima, pri čemu se neke neuronske veze velikim dijelom uspostavljaju već na temelju genetičkih instrukcija, dok oblikovanje drugih neuronskih sustava bitno ovisi o funkcionalnoj aktivnosti i „formativnom” utjecaju okoline (tj. osjetilnih i drugih informacija koje u mozak dolaze iz okolnog svijeta). Ovo

potonje čini se osobito važnim za razvitak neuronskih krugova moždane kore koji su uključeni u obradbu kognitivnih informacija i razvitak tipično ljudskih kognitivnih sposobnosti kao što su govor i mišljenje. Stoga je jedna od ključnih zadaća tekućih istraživanja rigorozna analiza odnosa neuronske aktivnosti, ekspresije neuronskih gena i uspostave sinaptičkih veza između neurona.

Dakle, na području razvojne neurobiologije napredak u *Desetljeću mozga* bio je doista golem i uvjerljiv, no treba istaknuti nekoliko ključnih problema koji još uvijek nisu riješeni:

1. Istraživanja molekularnih mehanizama determinacije neuronskoga fenotipa s jedne strane, te istraživanja mehanizama rasta i vođenja aksona, s druge strane, odvijala su se velikim dijelom nepovezano, kao dijelovi dviju zasebnih disciplina. Stoga je prikupljeno mnogo novih podataka, ali još uvijek nedostaje cjelovito tumačenje načina na koji regulirana ekspresija gena koji kodiraju molekule ključne za vođenje aksona i sinaptogenezu ovisi o mehanizmima determinacije neuronskoga fenotipa i funkcionalnoj aktivnosti tek uspostavljenih neuronskih krugova i sustava.
2. Još uvijek nije točno poznat odnos između ekspresije transkripcijskih faktora i determinacije konačnih obilježja fenotipa neurona – npr. sinteze specifičnog neurotransmitera. Tek trebamo otkriti „opća pravila” kojima se specifična transkripcija gena u određenoj vrsti neurona uzročno povezuje s njegovim specijaliziranim sinaptičkim signalnim funkcijama i selektivnom povezanošću s drugim neuronima.
3. Zasad nije posve jasno kako opsežna znanja o razvitku neuronskih krugova možemo učinkovito iskoristiti u istraživanju funkcioniranja zrelih neuronskih krugova (tj. funkcioniranju odrasloga mozga).

S druge strane, razborito je očekivati da će otkrića na području razvojne neurobiologije (a posebice ona u specifikaciji neuronskoga fenotipa i rasta i vođenju aksona) moćno i uspješno utjecati na barem dva klinički i javnozdravstveno važna područja: 1. istraživanje i liječenje neurodegenerativnih bolesti i 2. istraživanje i liječenje traumatskih ozljeda živčanoga sustava. Što se tiče prve skupine bolesti, nove spoznaje o neuralnim matičnim stanicama i neurogenezi u odraslom mozgu mogle bi uskoro dovesti do razvitka uspješnih metoda unosa definiranih stanica preteča (npr. dopaminskih neurona u slučaju Parkinsonove bolesti) u mozak pogođen neurodegenerativnim procesom. Drugim riječima, praktični cilj današnje neuroznanosti

jest razvitak terapijskih postupaka nadomještanja stanica (tzv. restorativna neurokirurgija) u pacijenata pogođenih neurodegenerativnim bolestima. Što se tiče posljedica traume živčanoga sustava (npr. paralize nakon presijecanja kralježnične moždine), nove spoznaje o čimbenicima koji inhibiraju ili potiču rast aksona i sinaptogenezu već se aktivno rabe u eksperimentalnim modelima neuralne regeneracije i razborito je očekivati da bi uskoro moglo doći i do prvih modela kliničke primjene.

Napokon, na pomolu su i posve novi pristupi u proučavanju veze između razvitka mozga i normalnoga funkcioniranja neuralnih krugova i sustava u odraslom mozgu. S obzirom na postojanje brojnih novih podataka o specifičnoj ekspresiji gena u definiranim vrstama neurona te dostupnost brojnih uspješnih eksperimentalnih modela s genetski promijenjenim miševima i ubrzan razvitak genetskog inženjeringa, prvi put se mogu modificirati funkcije precizno određenih tipova neurona u odrasle eksperimentalne životinje i potom istraživati funkcionalne posljedice takvih, specifično promijenjenih neuronskih krugova (Picciotto, 1999.). Ključni problem u takvom pristupu je činjenica da su mnogi geni samo privremeno ekspimirani tijekom razvitka mozga, pa se ne može izravno pratiti odnos između uloge gena u determinaciji neuronskoga fenotipa i uloge gena u tim istim neuronima u odraslom mozgu. No taj se problem vjerojatno može riješiti primjenom genetički utemeljenih metoda za praćenje staničnih loza, koje se danas već počinju uspješno primjenjivati i na ovom području. Danas je rutinska primjena takvih modernih genetičkih metoda moguća jedino na miševima, no valja očekivati da će se ta metodologija s vremenom uspješno primjenjivati i u pokusima na majmunima.

NAPREDAK NA PODRUČJU SISTEMSKE NEUROZNAOSTI: OD NEURONA DO PERCEPCIJE

Izraz „sistemska neuroznanost” rabimo kao skupni naziv za sve oblike proučavanja velikih skupina neurona koji su preciznim vezama i signalnim mehanizmima povezani u jasno definirane funkcionalne sustave (npr. vidni sustav, slušni sustav, sustav za pamćenje, govor itd.). Sistemska neuroznanost poglavito je usmjerena na točno definiranje neuralnih struktura i procesa koji su bitni za stupnjevitu i hijerarhijsku obradbu specifičnih informacija. Pritom tragamo za odgovorom na sljedeća pitanja:

kako se informacija kodira (osjet), kako se tumači i zadržava značenje (opažanje), kako se pohranjuje ili modificira (učenje i pamćenje), kako se rabi za predviđanje budućih stanja okoline i posljedica individualnih akcija (donošenje odluka/emocije), kako se rabi u upravljanju ponašanjem (motorička kontrola) i kako se rabi za komunikaciju s drugim jedinkama iste vrste (jezik). Napredak u razumijevanju svih tih procesa bio je znatan u cijelom 20. stoljeću, no osobito je izražen tijekom *Desetljeća mozga*. Takav ubrzani razvitak sistemske neuroznanosti može se znatnim dijelom pripisati bitnim tehnološkim i teorijskim inovacijama u pet ključnih disciplina koje su se postupno „stopile” u koherentan interdisciplinarni pothvat:

1. Neuropsihologija (uspješno lokaliziranje biološke podloge različitih mentalnih funkcija)
2. Neuroanatomija (uspješno identificiranje neuronskih veza, putova i postaja za hijerarhijsku obradbu neuralnih informacija; uspješno povezivanje razlika u morfologiji neurona s razlikama u njihovoj funkciji)
3. Neurofiziologija (uspješno povezivanje neuralnih signala sa specifičnim funkcionalnim događajima – npr. pojavom osjetilnoga podražaja – i time otkriće neuralne reprezentacije vanjskoga svijeta na staničnoj razini)
4. Psihofizika (objektivno proučavanje specifičnih oblika ponašanja uz primjenu kvantitativnih metoda, tj. razvitak sustavne znanstvene metodologije za analizu odnosa između ponašanja i unutarnjih stanja organizma; identifikacija različitih strategija obradbe informacija u osjetnim, opažajnim i motoričkim moždanim sustavima)
5. Računarstvo i informatička tehnologija (matematički i inženjerski pristup analizi i modeliranju mehanizama obradbe neuralnih informacija).

Moćnost i uspješnost ovakva kombiniranoga pristupa na sistemskoj razini iskazala se osobito u analizi vidnoga sustava (Albright i sur., 2000.a; Hubel i Wiesel, 1998.; Katz i Shatz, 1996.; Milner i Goodale, 1995.), sustava pozornosti (Colby i Goldberg, 1999.; Mesulam, 1999.; Posner i Gilbert, 1999.; Posner i Rothbart, 1998.) te moždanih struktura i sustava bitnih za procese učenja i pamćenja (Han i Stevens, 1999.; Mayford i Kandel, 1999.; Milner i sur., 1998.; Silva i sur., 1998.; Squire i Kandel, 1999.). Primjerice, istraživanja vidnoga sustava već su odavno pokazala da tijekom razvitka postoje kritična razdoblja, tj. razdoblja razvitka mozga koja se poklapaju sa specifičnim razdobljima razvitka vidne percepcije, a ključno im je obilježje postojanje izrazite neuralne i funkcionalne plastič-

nosti. No tek je nedavno jasno pokazano da plastičnost vidnoga sustava (kao i svih drugih neuralnih sustava) nije ograničena samo na kritična razdoblja tijekom ranog razvitka nego moždana plastičnost (u odgovoru na iskustvo, traumu, starenje, itd.) postoji cijeloga života (Buonomano i Merzenich, 1998.; Karni i Bertini, 1997.).

Istraživanja na području sistemske neuroznanosti osobit su zamah dobila razvitkom tzv. „neuroimaging” metoda, tj. metoda za in vivo analizu građe i funkcije mozga (npr. pozitronska emisijska tomografija – PET, funkcionalna magnetska rezonancija – fMRI, magnetoencefalografija – MEG, transkranijalna magnetna stimulacija – TMS, itd.) (Posner i Raichle, 1998.; Raichle, 1998.; Rosen i sur., 1998.). U ovom kratkom pregledu nemoguće je čak i u glavnim crtama prikazati napredak na svim glavnim područjima sistemske neuroznanosti. No taj napredak možda najbolje ilustrira činjenica da se sistemska neuroznanost prvi put osjeća sposobnom da se uhvati ukoštac s najvećim (i dosad za znanost praktički nedodirljivim) problemom – pitanjem svijesti, volje i voljne kontrole ponašanja.

PROBLEM SVIJESTI - IZAZOV ZA STOLJEĆE UMA

Problem svijesti vjerojatno je najveći problem i izazov ne samo za neuroznanost nego i za cijelu biologiju. Većina bi se istraživača danas složila da je za rješavanje toga problema u najmanju ruku potreban temeljit uvid u dva ključna pitanja: 1. problem svjesnosti opažanja osjetilima dostupnoga svijeta oko nas i 2. problem slobodne volje, tj. voljne kontrole misli i osjećaja. Neuroznanost se danas sustavno hvata ukoštac s oba problema, ograničavajući pritom napore na nekoliko točno određenih područja istraživanja za koja se smatra da omogućuju plodan i praktičan pristup problemu svijesti. Kad je riječ o svjesnosti opažanja, istraživanja su usmjerena prema analizi dviju komponenti te svjesnosti: 1. usmjeravanje pozornosti na osjetilne signale u prisutnosti osjetilnoga podražaja i 2. usmjeravanje pozornosti na osjetilne signale u odsutnosti stvarnoga podražaja (tj. na imaginaciju, u smislu zamišljanja osjetilnih slika). Kad je riječ o problemu volje, istraživanja se kreću prema samoregulaciji misli, osjećaja i postupaka. Pritom se nastoji i eksplicitno povezati redukcionistički i sistemski pristup, tj. analizirati problem na svim dostupnim razinama – od razine gena do razine ponašanja.

Rigoroznu analizu na području sistemske neuroznanosti omogućila je tek uspješna primjena „neuroimaging” metoda tijekom *Desetljeća mozga*, jer se prvi put mogla isto-

dobno analizirati i aktivnost velikih sustava neurona i ponašanje ispitanika dok rješavaju zadatke vezane uz svjesno opažanje, usmjeravanje pozornosti i voljnu kontrolu misli i osjećaja (Posner i Raichle, 1998.; Raichle, 1998.; Rosen i sur., 1998.). Te su studije jasno pokazale da su funkcije svijesti praćene aktivacijom nekoliko mreža neuronskih sustava, koje su raspoređene u raznim dijelovima mozga. U najbolje proučenim modelima (npr. u eksperimentalnim studijama vidnog sustava majmuna) pokazano je da se može uspješno povezati neuralna aktivnost na staničnoj razini s aktivnosti velikih mreža neurona koje su smještene u onim dijelovima mozga čiju specifičnu aktivaciju pri istim funkcionalnim zadacima opažamo *in vivo* u mozgu ljudskih ispitanika uz primjenu PET i fMRI metoda (Raichle, 1998.). Riječ je o vrlo važnim nalazima, jer oni pokazuju da se već danas dostupnim metodama i tehnikama mogu na staničnoj razini analizirati barem neki specifični oblici svijesti. Primjerice, eksperimenti na majmunima jasno su pokazali na celularnoj razini da je aktivnost neurona tjemene moždane kore korelirana s usmjeravanjem pozornosti na lokaciju vidnog objekta. Metodama PET i fMRI pokazano je u ljudskih ispitanika da funkcije pozornosti obuhvaćaju mrežu specifičnih moždanih struktura kao što su frontalno polje za vid, gornji kolikuli i stražnji dio tjemena reznja te da su sve te strukture istodobno uključene u kontrolu očnih pokreta (Corbetta, 1998.). Nadalje, pokazalo se da je važno razlikovati usmjerenu (fokalnu) pozornost (koja nam omogućuje opisivanje pojedinosti prizora) i globalnu (ambijentalnu) pozornost (tj. opću svijest o trenutačnoj okolini). Naime, oba oblika pozornosti jesu oblici svijesti, ali se prema dostupnim nalazima temelje na različitim neurobiološkim mehanizmima – dok globalna pozornost ovisi poglavito o parijeto-okcipitalnim područjima mozga, usmjerena pozornost vezana je za područja čeonoga reznja, koja su također uključena u voljno nadziranje postupaka.

Zapravo, dosadašnja istraživanja sugeriraju da u mozgu, po svemu sudeći postoji tek manji broj specifičnih neuronskih mreža koje služe funkcijama pozornosti; štoviše, te neuronske mreže mogu se razlikovati na temelju staničnih, pa čak i molekularnih, svojstava (Albright i sur., 2000.a). Pritom vrijedi posebno istaknuti detaljne studije učinaka promjene pozornosti na aktivnost neurona primarne vidne moždane kore (Posner i Gilbert, 1999.). Naime, o primarnoj vidnoj kori i majmuna i čovjeka već sada posjedujemo toliko opsežno i detaljno poznavanje i strukture i funkcije da nam ta istraživanja omogućuju prvi

jasan uvid u stanične i molekularne promjene do kojih dolazi pri specifičnoj kognitivnoj funkciji ključnoj za svijest – usmjeravanju pozornosti.

Funkcionalne in vivo studije u ljudskih ispitanika također su pokazale da je stvaranje mentalnih slika složena zadaća koja obuhvaća brojne mentalne operacije i aktivaciju brojnih moždanih područja (Kosslyn, 1994.). Te su studije jasno pokazale da se većina vidnih kortikalnih polja koja su aktivna pri prepoznavanju vidnoga podražaja i usmjeravanju vidne pozornosti aktivira i kad ispitanik samo zamišlja vidni podražaj. Očigledno, isti neuralni sustavi rabe se i za vidnu imaginaciju i za vidno opažanje realnih objekata, odnosno za usmjeravanje pozornosti na stvarno viđene i na samo u duhu zamišljene predmete.

Napokon, funkcionalne in vivo studije u normalnih ispitanika i u neuroloških i psihijatrijskih pacijenata jasno pokazuju da su određena područja čeonoga režnja ključna za voljno upravljanje spoznajnim funkcijama i emocijama. Pritom osobito istaknutu ulogu ima prednji dio cingularnoga girusa (tzv. “prednji sustav pozornosti”) koji djeluje združeno s nekim dijelovima bazalnih ganglija i s dorzolateralnom čeonom moždanom korom (Carter i sur., 1999.). Štoviše, čini se da je dorzalni dio prednjega cingularnog girusa uključen u kontrolu kognitivnih funkcija, dok je ventralni dio uključen u kontrolu emocija (Drevets i Raichle, 1998.).

STOLJEĆE UMA: ČEMU SE NADATI?

U 20. stoljeću, a poglavito u *Desetljeću mozga*, zbivanja u neuroznanosti bila su obilježena brzim i dramatičnim napretkom u razumijevanju neuronske i sinaptičke signalizacije. Danas možemo izravno analizirati građu i funkcije ionskih kanala, receptora, „makromolekularnu nanotehnologiju” unutarstaničnih signalnih kaskada i raznovrsna zbivanja vezana uz prijenos poruke kroz sinapsu. Upoznali smo i temeljne stanične i molekularne mehanizme učenja i pamćenja; naučili smo da su mehanizmi razvojne i odrasle plastičnosti mozga vrlo slični te da je strukturna i funkcionalna plastičnost bitno obilježje funkcioniranja mozga cijeloga života. Glavne stanične procese i molekularne mehanizme razvitka živčanoga sustava još potpuno ne poznajemo, ali je i tu razvitak bio brži od očekivanoga i već je širom otvorio vrata za moguću kliničku primjenu – barem kad je riječ o neurodegenerativnim bolestima i traumama živčanog sustava. Upravo traje transformacija klasične neurologije u molekularno utemeljenu

neurologiju, koja napokon postaje sposobna sustavno otkrivati uzroke i patogenezu brojnih neuroloških bolesti i poremećaja, a za barem neke od njih već razvija i uspješne terapijske postupke. Razborito je očekivati da će slična preobrazba s određenim kašnjenjem, ali pouzdano, zahvatiti i psihijatriju. Isto je tako razborito očekivati da će se molekularna biologija u idućem razdoblju bolje integrirati s kognitivnom neuroznanosti – a bit će zacijelo i mnogo učinkovitija, čak i ako sudimo samo na temelju sadašnjega tempa i trendova tehnološkoga razvitka.

Dosadašnja integracija kognitivne psihologije i biomedicinski usmjerene neuroznanosti već je omogućila posve nov pristup klasičnim problemima analize mentalnih funkcija. Prvi put je stvorena podloga za racionalnu znanstvenu analizu najviših spoznajnih funkcija – mišljenja, pamćenja, govora, pozornosti, svijesti. Velika je stvar već i to što smo spoznali kako svijest ima niz zajedničkih obilježja s drugih kognitivnim funkcijama i da se (kao i te druge funkcije) može razložiti na komponente (npr. na pozornost, imaginaciju, volju) koje počivaju na specifičnim neurobiološkim mehanizmima.

S druge strane, upravo taj napredak još jasnije, a i bolnije, upućuje na razmjere našega sadašnjeg neznanja i na veličinu i težinu izazova svijesti. Naime, neuroznanost ne može izbjeći suočavanje s drugim (a za svaku pojedinačnu osobu zapravo prvim!) licem svijesti – njezinom subjektivnom naravi. Ta jednostavna činjenica – da je svjesno iskustvo jedinstveno i neponovljivo osobno i posve subjektivno – mnoge navodi na važno pitanje: hoće li znanost ikada uspjeti otkriti objektivna obilježja svake svijesti – i je li to uopće moguće? (Searle, 1998.). Doista, moguće je da postoje barem neka svojstva svijesti koja neuroznanost jednostavno neće moći istražiti – barem ne danas dostupnim metodama i pristupima. Optimisti vjeruju da će se s vremenom sva bitna obilježja svijesti i voljne kontrole uspjeti objasniti na svim razinama analize – od razine gena do razine individualnoga ponašanja. Drugi pak nisu osobito uvjereni da neuroznanost može izgraditi takvu teoriju svijesti kakva bi imala snagu jednaku onoj koju današnja teorijska genetika i genomika imaju u svakoj znanstvenoj analizi životnih pojava. Kako je teško i nezahvalno biti prorok ne samo u svojoj zemlji nego još više na svojem znanstvenom području, ovaj pregled zgodno je završiti lukavim manevrom koji su već iskoristili i mnogo ugledniji znanstvenici (Albright i sur., 2000.a): neka čitaoći u dalekoj 2101. godini sami zaključite je li ovo naše 21. stoljeće zaista bilo stoljeće uma ili tek još jedno stoljeće neispunjenih nada.

BILJEŠKE:

- 1 Ovdje navodimo odabrane radove te vrste, kao uvod i naputak za daljnje pretraživanje literature (vidi sljedeće reference: Albright i sur., 2000a,b; Altman i Klein, 2002.; Amin, 2002.; Brain & Language Special Issue, 2000.; Broder i Venter, 2000.; Cotman i Berchtold, 2002.; Cowan i sur., 2000., 2002.; Cuthbert, 2002.; Daley, 2002.; Debouck i Metcal, 2000.; De Geus, 2002.; Dumas i Sapolsky, 2001.; Ferea i Brown, 1999.; Friston, 2002.; Gerlai, 2002.; Gray, 2001.; Gilbert i Sarkar, 2000.; Grossberg, 2000.; Halligan i David, 2001.; Hochgeschwender i Brennan, 1999.; Husi i Grant, 2001.; Jacobs i Cherry, 2001.; Jan i Stevens, 2000.; Jessell i Sanes, 2000.; Lederhendler i Schulkin, 2000.; Lockhart i Barlow, 2001.; Matthiessen, 2002.; McCollum, 2000.; McLeod i Evans, 2001.; Meltzer, 2001.; Menon, 2001.; Moreno, 2003.; Morley i Montgomery, 2001.; Ohlstein i sur., 2000.; Park i Gutchess, 2002.; Pedley, 1999.; Phillips i Belknap, 2002.; Quartz, 1999.; Rose, 2002.; Ross i Bluml, 2001.; Rossi i Cattaneo, 2002.; Schoenwolf, 2001.; Slagboom i Meulenbelt, 2002.; Sokoloff, 2000.; Swanson, 2000.; Taub i sur., 2002.; Toga, 2002.; Vanderwolf, 1998.; Van Essen, 2002.; Van Horn i Gazzaniga, 2002.; Vink i Boomsma, 2002.; Washbourne i McAllister, 2002.), a ujedno ističemo da će s početkom trećeg *Tjedna mozga* u Hrvatskoj (15. – 21. ožujka 2004.) na web stranicama *Hrvatskog instituta za istraživanje mozga* (www.hiim.hr) pod istim naslovom (*Iz Desetljeća mozga u Stoljeće uma*) biti javno dostupan mnogo opsežniji i tematski razvrstan pregled relevantne literature, uz dodatne informacije.
- 2 Pritom vrijedi istaknuti da su postojanje sinapsi izravno i nepobitno dokazali u svojim elektronsko-mikroskopskim studijama Sanford Palay i Georg Palade tek sredinom 20. stoljeća!

- Albright, T. D., Jessell, T. M., Kandel, E. R., Posner, M. I. (2000.a), Neural Science: A Century of Progress and the Mysteries that Remain, *Cell 100/Neuron*, 25: S1-S55.
- Albright, T. D., Kandel, E. R., Posner, M. I. (2000.b), Cognitive neuroscience, *Curr Opin Neurobiol*, 10(5): 612-624.
- Altman, R. B., Klein, T. E. (2002.), Challenges for biomedical informatics and pharmacogenomics, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 42: 113-133.
- Amin, A. R. (2002.), Pharmacogenomics: Hype, hope, or metamorphosis of molecular medicine and pharmaceuticals, *Trends Pharmacol Sci*, 23(12) 583.
- Brain & Language (2000) Special Millennial Issue, 71(1): 1-263.
- Broder, S., Venter, J. C. (2000.), Sequencing the entire genomes of free-living organisms: The foundation of pharmacology in the new millenium, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 40: 97-132.
- Buonomano, D. V., Merzenich, M. M. (1998.), Cortical plasticity: From synapses to maps, *Annu Rev Neurosci*, 21: 149-186.
- Carter, C. S., Botvinick, M. M., Cohen, J. D. (1999.), The contribution of the anterior cingulate to executive processes in cognition, *Rev Neurosci*, 10: 49-57.
- Colby, C. L., Goldberg, M. E. (1999.), Space and attention in parietal cortex, *Annu Rev Neurosci*, 22: 319-349.
- Corbetta, M. (1998.), Frontoparietal cortical networks for directing attention and the eye to visual locations: Identical, independent, or overlapping neural systems?, *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 831-838.
- Cotman, C. W., Berchtold, N. C. (2002.), Exercise: A behavioral intervention to enhance brain health and plasticity, *Trends Neurosci*, 25(6): 295-301.
- Cowan, W. M., Harter, D. H., Kandel, E. R. (2000.), The emergence of modern neuroscience: Some implications for neurology and psychiatry, *Annu Rev Neurosci*, 23: 343-391.
- Cowan, W. M., Kopnisky, K. L., Hyman, S. E. (2002.), The human genome project and its impact on psychiatry, *Annu Rev Neurosci*, 25: 1-50.

- Crick, F., Koch, C. (1998.), Consciousness and neuroscience, *Cereb Cortex*, 2: 97-107.
- Cuthbert, A. W. (2002.), Disease genes: Flattery and deception, *Trends Pharmacol Sci*, 23(11): 504-509.
- Daley, G. Q. (2002.), Prospects for stem cell therapeutics: Myths and medicines, *Curr Opin Genet Dev*, 12(5): 607-613.
- Debouck, C., Metcalf, B. (2000.), The impact of genomics on drug discovery, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*, 40: 193-207.
- De Geus, E. J. (2002.), Introducing genetic psychophysiology, *Biol Psychol*, 61(1-2): 1-10.
- Drevets, W. C., Raichle, M. E. (1998.), Reciprocal suppression of regional blood flow during emotional versus higher cognitive processes: Implications for interactions between emotion and cognition, *Cognition & Emotion*, 12: 353-385.
- Dumas, T. C., Sapolsky, R. M. (2001.), Gene therapy against neurological insults: Sparing neurons versus sparing function, *Trends Neurosci*, 24(12): 695-700.
- Engel, A. K., Fries, P., Konig, P., Brecht, M., Singer, W. (1999.), Temporal binding, binocular rivalry, and consciousness, *Consciousness & Cognition*, 8: 128-151.
- Ferea, T. L., Brown, P. O. (1999.), Observing the living genome, *Curr Opin Genet Dev*, 9(6): 715-722.
- Friston, K. (2002.), Beyond phrenology: What can neuroimaging tell us about distributed circuitry?, *Annu Rev Neurosci*, 25: 221-250.
- Gerlai, R. (2002.), Phenomics: Fiction or the future?, *Trends Neurosci*, 25(10): 506-509.
- Gilbert, S. F., Sarkar, S. (2000.), Embracing complexity: Organicism for the 21st century, *Dev Dyn*, 219(1): 1-9.
- Gray, N. S. (2001.), Combinatorial libraries and biological discovery, *Curr Opin Neurobiol*, 11(5): 508-514.
- Grossberg, S. (2000.), The complementary brain: Unifying brain dynamics and modularity, *Trends Cogn Sci*, 4(6): 233-246.
- Halligan, P. W., David, A. S. (2001.), Cognitive neuropsychiatry: Towards a scientific psychopathology, *Nat Rev Neurosci*, 2(3): 209-215.
- Han, E. B., Stevens, C. I. (1999.), Of mice and memory, *Learning & Memory*, 6: 539-541.

- Hochgeschwender, U., Brennan, M. B. (1999.), The impact of genomics on mammalian neurobiology, *Bioessays*, 21(2): 157-163.
- Hoffman, E. P., Kunkel, L. M. (1989.), Dystrophin abnormalities in Duchenne/Becker muscular dystrophy, *Neuron*, 2: 1019-1029.
- Hubel, D. H., Wiesel, T. N. (1998.), Early exploration of the visual cortex, *Neuron*, 20: 401-412.
- Husi, H., Grant, S. G. (2001.), Proteomics of the nervous system, *Trends Neurosci*, 24(5): 259-266.
- Iwasaki, S. (1993.), Spatial attention and two modes of visual consciousness, *Cognition*, 49: 211-233.
- Jacobs, R. E., Cherry, S. R. (2001.), Complementary emerging techniques: High-resolution PET and MRI, *Curr Opin Neurobiol*, 11(5): 621-629.
- Jan, L. Y., Stevens, C. F. (2000.), Signalling mechanisms: A decade of signalling, *Curr Opin Neurobiol*, 10(5): 625-630.
- Jessell, T. M., Sanes, J. R. (2000.), Development. The decade of the developing brain, *Curr Opin Neurobiol*, 10(5): 599-611.
- Karni, A., Bertini, G. (1997.), Learning perceptual skills: Behavioral probes into adult cortical plasticity, *Curr Opin Neurobiol*, 7: 530-535.
- Katz, L. C., Shatz, C. J. (1996.), Synaptic activity and the construction of cortical circuits, *Science*, 274: 1133-1138.
- Kosslyn, S. M. (1994.), *Image and Brain*, Cambridge, MA, MIT Press.
- Lederhendler, I., Schulkin, J. (2000.), Behavioral neuroscience: Challenges for the era of molecular biology, *Trends Neurosci*, 23(10): 451-454.
- Lockhart, D. J., Barlow, C. (2001.), Expressing what's on your mind: DNA arrays and the brain, *Nat Rev Neurosci*, 2(1): 63-68.
- Matthiessen, M. W. (2002.), Affordable biocomputing for everyone: Using the Internet, freeware and open-source software, *Trends Biochem, Sci* 26(1): 54-61.
- Mayford, M., Kandel, E. R. (1999.), Genetic approaches to memory storage, *Trends Genet*, 15: 463-470.
- McCollum, G. (2000.), Social barriers to a theoretical neuroscience, *Trends Neurosci*, 23(8): 334-336.

- McLeod, H. L., Evans, W. E. (2001.),
Pharmacogenomics: Unlocking the human genome
for better drug therapy, *Annu Rev Pharmacol Toxicol*,
41: 101-121.
- Meltzer, P. S. (2001.), Spotting the target: Microarrays
for disease gene discovery, *Curr Opin Genet Dev*,
11(3): 258-263.
- Menon, R. S. (2001.), Imaging function in the working
brain with fMRI, *Curr Opin Neurobiol*, 11(5): 630-
636.
- Mesulam, M. M. (1999.), Spatial attention and neglect:
Parietal, frontal and cingulate contributions to the
mental representation and attentional targeting of
salient extrapersonal events, *Philos Trans R Soc Lond
B Biol Sci*, 354: 1325-1346.
- Milner, A. D., Goodale, M. A. (1995.), *The visual brain
in action*, New York, Oxford University Press.
- Milner, B., Squire, L. R., Kandel, E. R. (1998.),
Cognitive neuroscience and the study of memory,
Neuron, 20: 445-468.
- Moreno, J. D. (2003.), Science and Society: Neuroethics:
An agenda for neuroscience and society, *Nat Rev
Neurosci*, 4(2): 149-153.
- Morley, K. I., Montgomery, G. W. (2001.), The genetics
of cognitive processes: Candidate genes in humans
and animals, *Behav Genet*, 31(6): 511-531.
- Ohlstein, E. H., Ruffolo, R. R. Jr., Elliott, J. D. (2000.),
Drug discovery in the next millenium, *Annu Rev
Pharmacol Toxicol*, 40: 177-191.
- Park, D. C., Gutchess, A. H. (2002.), Aging, cognition,
and culture: A neuroscientific perspective, *Neurosci
Biobehav Rev*, 26(7): 859-867.
- Paulson HL, Fischbeck, K. H. (1996.), Trinucleotide
repeats in neurogenetic disorders, *Annu Rev Neurosci*,
19: 79-107.
- Pedley, T. A. (1999.), The changing face of academic
neurology: Implications for neurological education at
the millenium, *Neurology* 53: 906-914.
- Phillips, T. J., Belknap, J. K. (2002.), Complex-trait
genetics: Emergence of multivariate strategies, *Nat
Rev Neurosci*, 3(6): 478-485.
- Picciotto, M. R. (1999.), Knock-out mouse models used
to study neurobiological systems, *Crit Rev Neurobiol*,
13: 103-149.

- Posner, M. I., Gilbert, C. D. (1999.), Attention and primary visual cortex, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96: 2585-2587.
- Posner, M. I., Raichle, M. E., (Eds) (1998.), The neuroimaging of human brain function, *Proc Natl Acad Sci USA*, 95: 763-929.
- Posner, I., Rothbart, M. K. (1998.), Attention, self-regulation and consciousness, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353: 1915-1927.
- Ptacek, L. J. (1997.), Channelopathies: Ion channel disorders of muscle as a paradigm for paroxysmal disorders of the nervous system, *Neuromuscul Disord*, 7: 250-255.
- Quartz, S. R. (1999.), The constructivist brain, *Trends Cogn Sci*, 3(2): 48-57.
- Raichle, M. E. (1998.), Behind the scenes of functional brain imaging: A historical and physiological perspective, *Proc Natl Acad Sci, USA* 95: 765-772.
- Reddy, P. S., Housman, D. E. (1997.), The complex pathology of trinucleotide repeats, *Curr Opin Cell Biol*, 9: 364-372.
- Rose, S. P. (2002.), „Smart drugs”: Do they work? Are they ethical? Will they be legal?, *Nat Rev Neurosci*, 3(12): 975-979.
- Rosen, B. R., Buckner, R. L., Dale, A. M. (1998.), Event related functional MRI: Past, present, and future, *Proc Natl Acad Sci, USA* 95: 773-780.
- Ross, B., Bluml, S. (2001.), Magnetic resonance spectroscopy of the human brain, *Anat Rec*, 265(2): 54-84.
- Rossi, F., Cattaneo, E. (2002.), Opinion: Neural stem cell therapy for neurological diseases: Dreams and reality, *Nat Rev Neurosci*, 3(5): 401-409.
- Schoenwolf, G. C. (2001.), Cutting, pasting and painting: Experimental embryology and neural development, *Nat Rev Neurosci*, 2(11): 763-771.
- Searle, J. R. (1998.), How to study consciousness scientifically. In: K. Fuxe, S. Grillner, T. Hokfelt, L. Olson, L.F. Agnati (Eds), *Towards an Understanding of Integrative Brain Function* (pp. 379-387), Amsterdam, Elsevier.
- Silva, A. J., Kogan, J. H., Frankland, P. W., Mida, S. (1998.), CREB and memory, *Annu Rev Neurosci*, 21: 127-148.

- Singer, W. (1998.), Consciousness and the structure of neuronal representations, *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 353: 1829-1840.
- Slagboom, P. E., Meulenbelt, I. (2002.), Organisation of the human genome and our tools for identifying disease genes, *Biol Psychol*, 61(1-2): 11-31.
- Sokoloff, L. (2000.), In vivo veritas: Probing brain function through the use of quantitative in vivo biochemical techniques, *Annu Rev Physiol*, 62: 1-24.
- Squire, L., Kandel, E. R. (1999.), *Memory: From Mind to Molecules*, New York, Scientific American Books.
- Subcommittee on Brain and Behavioral Sciences (1991.), *Maximizing human potential. Decade of the brain 1990-2000*, Bethesda, MD, U.S. Department of Health and Human Services: 1-98.
- Swanson, L. W. (2000.), What is the brain?, *Trends Neurosci*, 23(11): 519-527.
- Taub, E., Uswatte, G., Elbert, T. (2002.), New treatments in neurorehabilitation founded on basic research, *Nat Rev Neurosci* 3(3): 228-236.
- Toga, A. W. (2002.), Neuroimage databases: The good, the bad and the ugly, *Nat Rev Neurosci*, 3(4): 302-309.
- U. S. Public Law 101-158 (1989.), Decade of the Brain, July 25.
- Vanderwolf, C. H. (1998.), Brain, behavior, and mind: What do we know and what can we know?, *Neurosci Biobehav Rev*, 22(2): 125-142.
- Van Essen, D. C. (2002.), Windows on the brain: The emerging role of atlases and databases in neuroscience, *Curr Opin Neurobiol*, 12(5): 574-579.
- Van Horn, J. D., Gazzaniga, M. S. (2002.), Opinion: Databasing fMRI studies towards a "discovery science" of brain function, *Nat Rev Neurosci*, 3(4): 314-318.
- Vink, J. M., Boomsma, D. I. (2002.), Gene finding strategies, *Biol Psychol*, 61(1-2): 53-71.
- Washbourne, P., McAllister, A. K. (2002.), Techniques for gene transfer into neurons, *Curr Opin Neurobiol*, 12(5): 566-573.