



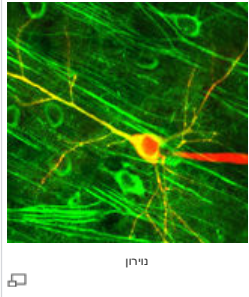
הידען « ביולוגיה ורפואה »

## להציל תאי מוח חדשים

סיינטיפיק אמריקן ישראל, יום שני, 29 ביוני 2009

תאי עצב נוצנים נוצרים במוח הבוגר בכל יום. מחקרים חדשים אלו עוזרים, בסופו של דבר, בלימדת מטלות מורכבות, וכלל שמאנגרים אותם יותר, כן הם עולים ופורחים

מאת טריסי ג' שורס



נייטרון

אם אתם צופים בטלוויזיה, קוראים עיתונים או גולשים באינטרנט, ודאי נתקלתם במדועות המפצירות בכח לעסוק בהתעמלות מוחית. כמה תכניות לאימון המוח מעודדות אנשים לשמור על גמישות מחשבתית בעזרת אימון מוחי יום-יומי, משינון רשימות ופתיחת תשבצים ועד הערכת מספר העצים בסנטרל פארק.

תכניות אלו נשמעות כמו תכסיס פרסומי, אבל ייתכן שיש להן בסיס נוירוביולוגי אמיתי. מחקרים עדכניים, שנערכו אמנם בחולדות, מורים על כך שלמידה מגבירה את הישרדותם של תאי עצב חדשים במוח הבוגר. וכלל שהלמידה מרתקת ומאתגרת יותר, כן שורדים יותר תאי עצב חדשים. סביר להניח שתאים אלו יהיו זמינים לעזור במצבים אחרים המקשים על המוח. עושה רושם אפוא שהתעמלות מחשבתית יכולה לחזק את המוח, בדיוק כפי שהתעמלות פיזית בונה את הגוף.

מעצמים אלו עשויים לעניין במיוחד בטווח כורסה אינטלקטואליות, ששכיבות שמיכה מוחיות עשויות להועיל לתאים האפורים שלהם. אבל בעיקר, תוצאות אלו תומכות בסברה שאנשים המצויים בשלבים מוקדמים של מחלת אלצהיימר או סובלים מצורות אחרות של שיטיון עשויים לעכב את הידרדרות הקוגניטיבית בעזרת הקפדה על פעילות מחשבתית.

תא עצב חדש!

בשנות ה-90 של המאה שעברה, עבר תחום הנוירוביולוגיה טלטלה עזה כשהתברר שמוחם של יונקים בוגרים מסוגל לייצר תאי עצב חדשים. לפני כן, סברו הביולוגים שניורוגנזה, כלומר היכולת לייצר תאי עצב חדשים, שמורה למוחות צעירים ומתפתחים, והיא נעלמת עם השנים. אבל בתחילת העשור, הראתה אליזבת גולד, אז באוניברסיטת רוקפלר, שתאים חדשים בכל זאת נוצרים במוח הבוגר, בעיקר באזור המכונה היפוקמפוס, הקשור בתהליכי למידה וזיכרון. זמן קצר לאחר מכן התפרסמו דיווחים לגבי מינים נוצרים, החל בעכברים וכלה במרמוסטים (סוג של קופים), ובשנת 1998, הראו נוירוביולוגים בארה"ב ובשווייץ שיש ניורוגנזה גם בבני אדם.

מחקרים על ניורוגנזה במכרסמים כרוכים, על פי רוב, בהזרקה חומר המכונה BrdU (ברומו-דאוקסי-אורידין). המסמן תאים חדשים, כך שאפשר להבחין בהם בקלות באמצעות מיקרוסקופ. מחקרים אלו מעידים שבהיפוקמפוס של חולדות נוצרים 10,000-5,000 תאי עצב חדשים בכל יום. (אף על פי שגם בהיפוקמפוס האנושי נוצרים תאי עצב חדשים, איננו יודעים את מספרם.)

קצב ייצור התאים אינו קבוע, אלא משתנה ממך גורמים סביבתיים. לדוגמה, התברר שצריכת אלוהול מעכבת יצירת תאי עצב חדשים במוח. לעומת זאת, אפשר להגביר את קצב ייצורם בעזרת התעמלות. חולדות ועכברים המבלים זמן על גלגל ריצה מתהדרים בפי שניים יותר תאים חדשים מאשר עכברים נייחים. אפילו אכילת אוכמניות עשויה להמריץ יצירת תאי עצב חדשים בהיפוקמפוס של חולדות.

להשתמש או לזרוק

התעמלות ופעילויות אחרות עשויות אפוא לעזור בייצור תאי מוח נוספים, אבל התאים המגיבים החדשים האלה לא בהכרח נשארים. רבים מהם, ואפילו מרביתם, נעלמים כמה שבועות לאחר היווצרותם. מכאן, רוב התאים בוגר אינם שורדים לנצח, כך שאין זה מתמיה שגם תאי המוח החדשים מתים. אך זמן חייהם הקצר בכל זאת מעורר שאלות. מדוע טורח המוח לייצר תאים חדשים רק כדי להניח להם למות במהירות?

מבועדות בחולדות, נראה שהתשובה היא שהמוח מייצר את התאים האלה "ליתר ביטחון". אם נתקלות החולדות באתגר קוגניטיבי, התאים נשארים, אבל אם לא, יעלמו התאים. גולד, העובדת כעת באוניברסיטת פרינסטון, אונכי גיליון תגלית זו ב-1999, כשביצע סדרת ניסויים שבדקו את ההשפעה של למידה על הישרדות תאי עצב חדשים בהיפוקמפוס של חולדות.

מטלת הלמידה שבה השתמשו, המכונה התניה למצמוץ, דומה בכמה מובנים לניסויים שבהם החלו כלביו של פולוב לרייר כששמעו צליל שקישרו אותו אל מתן אוכל. בהתניה למצמוץ, החיה שומעת צליל וזמן קבוע לאחר מכן (בדרך כלל 500 מילישניות, כלומר חצי שנייה), גורמים לה למצמוץ בעזרת משב אוויר או גירוי קל של העפעף.

לאחר די חזרות, לרוב כמה מאות, החיה מקשרת במוחה בין הצליל לבין הגירוי לעין. היא לומדת לצפות מתי יגיע הגירוי ולמצמוץ ממש לפני שהוא מתרחש. תגובה "מותנית" זו מעידה שהחיה למדה לשייך את שני המעגלים האלו יחד. החיה שאלה עשויה להיראות שוליי, אבל המעגל הזה מספק דרך טובה ללמוד "למידה מקדימה" בבעלי חיים, כלומר היכולת לצפות את העתיד על סמך העבר.

כדי לבחון את הקשר בין למידה לבין ניורוגנזה, הזרקנו לכל החיות BrdU בתחילת הניסויים. לאחר שבוע, שולבו מחצית החולדות בתכנית האימון למצמוץ. האחרות נותרו בכלוב. לאחר 4-5 ימי אימונים, גילינו שבהיפוקמפוס של חולדות שלמדו לתזמן את המצמוץ שלהן כראוי, נותרו יותר תאי עצב המסומנים BrdU מאשר אצל החולדות שנותרו בכלובים. הסקנו שלמידת מטלה זו הצילה תאים ממות. בחיות שלא התאמנו, מעט מאוד תאים חדשים שסומנו BrdU בתחילת הניסוי שרדו עד סופו. וכלל שייטיבה החיה ללמוד, כן שרדו יותר תאי עצב חדשים. אותה תופעה נצפתה אצל חיות שלמדו לנווט במבוך.

כשהתחלנו לבצע את מחקרי המצמוץ בשלהי שנות ה-90, בדקנו את השפעת האימון רק בחיות שלמדו היטב, כלומר חולדות שלמדו למצמוץ עד 50 מילישניות לפני גירוי העפעף, ושעשו כן ביותר מ-60% מהחזרות. לאחרונה שאלנו אם תאי עצב חדשים שרדו גם בחיות שלא הצליחו ללמוד, או שלמדו באופן כושל. התשובה היא – לא. במחקרים שפורסמו ב-2007, בחולדות שעברו כ-800 חזרות של הניסוי אך מעולם לא למדו לצפות את גירוי העפעף, היו תאי עצב חדשים מעטים בלבד, כמו בחיות שמעולם לא עזבו את הכלוב.

ביצענו גם ניסויים שבהם הגבלנו את הדמננות הלמידה של החיות. הפעם הקצבנו לחולדות רק יום אחד, כלומר 200 חזרות, כדי ללמוד. בניסויים אלו, מקצת החולדות למדו לצפות את הגירוי ומקצתן לא. שוב, בחולדות שלמדו נותרו יותר תאי עצב משנותרו בחולדות שלא למדו, על אף שכולן עברו אותה תכנית אימונים. נתונים אלו מרמזים שתהליך הלמידה, ולא סתם האימון או החשיפה לכלוב אחר או לשגרה יומית אחרת, הוא שמציל את תאי העצב החדשים ממות.

קשה באימונים, קל בקרב

אף שחייבת להתרחש למידה כדי שתאי עצב חדשים ישרדו בהיפוקמפוס, לא כל סוגי הלמידה יעילים. לדוגמה, אם מאמנים חיה לשחות לעבר מצוף גלוי בבריכת מים, אין עלייה בהישרדות התאים. כך גם שחייבת להיות רגישות גבוהה לזיהום חלולות גוף או שחייבת להיות רגישות גבוהה לזיהום חלולות גוף או שחייבת להיות רגישות גבוהה לזיהום חלולות גוף או שחייבת להיות רגישות גבוהה לזיהום חלולות גוף.

הסיבה שמטלות אלו אינן מצליחות להציל תאים חדשים ממות היא שהן אינן דורשות מחשבה רבה. שחיה לעבר מצוף גלוי היא מטלה שהחולדות מבצעות בשקיקה. ככלות הכול, אין ברצונן לטבע. ואם גירוי העפעף חופף לזמן השמעת הצליל, החיות אינן צריכות לזכור אירוע שהתרחש בעבר, כלומר את הצליל, כדי לנבא מתי יתרחש גירוי העפעף. הן פשוט מגיבות כשהן שומעות את הצליל.

אנו סבורים שהמטלות שהצילו את מרבית תאי העצב החדשים הן הקשות ביותר ללמידה, כאלו שדורשות מאמץ מנטלי גדול כדי להצליח בהן. כדי לבחון סברה זו, לקחנו משימה פשוטה למדי והפכנו אותה למעט יותר מאתגרת. התחלנו במשימת המצמוץ הקלה, שבה הצליל מקדים, אך עדיין חופף בזמן לגירוי העפעף. למידת הקשר זה, כאמור, אינה מצילה תאי עצב חדשים. לאחר מכן, העלנו את המטלה השנייה קשה יותר ללמוד למצמוץ מאשר במטלה הראשונה והקלה, משום שבמקרה זה, מצמוץ מיד לאחר כשמתחילה השמעת הצליל, בדומה לצאנים היוצאים לדרךם לאחר יריית אקדה, אינו התגובה הנכונה. המטלה גם קשה יותר ממטלת ה-500 המילישניות, משום שהחיה אינה יכולה להשתמש בסיסם הצליל כאות "להתכונן". למעשה, החולדה צריכה לשים לב בדיוק מתי התחילה השמעת הצליל ולהתרחש גירוי העפעף. זהו אתגר אמיתי לכל בעלי החיים, ובני אדם בכללם. גילינו שמטלה זו מצילה אותו מספר תאי עצב כמו מטלת ה-500 המילישניות, ולפעמים אף יותר.

מעניין לציין שבחן החיות שהצליחו ללמוד את מטלות ההתניה, אצל אלו שלמדו באטיות מסימת, כלומר מנקו ליותר חזרות כדי לבצע את המטלה כראוי, שרדו יותר תאי עצב חדשים מששרדו אצל חיות שלמדו במהירות. כלומר, עושה רושם שתאי עצב חדשים בהיפוקמפוס מגיבים בדרך המיטבית ללמידה הכרוכה במאמץ משותף של תאים רבים.

התזמון קובע

לא בחר לנו מדוע מאומצת הכרזתם לצורך הישרדות התאים. סברה אחת היא שמטלות הדורשות יותר חשיבה, או שדורש זמן ארוך יותר כדי ללמוד אותן, מפעילות ביתר מרץ את האותות העצבית בהיפוקמפוס, רגישות החולדות גם את תאי העצב החדשים, ושפעילות זו היא גורם מפתח. אני נוטה לתמוך בסברה זו מכמה סיבות.

ראשית, כמה חוקרים הראו שמטלות הכרוכות בלימדה, כמו התניית המצמוץ הקלאסית, לרוב מורידות את סף הגירוי החשמלי של תאי עצב בהיפוקמפוס, כך שהם נעשים פעילים יותר. יותר מזה, הפעילות בהיפוקמפוס הולכת יד ביד עם הלמידה. כלומר, חיות שאצלן נצפתה הפעילות העצבית הרבה ביותר הן אלו שלמדו את המטלה בדרך הטובה ביותר.

שנית, נראה שיש חלון זמן קצר ביותר שבמהלכו למידה יכולה להציל תאי עצב חדשים. במכרסמים מדובר בשבוע עד שבועיים לאחר שהתאים נוצרים. מחקר אחד שנערך לאחרונה בחולדות הראה, לדוגמה, שלמידה יכולה להציל תאים כשהתאים הם בני 7-10 ימים. אימון שמתרחש לאחר זמן זה הוא מאוחר מדי. תאי העצב כבר מתחילים למות. ואימון המתרחש לפני פרק זמן זה הוא מוקדם מדי. עלתור, חלון הזמן הזה תואם את התאמה שבה תאים חדשים אלו, המתחילים את חייהם כתאים שטרם התמינו, מתחילים להתמין לתאי עצב. הם מצמיחים דנדרטים (שתפקידם לקלוט את האותות מאזורים אחרים של המוח), ואקסונים (הנושאים את המידע לאזור סמוך בהיפוקמפוס, המכונה CA3). פחות או יותר באותו הזמן התאים מתחילים גם להגיב כראוי לשינויים העצבים, הכימיקלים המעבירים את האותות מתא עצב אחד למשנהו.

תצפיות אלו מציינות על כך שתאים חדשים צריכים להבשיל ולהשתלב ברשתות עצביות קיימות לפני שהם יכולים להגיב ללמידה. תאים הלמידה מסובכת, תאי עצב ברחבי ההיפוקמפוס, ובכללם המגויסים החדשים, עובדים במלא הקיטור. המגויסים הללו שורדים. אבל אם החיה אינה מאתגרת, תאי העצב החדשים אינם מקבלים את הגירויים שהם זקוקים להם כדי לשרוד והם פשוט נמוגים.

