

Marianne Fyhn

Hjernens universalkart

The universal map of the brain

Intervjuet 20. desember 2010, Oslo



Marianne Fyhn er biolog og førsteamanuensis ved Institutt for Molekylær Biovitenskap ved UiO. Hennes forskning omhandler hukommelse, stedsans og hvilke mekanismer/forandringer i hjernen som ligger til grunn for læring. Etter å ha skrevet hovedfagsoppgave om sjøfugler på Svalbard, begynte hun som stipendiat ved Senter for hukommelsesbiologi ved Norges teknisk-naturvitenskapelige universitet (NTNU) i Trondheim. Senteret ledes av May Britt og Edvard Moser, som også var Fyhns veiledere. I 2005 leverte hun sin doktorgradsavhandling, som Society for Neuroscience kåret til den mest fremragende doktorgradsavhandlingen innenfor nevrovitenskap dette året. Avhandlingen (*Representasjon av sted i hippocampus og entorhinal cortex*) påviste en type hjerneceller som ingen hadde sett maken til før, viste at disse nervecellene i området entorhinal cortex i tinninglappen danner et kart over omgivelsene, og at aktiviteten i dette området er avgjørende for stedsansen.

Hvor sitter stedsansen?

Det har lenge vært kjent at den delen av hjernen som kalles hippocampus er sentral for læring og hukommelse, forklarer Fyhn. Hvis mennesker får skade i denne strukturen, for eksempel ved Alzheimer's sykdom eller ved hjerneslag, ødelegges evnen til å danne nye minner. Også i forsøk med dyr hvor hippocampus blir fjernet eller skadet ser en at dyret ikke klarer å danne nye minner eller løse romlige (spatiale) oppgaver. Det at dyr mister evnen til å løse oppgaver der de er avhengige av å finne fram, ble tolket som at stedsansen "sitter" i hippocampus. Denne teorien ble styrket da den engelske nevroforskeren John O'Keefe tidlig på 1970-tallet implanterte elektroder i hjernen til rotter, og man så at de enkelte nervecellene i hippocampus kun var aktive når rotta var på et bestemt sted i rommet; én nervecelle var aktiv når rotta var i et hjørne, en annen når rotta var i midten av miljøet. Når man så på aktivitetsmønsteret til mange nerveceller, dannet de et kart over omgivelsene.

I løpet av de siste 35 årene har oppfatningen av at stedsansen er relatert til nervecellene i hippocampus blitt utfordret på flere måter. Flere og flere studier tydet nemlig på at aktiviteten til hippocampus-cellene var sensitive for

Marianne Fyhn is a biologist and Associate Professor at the Institute for Molecular Bioscience at the University of Oslo. Her research deals with memory, sense of place as well as the mechanisms in the brain that enables learning. After writing her master thesis about seabirds on Svalbard, she began as a Ph.D. student at the Center for Biology of Memory at the Norwegian University of Science and Technology (NTNU) in Trondheim. The center is lead by May-Britt Moser and Edvard Moser and they were both Fyhn's supervisors during her doctoral work. Fyhn finished her doctoral thesis in 2005 and the very same year her thesis was awarded the internationally most outstanding doctoral thesis in neuroscience by the Society for Neuroscience. Her thesis, *Spatial maps in the hippocampus and entorhinal cortex* proved the existence of a type of brain cells that no one had seen before. Furthermore, it showed that these neurons, which are located in the area of entorhinal cortex in the temporal lobe, form a mental map of the environment, which means that this part of the brain is crucial for our sense of place.

Where is the sense of navigation?

For a long time it had been known that the part of the brain called the hippocampus is central to learning and memory, explains Fyhn. If this structure is damaged, which is the case in Alzheimer's disease or in certain cases of strokes, it destroys the person's ability to form new memories. In experiments on animals where the hippocampus is removed or damaged, the scientists can see that the animal becomes unable to form new memories or resolve spatial tasks. These results were interpreted to be an indication that our sense of place is "located" in the hippocampus. This theory was strengthened when John O'Keefe early in the 1970s, implanted electrodes in the brains of rats, and saw that the individual neurons in the hippocampus triggered differently. Some neurons were only active when the rat was at a particular place in the room; one neuron was active when the rat was in a corner and another neuron when the rat was in the middle of the room. When the researchers looked at the activity-patterns of several neurons simultaneously, they could see that they formed a map of the rat's surroundings.

Over the past 35 years, the notion that sense of place is related to neurons in the hippocampus has been challenged

forandringer i miljøet som ikke var relatert til stedsinformasjon, men heller til egenskaper eller hendelser i miljøet. Hippocampus-cellene dannet mange kart for ett og samme sted, "noe som er lite hensiktsmessig dersom du kun er ute etter stedsinformasjon. I hippocampus dannes nye minner hele tiden. Det er kanskje ikke det du ønsker, når du trenger et stabilt kart, at kartet stadig endres," sier Fyhn. I 1990-årene var det noen forskere som lanserte hypotesen om at stedsansens kunne være lokalisert utenfor hippocampus, og at nye minner oppstår ved at hippocampus sammenholder informasjon om hendelsen med stedsinformasjon. Det ble gjort flere forsøk på å finne stedsselektive nerveceller i nærliggende hjerneområder til hippocampus, men man klarte ikke å påvise tilsvarende stedsinformasjon som den man fant i hippocampus-cellene. Dette styrket oppfatningen av at stedsansens "satt" i hippocampus.

Kollegaer av Fyhn, Vegard Brun og Mona Otnæss, fant imidlertid at hippocampus-cellene uttrykte stedsinformasjon selv etter at deler av hippocampus var ødelagt. Dette pekte også mot at stedsinformasjonen dannes utenfor hippocampus. Forskerne ved Senter for Hukommelsesbiologi samarbeidet med en av verdens ledende anatomer, professor Menno Witter (da i Nederland, nå hos "Moserne"), som har hippocampus og omliggende hjerneområder som spesialer. Som anatom hadde han lenge jobbet med hvordan nervecellene i disse områdene er koblet sammen og hvordan informasjonen overføres mellom hjerneområder involvert i hukommelse og læring. Han mente at skulle man lete etter stedsansens, måtte man fokusere på ett bestemt område av entorhinal cortex. Fyhn begynte å registrere fra det området. "Vi fant at hjernecellene i entorhinal cortex hadde akkurat like god stedsinformasjon som hippocampus cellene," sier hun. "Men aktiviteten var annerledes ved at de ikke bare var aktive på ett sted i rommet men flere steder." Disse funnene var oppsiktsvekkende i og med at stedsinformasjonen endelig ble flyttet ut av hippocampus. En amerikansk forsker, William Skaggs, ble så opprømt over aktivitetsmønsteret til disse cellene at han tegnet for hånd det han mente ville skje med aktivitetsmønsteret dersom rotnen ble presentert for et større miljø. På samme tid testet Fyhn og kollega Torkel Hafting rotnene og da så man umiddelbart at aktiviteten til disse cellene dannet et repeterende symmetrisk

in several ways. Over time, more and more studies indicated that the activity of hippocampus-cells were sensitive to changes in the environment that were not necessarily related to information about the location, but rather to properties or events in the environment. In other words, hippocampus-cells formed many maps for a single location, which is not very suitable if all you want is information about the location. "New memories are formed in the hippocampus all the time, and a map that keeps changing all the time might not be ideal when what you need in order to find your way is a constant map" says Fyhn. In the 1990s a few researchers launched the hypothesis that our sense of place could in fact be located outside the hippocampus, and that new memories occur when the hippocampus correlate the information about events with information about the location. Several attempts were made in the hope of discovering place-selective neurons in areas of the brain which connect to the hippocampus, but without success. This strengthened the former perception of the sense of place is "located" in the hippocampus.

However, Fyhn's colleagues Vegard Brun and Mona Otnæss found that hippocampus-cells expressed location information even after parts of the hippocampus had been damaged. This indicated that the location information was in fact formed outside the hippocampus. At this time, the Center for Biology of Memory collaborated with one of the world's leading anatomists, Professor Menno Witter. For a long time, Witter had been investigating how neurons in hippocampus and the surrounding areas are connected and how information is transferred between the parts of the brain that are involved in memory and learning. Witter knew that different parts of the entorhinal cortex received different types of information, and he was convinced that if one wanted to search for the sense of orientation, one had to focus on a particular area of the entorhinal cortex. For this reason, Fyhn began to register activity from that particular area. "We found that brain cells in the entorhinal cortex had just as good location information as hippocampus-cells," she says. "However, the activity was different in the way that they were not only active in one place in the room but in several places." These findings were startling because they challenged previous perceptions. This data proved that the centre for location information in the brain was located

rutenettmønster av likesidede trekkanter. Cellene kalles gitter-celler og dette funnet har fått enorm interesse og er blitt betegnet som en av de største oppdagelsene innen feltet på flere tiår.

Ny innsikt

Dette ga ny innsikt om hvordan rom uttrykkes i hjernen. "Kartet" som er generert dypt inne i hjernen ettersom entorhinal cortex mottar all mulig sanseinformasjon fra andre hjerneområder. I disse cellene fant man en generell mekanisme, som man så lenge hadde sett etter i hippocampus. "Det er ingen som vet hvorfor rutemønsteret dannes. Naturen er full av symmetri, men gitter-cellene er første gang det er påvist at også elektrisk aktivitet i hjernen kan danne slike symmetriske mønstre. Den store "fordelen" for hjernen er nok at det er økonomisk gunstig for hjernen å ha et universelt metermål. Et allmenngyldig kart slik at du til enhver tid kan du vite omtrent hvor langt du har gått og hvor du befinner deg i rommet," forklarer Fyhn. Gitter-cellene fører hele tiden hippocampus med informasjon om hvor vi er, og cellene i hippocampus kan sette sammen informasjon om sted og rom med informasjon om andre egenskaper ved miljøet, og danne episodiske minner. "Online-informasjonen" fra gitter-cellene sammenholdes også med lagrede minner i hippocampus og dersom de ikke stemmer overens, oppdateres eller etableres nye minner i hippocampus. Fyhn forklarer hvordan gitter-cellene virker ved å referere til det å skulle orientere seg med lukkede øyne. Når man starter vet man hvor man er og hvilken retning man går og man kan telle skritt for å holde orden på hvor langt man går, men jo lenger man går, desto vanskeligere blir det å vite hvor man er. Om man derimot har mulighet til å lukke opp øynene iblant og supplere med informasjon om miljøet rundt og ting man kjenner igjen derfra, vet man til enhver tid hvor man er.

Rottforsøkene til Fyhn og hennes kollegaer bekrefter teorien om at cellene i entorhinal cortex og hippocampus møter orienteringsoppgaver forskjellig. "Hippocampus er veldig sensitiv for forandring," sier Fyhn. Hvis rottene er blitt skremt et sted, produseres et ganske annet kart enn det som ble laget samme sted før den skremmende

outside the hippocampus. An American scholar, William Skaggs, was so excited about the activity-pattern of these cells that he drew by hand what he thought would happen with the activity-pattern if a rat was presented to a larger environment. At the same time, Fyhn and her colleague Tor-kel Hafting tested rats in a bigger environment and they could immediately see how the activity of these cells formed a repetitive, symmetrical grid pattern of equilateral triangles. The cells were called grid cells. The discovery of grid cells has been described as one of the greatest discoveries in the field for decades.

New insight

This discovery gave researchers new insight into how space is expressed in the brain. This grid pattern is a map that is generated deep within the brain as the entorhinal cortex receives all sensory information possible from other areas in the brain. In these grid cells researchers found what seems to be a general mechanism, a mechanism they had been searching for in the hippocampus. "No one knows why the grid-pattern is formed in the first place. Nature is full of symmetry, but the grid cells are the first discovery that can prove that the electrical activity in the brain is able to form such symmetrical patterns. The huge 'advantage' for the brain is that it is economically beneficial for the brain to have a universal measurement. A universal map that enables you to always know approximately how far you've gone and where you are in the room," explains Fyhn.

Grid cells feed the hippocampus constantly with information about where we are. The cells in the hippocampus are then able to put together information about place and space with the information about other properties of the environment. This way the hippocampus is able to form episodic memories. The "Online-information" from the grid cells is compared with the stored memories in the hippocampus and if they do not match, new memories in the hippocampus are updated or established.

Fyhn explains how grid cells works by asking us to imagine that we are trying to orientate ourselves with our eyes closed. The longer we walk the harder it gets to know exactly where we are. However, if we have the opportunity to open our eyes occasionally and supplement the brain with infor-

hendelsen. Av denne typen funn har forskerne utledet at cellene i hippocampus i likhet med gitter-cellene har stedskoordinater, men at de også forholder seg til en mengde annen informasjon om egenskaper ved miljøet. Dette blir en måte å forklare minner på, og samsvarer godt med en utbredt erfaring om at det er vanskelig å tenke på noe som har skjedd uten samtidig, på et eller annet nivå, å tenke på hvor det skjedde. Gitter-cellene “bryr seg” derimot ikke om at ting i miljøet forandres – cellene vedblir med å produsere det samme rutenettmønsteret.

Elektroder festes til rottehjerner

Hjernen til pattedyr (inkludert mus og mennesker) er bygd opp etter de samme prinsippene, selv om proporsjonene er ulike. Funn fra mus- og rottehjernene har derfor stor grad av overføringsverdi til menneskehjernen. Forsøkene med cellene i hippocampus og entorhinal cortex har primært vært gjort på rotter og mus. Først anesteseres dyret og hårstråttynne elektroder opereres inn i det området som skal undersøkes. Deretter trenes rotta til oppgavene den skal utføre. Det er viktig at dyrene har det bra, for ellers vil de ikke utføre noen oppgaver. Et typisk forsøk for å undersøke stedssanscellene går ut på at rotta plasseres på et bord med vegger der det ligger sjokoladekjeks rundt på gulvet. Elektrodene i rottehjernen er festet til en liten kontakt oppe på skallen som så koples på en ledning. Ledningen er festet til et fleksibelt system slik at rotta kan bevege seg fritt rundt i boksen. Etter at rotta har vent seg å være i boksen, vil den løpe omkring og lete etter kjeksbiten. Mens rotta leter etter kjeksen, vil elektrodene fange opp aktiviteten fra nærliggende nerveceller og det lagres på en tilkoplede PC. De elektriske signalene fra cellene registreres og blir omformet til lydsignaler. En aktiv nervecelle fra hippocampus eller entorhinal cortex likner lyden av poppende pop corn, forklarer Fyhn. Under forsøket vil popcorn-lyden være et av flere kjennetegn på at en registrerer fra det ønskede hjerneområde. Rotta blir samtidig filmet av et kamera som henger i taket, slik at en til enhver tid vet hvor den befant seg når den bestemte nervecellen var aktiv. Ved å legge informasjonen om den enkelte nervecellens aktivitet over kartet over hvor rotta

information about the environment around us and things we recognize, we will know where we are at any given time.

The rat experiments that Fyhn and her colleagues carry out confirm the theory that cells in the entorhinal cortex and the hippocampus have very different ways of executing and solving tasks related to orientation. “The hippocampus is very sensitive to change,” says Fyhn. If the rats have been frightened somewhere, a very different map is produced in the hippocampus than what was made for the same place before the scary incident.

The researchers deduced that the cells in the hippocampus not only have location coordinates, just like the grid cells, but that they also relate to a multitude of other information about the characteristics of an environment. This is a way to explain memories, and matches well with the common experience that it is hard to think of something that has happened without simultaneously, at some level, think about where it happened. Grid cells on the other hand do not pay any attention to changes in the environment, but continue on producing the same grid pattern.

The electrodes connected to rat brains

Findings in mouse and rat brains have a high degree of transferability to the human brain. First, the animal is anesthetized before hair-thin electrodes are operated into the area of the brain that is to be examined. Afterwards the researchers train the rat to perform certain tasks. This means that the animals are being treated well and are being taken good care of – otherwise they will not perform any tasks at all.

When the researchers wish to examine the place-cells, a typical experiment is to place the rat on a table with walls, where there are chocolate biscuits spread around on the floor. The electrodes in the rat brain are attached to a small connector on top of the skull, which then connects to a wire. The cord is attached to a flexible system so that the rat can move freely around in the box. While the rat is searching for the biscuits, the electrodes detect the activity of neurons. This information is sent to a connected computer. The electrical signals from the cells are recorded and may also be converted into audio signals. An active neuron from the hippocampus or entorhinal cortex makes a noise similar to the sound of popping popcorn, explains Fyhn.

løp, kan man finne et nøyaktig adferdskorrelat til hver enkelt nervecelle.

Denne typen forsøk ble repetert mange ganger. “Vi gjorde ulike forsøk for å finne ut hva nervecellene egentlig fortalte oss, og vi prøvde å manipulere omgivelsene mest mulig for å forstå mest mulig av det kartet vi hadde funnet,” forteller Fyhn. De to originale funnene, av stedsceller i entorhinal cortex og oppdagelsen av grid celler ble publisert som fulle ‘Research Articles’ i *Science* (i 2004) og *Nature* (i 2005). Utdypningen av egenskapene til gridcellene og interaksjonene mellom disse cellene og hippocampus resulterte i ytterligere en artikkel i *Science* (i 2006) og to i *Nature* (i 2007 og 2008). I forskermiljøene blir dette betegnet som et av de viktigste funnene innen feltet på 30 år. Størrelsen på nevroforskningen som forskningsområde kan illustreres ved at rundt 30 000 forskere innen nevrovitenskap deltok på møtet da hun fikk prisen for den mest fremragende doktoravhandlingen.

I 2006 fikk Marianne Fyhn og Torkel Hafting Det Kongelige Norske Vitenskaber Selskaps pris for yngre forskere, og i 2007 mottok de Fritjof Nansens belønning for yngre forskere. De to har nylig kommet tilbake etter et 2 års opphold ved University of California San Francisco i USA, der de har studert synshjernebarken og lært nye metoder som de vil benytte i sin forskning ved Institutt for Molekylær Biovitenskap ved Universitetet i Oslo. De vil undersøke hva som skjer i hjernen under læring og hvilke forandringer som skjer med den enkelte nervecelle når nye minner etableres. Fyhn og Hafting ønsker å kombinere elektrofysiologi med mikroskopiteknikker og genetiske metoder slik at man kan se på prosessene som finner sted i hjernen til våkne, aktive dyr mens de lærer.

The popping sound is one of the several characteristics that allow the researcher to know that you are recording from the right kind of neuron in a particular area of the brain. During the experiment the rat is also filmed by a camera hanging from the ceiling, so that the researcher at any given time may know exactly where the rat was located when the particular neuron was active. By adding information about the individual nerve cell’s activity to the map of where the rat was moving, one can find an exact behavior-correlate to each neuron.

“We made various attempts to find out what the neurons actually told us, and we tried to manipulate the environment as much as possible in order to understand as much as possible of the maps we had discovered,” says Fyhn. The two original findings of place-cells in entorhinal cortex and the discovery of grid cells were published as full ‘Research Articles’ in *Science* (in 2004) and *Nature* (2005). The elaboration of the properties of grid cells and the interactions between these cells and the hippocampus resulted in yet another article in *Science* (in 2006) as well as two more in *Nature* (in 2007 and 2008). In certain research circles this is known as one of the most important discoveries in the field in the last decades. Around 30 000 neuroscientists attended the event when Fyhn received the award for having written the most outstanding doctoral dissertation in this area of expertise. An overwhelming experience.

In 2006, Marianne Fyhn and Torkel Hafting received The Royal Norwegian Academy of Science and Letters Prize for young scientists, and in 2007 they received the Fritjof Nansen award for young scientists. The two recently returned to Norway after a 2 year stay at the University of California in San Francisco, USA, where they have studied the visual cortex and have learned to use the latest technology which they are bringing back to Norway to use in their research at the Institute for Molecular Bioscience, University of Oslo. Their aim now is to examine what happens in the brain during learning, and when new memories are created. Fyhn and Hafting wish to combine electrophysiology with microscopy techniques and genetic methods. This way they hope to be able to investigate the processes that takes place in the brains of animals while they are awake and in the process of learning.

