
Nobelprisen i fysiologi eller medisin 2000

REDAKSJONELT

PER ANDERSEN

Per Andersen (f. 1930) er seniorforsker ved Universitetet i Oslo. Han har arbeidet med synaptiske mekanismer i hippocampus, særlig med cellulære og molekulære mekanismer ved langtidspotensering.

Universitetet i Oslo

Postboks 1103 Blindern

0317 Oslo

Årets nobelpris i fysiologi eller medisin ble gitt til Arvid Carlsson, Paul Greengard og Eric Kandel for deres undersøkelser over langsom synaptisk transmisjon formidlet av dopamin, serotonin eller noradrenalin.

Arvid Carlsson (f. 1923) professor emeritus i farmakologi ved Göteborgs Universitet, får prisen for sin oppdagelse av at dopamin er en nevrotransmitter i hjernen og sine hypoteser om dopamins sentrale rolle for parkinsonisme og for schizofreni.

Paul Greengard (f. 1925) siden 1983 Vincent Astor-professor ved The Rockefeller University i New York, får prisen for sin oppdagelse av mekanismene for dopamins virkemåte.

Eric R. Kandel (f. 1929) siden 1983 professor ved Center for Neurobiology and Behavior, Columbia University, New York, får prisen for sine oppdagelser av sentrale cellulære og molekulære mekanismer for læring og hukommelse.

Deres felles plattform er studier av langsom synaptisk transmisjon. Mens den bedre kjente, raske synaptiske overføring formidles av transmitterinduserte ionestrømmer av få millisekunders varighet, virker andre nevrotransmittere på en helt annen måte, nemlig ved å aktivere metabolske prosesser i nerve-, muskel eller kjertelceller. Derved kan de påvirke mer langvarige endringer av nervesystemets funksjon som vekstprosesser, læring og hukommelse. De er også involvert i mange patologiske prosesser.

Som ung dosent studerte Carlsson hos B. Brodie ved National Institutes of Health, Bethesda, som utviklet spektrofotofluorometeret til bestemmelse av monoaminer. Carlsson, som fant at reserpin gjorde forsøksdyr akinetiske, ville undersøke om disse effektene ble formidlet av monoaminer. I et samarbeid

med Nils-Åke Hillarp, grunnleggeren av den sterke svenske forskningstradisjon i nevrohistokjemi, fant han at reserpin tømte både binyrens, hjertets og hjernens lagre av katekolaminer. Han fant at hjernen inneholdt omtrent like meget dopamin som noradrenalin. Dopaminet forsvant under reserpinbehandling, men returnerte etter l-dopatilførsel, noe som også normaliserte dyrets motorikk. Derfor konkluderte Carlsson i 1958 med at dopamin var en nevrotransmitter i nervesystemet. Dette er hovedårsaken til at han i år får nobelprisen (1). Selv om hypotesen til å begynne med møtte betydelig motstand, førte to forhold til at den etter hvert ble akseptert: For det første l-dopas frapperende effekt hos parkinsonpasienter (uavhengig vist av Hornykiewicz i Wien) og for det andre de sensitive og spesifikke metoder for fluorescensmikroskopi som Hillarp & Carlsson utviklet som gjorde at dopamin og andre aktuelle monoaminer kunne lokaliseres og kvantifiseres. Derved kunne dopaminbiologien relateres til patofysiologiske forhold.

Carlssons to viktige teorier, dopaminsvikthypotesen for parkinsonisme (1) og dopaminhyperreaktivitet som årsak til de positive symptomer ved schizofreni (2), har vært veiledende for videreutvikling av nye medikamenter og teknikker for diagnose og behandling av parkinsonisme og schizofreni.

Paul Greengard får prisen for oppdagelsen av at monoaminers cerebrale effekter som oftest skyldes proteinfosforylering. Proteinfosforylering og -defosforylering kontrollerer en hærskare av nevronale funksjoner, fra celledifferensiering til læring og hukommelse. Greengard har oppdaget en rekke spesifikke nevronale fosfoproteiner. Den første av disse var synapsin som utgjør 1 – 2 % av alle proteiner i sentralnervesystemet. For et annet fosfoprotein, DARPP-32 (dopamin and adenosine monophosphate regulated phosphoprotein – 32 kDa), er det hyggelig å registrere at en norsk forsker, professor Sven Ivar Walaas ved Nevrokjemisk laboratorium, Universitetet i Oslo og Greengard oppdaget dette proteinet sammen i 1983 (3). De fant også at det var særlig konsentrert i striatum. Proteinets har senere vist seg å være et essensielt molekyl for alle dopamininduserte prosesser i sentralnervesystemet, et slags sentralt eksekutivmolekyl (4).

Eric Richard Kandel ble født i Wien. Hans jødiske familie måtte etter Anschluss rømme til USA i 1939. Han studerte medisin og hadde planlagt en karriere i psykoanalyse, men ble etter flere års utdanning i psykiatri trukket over til eksperimentelt arbeid. Hovedbegrunnelsen for tildelingen av nobelprisen er hans oppdagelse av basale cellulære og molekylære trinn i læring og hukommelse. Kandels læringsstudier hos den marine snegl *Aplysia* har vært spesielt viktige fordi dyrets oversiktlige nervesystem tillater kontrollerte studier av aktuelle cellulære prosesser for enkel og moderat komplisert læring. Etter å ha vist at trening gir atferdsendringer etter samme regler som læring hos pattedyr, fant han at spesielle synapser i det nevronale nettverk var plastiske – de endret sin effektivitet som følge av trening. Han studerte først enkle, ikke-assosiative læreprosesser som habituering og sensitisering, men senere også klassisk betingede reflekser (5). Ved habituering, der en rekke gjentatte stimuli ikke får noen merkbar konsekvens, skjer en reduksjon av synaptisk effektivitet. Ved sensitisering, der stimuleringen kobles til en smertepåvirkning, øker aktuelle synapser sin styrke. Ved betingede reflekser utløses liknende prosesser som ved sensitisering, bare enda mer effektivt slik at transmitterfrigjøringen

ved kritiske synapser henholdsvis minker eller øker. En type serotoninerg presynaptisk kontroll aktiverer en molekylær kaskade: G-proteiner Æ aktivert adenylylsyklase Æ økt cAMP Æ aktivert proteinkinase A (PKA) Æ delvis lukning av en K^+ -kanal Æ økt presynaptisk Ca^{2+} innstrømning Æ økt frigjøring av transmitter. Kandels forskning har vist

at langvarig læring gir nydanning av synapser og at slike endringer krever proteinsyntese. Dette skyldes aktivering av spesielle deler av genomet via transkripsjonsfaktorene CREB1 og CREB2 (6). Kandel har også gjort fundamentale studier over hippocampus' rolle for hukommelse og vist at de samme prosessene som brukes i Aplysia også nyttes i pattedyrhjernen. Han var her blant de første som brukte genetisk manipulering av glutamatbindende reseptorer for å analysere læringsmekanismer.

LITTERATUR

1. Carlsson A. Perspectives on the discovery of central monoaminergic neurotransmission. *Ann Rev Neurosci* 1987; 10: 19 – 40.
2. Carlsson A. Antipsychotic drugs and catecholamine synapses. *J Psychiatr Res* 1974; 11: 57 – 64.
3. Walaas SI, Aswad DW, Greengard P. A dopamine- and cyclic AMP-regulated phosphoprotein enriched in dopamine-innervated brain regions. *Nature* 1983; 301: 69 – 71.
4. Fienberg AA, Hiroi N, Mermelstein PG, Song W, Snyder GL, Nishi A et al. DARPP-32: regulator of the efficacy of dopaminergic neurotransmission. *Science* 1998; 281: 838 – 42.
5. Kandel ER, Schwartz JH, Jessel TM. Principles of neural science. 4. utg. New York: McGraw-Hill, 2000.
6. Kandel ER, Abel T. Neuropeptides, adenylyl cyclase, and memory storage. *Science* 1995; 268: 825 – 6.

Publisert: 10. desember 2000. Tidsskr Nor Legeforen.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2026. Lastet ned fra tidsskriftet.no 25. mars 2026.