



UPPSALA  
UNIVERSITET

# Hjärnans utveckling och hur den påverkas av nikotin

Frida Löv

---

Independent Project in Biology  
Självständigt arbete i biologi, 15 hp, vårterminen 2014  
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

## Sammandrag

Hjärnan börjar redan anläggas i tidigt skede av graviditeten. Den har odifferentierade celler och formen som ett litet rör. I detta stadium sker organogenesen, d.v.s. organ anläggs. Om ett fel skulle uppstå här leder det till att organ som hjärnan felkonstrueras och missbildas.

Med tiden så vidareutvecklas fostrets hjärna och skapar olika typer av nervceller såsom neuroner med olika signalsubstanser och de olika gliacellerna. Även utvecklingen av myelinisering runt axonerna startar under utvecklingen i livmodern. En del påstår att vi föds för tidigt, eftersom en nyfödd är i stort sätt hjälplös för den inte har en tillräckligt utvecklad hjärna att klara sig. För det är inte hjärnan helt utvecklad. Det har visats i studier att nyfödda reagerar på bl.a. musik, beröring och sin moders röst. Om vi hade fötts senare skulle inte modern kunna klara föda sitt barn p.g.a. att skallen är för stor.

Under de första åren är hjärnan mycket aktiv. Barnet lyssnar mycket och ser på kroppsspråk samt ansiktsuttryck för att börja lära sig kommunicera med omgivningen. När barnet uppnått två års ålder kan det med enkla ord ställa frågor. Det uppfattas som egoistiskt och nyfiket. Motoriken förbättras och mer medvetna val sker efter fem års ålder. Efter 10 års ålder flyttar en väsentlig del av hjärnans aktivitet från nackloben till pannloben. Förmågan att lösa problem förbättras och redan i den åldern kan barnet se alternativa lösningar på ett givet problem och även vilka konsekvenser de skulle föra med sig. Under hela hjärnans utveckling sker synapsavvågningar. I puberteten gör vi medvetna val som leder till att neuronernas synapser blir mer aktiva och stabila i den delen av hjärnan, medan andra synapser tillbakabildas där det inte sker lika mycket aktivitet. Sedan i vuxen ålder fortsätter myeliniseringen och synapsutvecklingen.

Hjärnan påverkas olika i de olika stadierna under sin utveckling. Om modern utsätts för nikotin genom tobaksrök när hon är gravid, kan komplikationer uppkomma, som i allvarliga fall kan leda till fosterdöd och missfall. Det ökar risken för skador på hjärnan som kan leda till mentala funktionsstörningar t.ex. ADHD. Påverkan av nikotin efter födseln kan ge olika effekter. Effekterna har visats inte bara vara skadande utan även prestationshöjande i korta sekvenser.

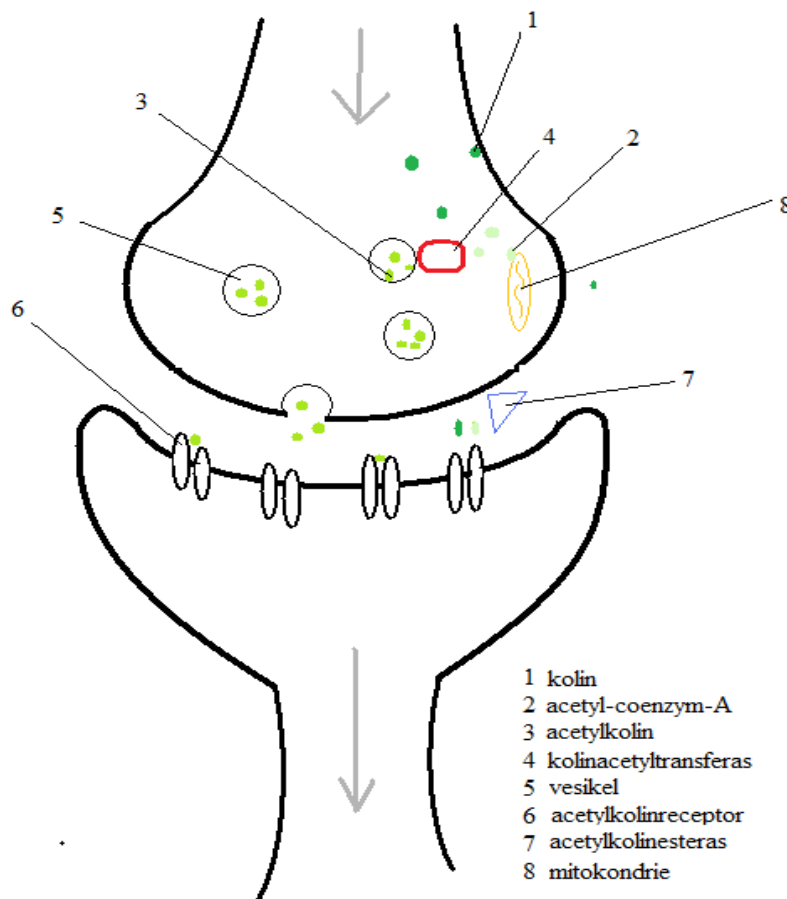
## Inledning

John Locke (1632-1704), var upplysningsfilosof och han anses vara fadern till den klassiska liberalismen. Han trodde att hjärnan i ett nyfött barn var som ett oskrivet papper. Att det var människorna som stod barnet nära, som fyllde hjärnan med de olika sinnen, språket förståndet m.m. I 300 år ansågs barnet som en oförmögen, mindre värd vuxen, men barnläkaren Benjamin Spock (1903-1998) visade att även nyfödda barn kunde reagera på exempelvis lugn musik och sin moders röst, vilket bevisade att hjärnan inte är ett tomt blad utan har till viss del utvecklade färdigheter som till exempel de fem sinnen (Bruer 1999, Huttenlocher 2003).

Indianerna var först med att använda tobak som ett läkemedel och efter att Columbus besökte Amerika på 1400-talet så tog han seden med sig hem till Europa (Nationalencyklopedin.b 2012-11-19). Idag är det konstaterat att tobaksrök inte är bra för hälsan. De olika ämnena i röken har stora negativa effekter i olika organ i människokroppen och dessutom är nikotin beroendeframkallande. Trots detta var det inte länge sedan som det var fritt att röka på allmänna platser såsom restauranger och arbetsplatser.

Tobakscigarett förekommer i många märken ute i handeln och tobakens ursprung och sammansättning varierar en hel del. Vissa ämnen, såsom nikotin och stenkolstjära förekommer i alla typer av tobak (Nationalencyklopedin.b 2012-11-19). Även om tobak innehåller tusentals kemiska ämnen är det framförallt nikotin som påverkar hjärnan. Nikotin binder till och aktiverar acetylkolinreceptorer i det autonoma nervsystemet på ett liknande sätt som acetylkolin (Ankarberg 2003).

Hjärnans nervceller kan delas in i två grupper; neuroner och gliaceller. De flesta nervceller är så kallade gliaceller eller neurogliaceller. De är ca fyra gånger så många jämfört med neuroner. Utan gliacellerna skulle inte hjärnan kunna ha den kapacitet som den har. Det finns flera olika gliaceller som har olika uppgifter. Neuronerna är de celler som flest förknippar med hjärnceller. Det är de som skapar de stora signalsystemen. Deras huvuduppgift är att uppfatta och sända signaler i form av nervimpulser med olika transmittorer (signalsubstanser).



Figur 1. En aktiverad synaps som använder acetylkolin som signalsubstans. Bilden omritad efter Reece and Campbell 8th ed.

Ett av hjärnans viktigaste signalsystem är det kolinerga systemet. Det använder acetylkolin som transmittor vilket ger effekter på vår inlärning, minne, hörsel och syn (Karczmar 1975, Nabeshima 1993, Perry *et al.* 1999). Då det sänds en signal från en neuron till en annan, reagerar enzymet kolinacetyltransferas och syntetiserar acetyl-coenzym-A med kolin, vilket bildar signalsubstansen acetylkolin. När acetylkolin utsöndras i synapsklyftan är det enzymet, acetylkolinesteras, som bryter ner det så det kan återanvändas till nästa signalering och detta ger plats åt en ny nervimpuls. (fig. 1).

## Frågeställningar

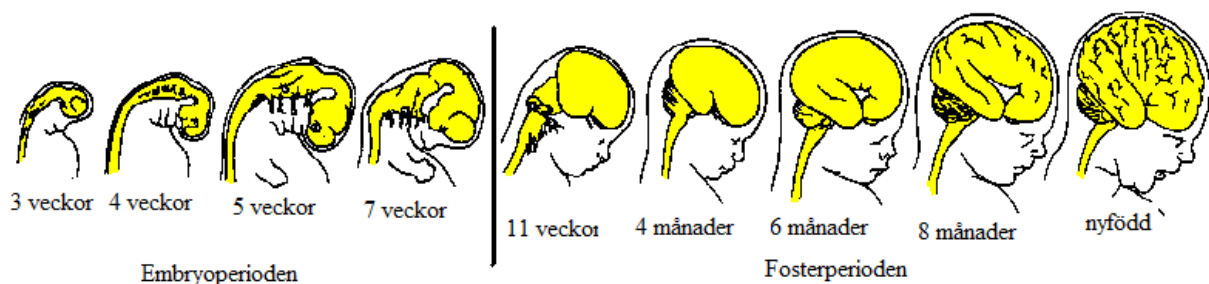
\*Hur utvecklas hjärnan?

\*Vad händer då hjärnan utsätts för nikotin i de olika stadierna?

Syftet med denna uppsats är att på en djupare nivå förstå hur hjärnan utvecklas och vad som kan hända om den i olika perioder utsätts för nikotin.

## Hjärnans utveckling före födseln

Hjärnans utveckling innan födseln kan delas in i två olika perioder: embryo- och fosterperioden. Dessa skiljer sig åt mellan olika djurarter. Hos människa utgörs embryoperioden av graviditetens första 8 - 10 veckor och fosterperioden av resterande 30 - 32 veckor (Ankarberg 2003).



Figur 2. Hjärnans utveckling i embryoperioden respektive fosterperioden. Omritad efter Erik H. Chudler, University of Washington.

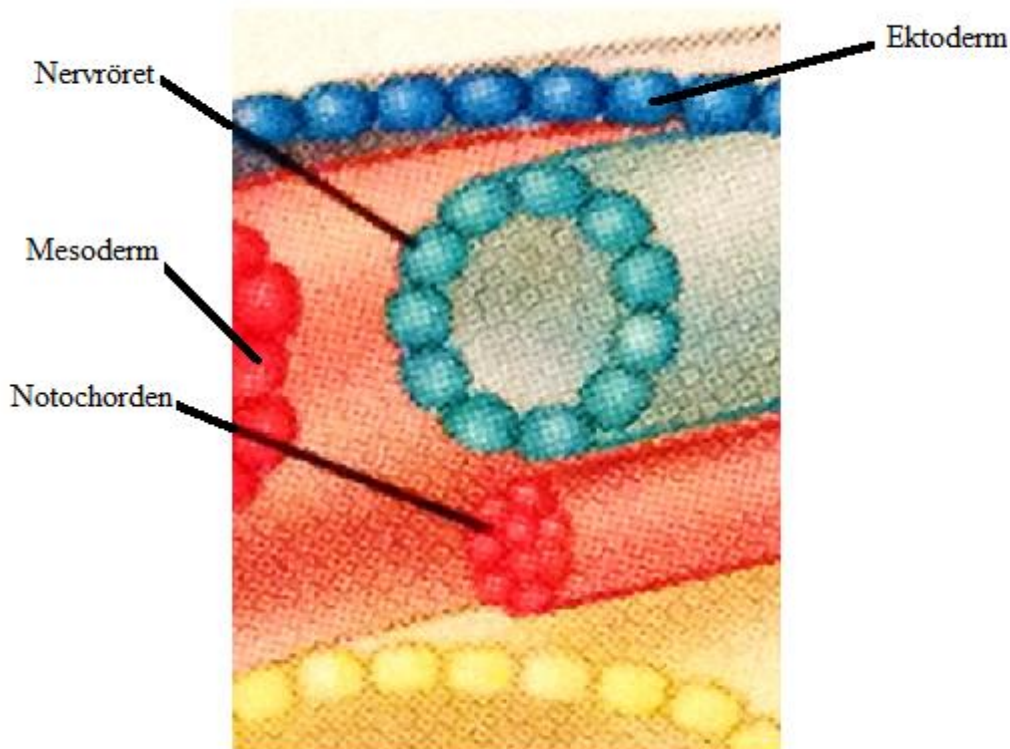
### Embryoperioden

Då ett ägg har befruktats och påbörjat celldelningen kallas den för blastocyst, som vandrar ner till livmodern där implantation sker i väggen på livmodern. I tredje veckan sker den så kallade gastruleringen, som är en process då hastigheten på celldelningen minskar, cellerna differentieras och får olika former och funktioner (Changeux 1997, Edman 1992, Lagercrantz *et al.* 2002). För hjärnans utveckling i embryot är det ektodermet, cellerna runt om embryot, som skapar en platta. Denna platta formas till ett slutet rör, som till en början är öppet i båda ändarna. Detta rör är vad som bildar huvud-svans-axeln och det är här som alla delar av det centrala nervsystemet utvecklas, såsom hjärna och ryggmärg. Förslutningen av nervröret är en kritisk period i hjärnans utveckling. Det börjar med att mitten försluts och fortsätter ut mot båda ändarna. Om något händer och förslutningen inte blir fullständig kan barnet exempelvis bli utan hjässa (Lagercrantz 2012-11-15).

Hos ett embryo delar sig nervcellerna sig spontant och utan en hämning av delningsprocessen skulle hjärnan riskera att bli för stor. Ämnet som hämmar nervcellsbildningen heter benmorfogenetiskt protein (BMP). Vid försök att hämma BMP har det visats sig förorsaka funktionella störningar i hjärnan (Larsen 1997, Wolpert 1997).

Denna process behöver även något som bestämmer hur och i vilken ordning allt skall ske. I mesodermet, cellerna under nervröret, bildas ett rör den så kallade notochorden. Den

kontrollerar hjärnans och ryggmärgens utveckling via så kallade igelkottsprotein (Campbell *et al.* 2008).



Figur 3. Notochordens placering under nervröret. Bilden omritad efter Reece & Campbell

Notochorden har även fler uppgifter som berör nervsystemet. Den kontrollerar även utvecklingen av såväl motoriska som sensoriska nervceller. Båda celltyperna utvecklas från nervröret, de motoriska från buksidan och de sensoriska från ryggsidan. Detta leder till att notochorden är den som ger oss en ryggsida (baksida) och en magsida (framsida) (Larsen 1997, Wolpert 1997).

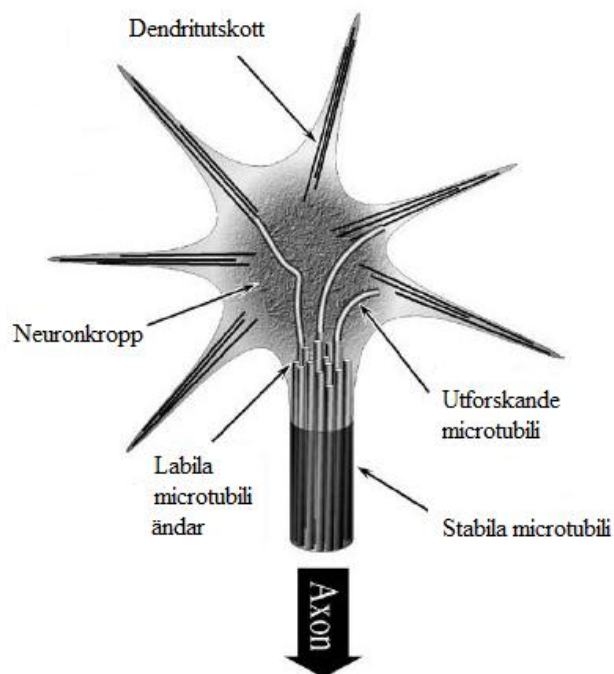
### Fosterperioden

8-10 veckor efter befruktningen är embryoperioden över och fosterperioden startar. Inne i nervröret, i hålrummen (de ventrikulära zonerna), sker nu en snabbt accelererande ökning av antalet neuroner. Stammnervceller är de celler som skapar nya neuroner. De har en delningshastighet på 200 000/min, och bildar totalt 100 miljarder neuroner. Dottercellen till stammnervcellen migrerar uppåt mot hjärnbarken medan stammnervcellen fortsätter att tillverka neuroner i ytterligare 19 generationer innan de slutligen dör (Lagercrantz *et al.* 2002, Specter 2002).

Denna fas i hjärnans utveckling pågår mellan 12:e och 24:e graviditetsveckan. Neuronerna migrerar längs smala gliatrådar med hjälp av CAM (celladhesionsmolekyler). Omogna neuronerna migrerar och placerar sig ovanpå de äldre neuronerna och till slut har sex olika lager bildats i hjärnbarken, lilla hjärnan och hippocampus, som är den del av hjärnan där korttidsminnet och förmågan att skapa nya minnen ligger. Neuronerna i dessa lager har skilda funktioner (Lagercrantz *et al.* 2002, Specter 2002). Att de olika neuronerna hamnar på rätt plats förklaras av signalsubstanserna glutamat och reelin m.fl. som sitter längs med gliatrådarna, vilka leder neuronet till rätt område. Det finns också glykogen längs med gliatrådarna vilket är energi till transporten. För delar av hjärnan, som inte har lager, migrerar neuronerna horisontellt ut till sina positioner utan hjälp av gliatrådar (Lagercrantz *et al.* 2002, Specter 2002). Neuroner som innehåller signalsubstansen gamma-amino-smörtsyra migrerar till thalamus, vilken är en integrerande kopplingsstation. Thalamus bestämmer över viljestyrda rörelser och avgör om signaler från olika sensorer som till exempel känsel och lukt är viktiga nog att sända vidare eller inte. Dessa neuronerna har tillkommit sent under människans evolution. Neuronerna med gamma-amino-smörtsyra anses ha betydelse för vår förmåga att tala olika språk och tyda symboler (Lagercrantz *et al.* 2002, Specter 2002).

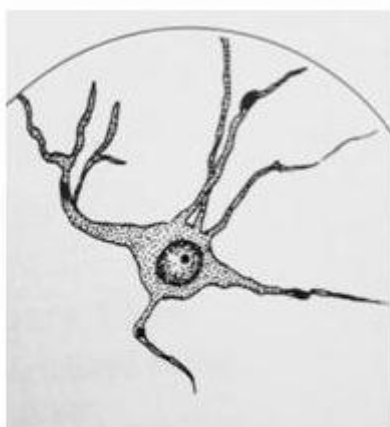
Det som är så speciellt med hjärnan är dess kommunikationsförmåga. Alla neuronerna och tillhörande gliaceller är sammankopplade i ett stort nätverk. Runt 20:e veckan efter befruktningen börjar detta nätverk att utvecklas. Då en neuron hittat sin plats börjar den via utveckling av sina utskott (dendriter och axon) skapa kontakt med andra neuronerna och även med muskler och körtlar (fig 4).

Axon, det långa utskottet som alla neuronerna sänder sin signal genom, har en så kallad tillväxtkon. Det är den som leder axonen till rätt plats, som kan befinna sig antingen på ett kort eller långt avstånd från utgångspunkten. Den längsta axonen sträcker sig från ryggraden till stortån (Lagercrantz *et al.* 2002, Specter 2002). Tillväxtkonerna reagerar på så kallade axonvisande molekyler som leder axonen till rätt position. Många neuronerna korsar varandras axoner, och även vrider och korsar sin egen axon. Detta har resulterat till att vänster hjärnhalva styr den högra delen av kroppen och höger hjärnhalva styr den vänstra. (Lagercrantz 2012-11-15).



Figur 4. Neuron är framme i position och börjar utveckla dendriter och axon. Bilden omritad efter Ed Meritt.

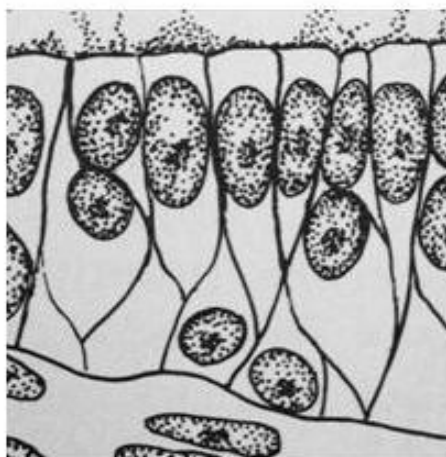
Gliacellerna är andra typer av nervceller än neuroner. Det finns flera typer med olika uppgifter för hjärnan och för ryggmärgen. Microgliaceller, vilka är fagocytiska och tillhör kroppens immunsystem, tar hand om avfallen från hjärnan. Ependymceller finns både i de så kallade ventriklarna i hjärnan samt i ryggmärgen. I ventriklarna är de utrustade med microvilli och bildar tillsammans med blodkapillärer den struktur som kallas choroid plexus. Denna struktur har till uppgift att bilda cerebrospinalvätska, som cirkulerar i hjärnans ventriklarna och i ryggmärgens centralkanal. Astrocyterna, som är störst, har flera arbetsuppgifter. De skapar bl.a. stadga och struktur i nervvävnadens extracellulära matrix. De tillför dessutom näringsämnen och för neuronens ämnesomsättning. Astrocyterna som ligger i närheten av kapillärerna i hjärnan är de som i ett senare skede, efter födseln, med sina utskott skapar ett yttre lager utanför blodkapillärernas endotelceller (blod-hjärn-barriären). Oligodendrocyter är de celler som skapar myelinskidorna kring axonerna (Spence 1990).



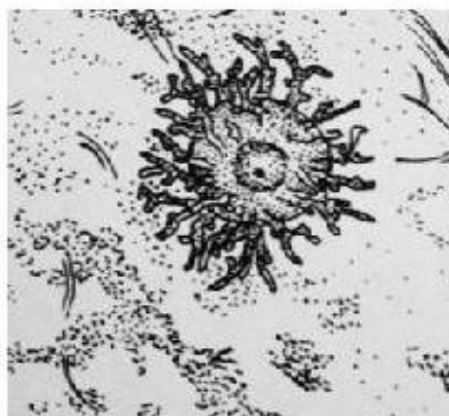
Oligodendrocyt



Microglia



Ependymceller

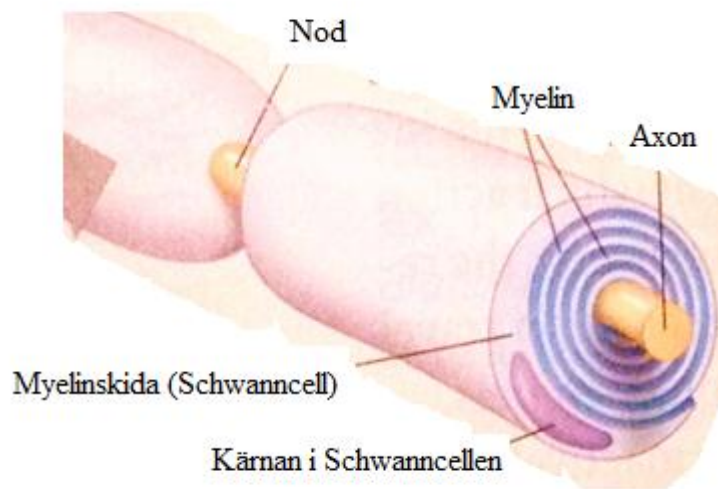


Astrocyt

Figur 5. De fyra olika gliacellerna är handritade. Bilderna är tagna från Spence P. Alexander.

Myeliniseringen påbörjas omkring den 23:e graviditetsveckan. Myelin är ett isolerande ämne som anläggs runt axonen vilket gör att signaleringen går fortare (fig. 6). De axoner som först myeliniseras i denna period är de neuroner som sänder flest signaler, d.v.s. neuronerna

från hjärnan ut till muskulatur i armar och ben. Senare, några veckor innan födseln myeliniseras även axonerna som går från sinnen såsom lukt och syn (Lagercrantz *et al.* 2002, Specter 2002).



Figur 6. Myeliniserad axon. Bilden omritad efter Reece & Campbell.

När fostret nått 20:e veckan påbörjas veckningen av hjärnans bark som möjliggör den nu pågående kraftiga tillväxten av nervvävnaden. Veckningen, som innebär en betydande ytförstoring, ger upphov till hjärnbarkens vindlingar och fåror. Denna ytförstoring skapar det nödvändiga utrymmet för det mycket stora antalet nybildade neuroner och synapser. Utan vindlingar och fåror, som ofta saknas hos individer med Downs syndrom, hämmas hjärnans utveckling (Nathaneilsz 1992, Sokol 2003).



Figur 7. Hjärnans vindlingar och fåror. Bilden omritad efter Neurologiskt Handikappades Riksförbund (NHR), Stefan Käll.

Våra sinnen, känsel, lukt, smak, hörsel och syn utvecklas innan vi föds, men förstärks och blir skarpare efter födseln. Redan på 1930-talet upptäcktes att ett 16 veckor gammalt aborterat människofoster reagerade på beröring. Även upplevelse av smärta kunde senare fastställas då



engelska forskare kunde uppmäta ökade halter av stresshormoner när de stack en nål i buken på fostret, men ingen ökning då de stack nålen i navelsträngen, där det inte sitter några smärtreceptorer (Nathaneilsz 1992, Sokol 2003). Lukt och smak utvecklas också tidigt i fosterstadiet. Näsan börjar utveckla sina luktreceptorer (glomerulicellerna) vilka kan upptäcka 10 000 olika dofter genom att receptorerna kan kombinera sin signalering till hjärnan. Då forskare injicerat en glukoslösning i fostervattnet dricker fostret mer och mängden fostervatten minskar. Om istället en besk lösning injiceras dricker fostret mindre och mängden fostervatten minskar inte (Nathaneilsz 1992, Sokol 2003). Runt 20:e graviditetsveckan kan fostret reagera på ljud. Det har ifrågasatts hur mycket inkommande ljud från omgivningen ett foster egentligen kan uppskatta eftersom moderns hjärtslag och ljud från moderns tarmar och blodkärl är uppemot 80 db vilket ungefär motsvara ljudnivån på en väl trafikerad väg. Ljud med hög frekvens passerar lättare än ljud med låg frekvens genom livmoderväggen (Nathaneilsz 1992, Sokol 2003). Det sista sinnet som utvecklas hos fostret är synen. Om man lyser med en lampa mot livmodern kommer fostret vända sig mot ljuset. Fostret håller periodvis ögonen öppna inne i livmodern och stimulerar därmed ögats sinnesceller. Enligt Majdan och Shatz (2006) måste denna stimulering ske för att synnervernas synapser skall kopplas rätt. En annan studie om vesslors synnerver resulterade i, att om inte synapser aktiverades och kopplades rätt, så tillbakabildades synnerven. Minnet är så starkt kopplat till de olika sinnena så om man utsätter ett foster för påtagligt kraftiga påfrestningar kommer det fostret att minnas påfrestningarna senare i livet (Nathaneilsz 1992, Sokol 2003).

## Exponering för nikotin före födseln

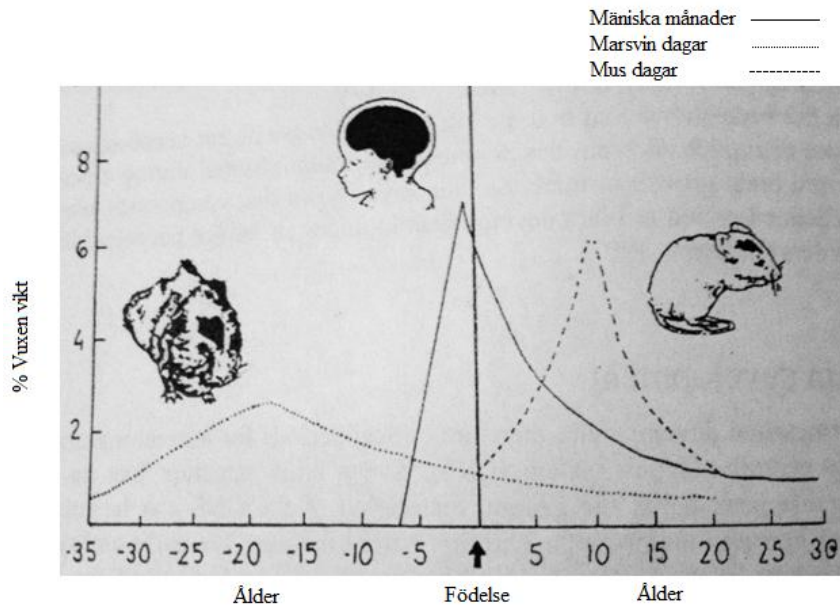
Om modern röker under de första veckorna av sin graviditet kommer det sannolikt inte påverka det blivande embryot eftersom moderkakan ännu inte är utvecklad och därmed blir exponeringen för nikotin mycket liten. Efter det att blastocysten utvecklats till embryo och moderkakan bildats kommer många ämnen att effektivt transporteras mellan modern och embryot. Det leder till om nu modern skulle röka kommer även embryot i indirekt kontakt med de toxiska ämnen som tobaksrök innehåller. Många toxiska ämnen som kommer i kontakt med embryot såsom nikotin, kan leda till embryodöd och missfall (Rogers & Kavlock 2010). Studier visar att även om embryot överlever är det stor risk senare i livet att individen får koncentrationssvårigheter, svårt att lära sig räkna och läsa och även kommer att få diagnosen attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (Piper & Corbett 2012-11-20).

Även i fosterstadiet kan effekter av nikotinpåverkan ske såsom missfall och tillväxthämning samt att allergier kan komma att utvecklas (CAN 2012-11-12). Då nikotin påverkar hjärnan hos modern sker ett dopaminpåsläpp, d.v.s. belöningssystemet startar. För fostret blir det inte samma effekt. Fostrets belöningssystem felprogrammeras och det bildas mindre dopamin, vilket misstänks till att barnet senare kan komma få ADHD. ADHD eller uppmärksamhetsstörningar sker då dopamintillförseln är svag hos en individ (Nathaneilsz 1992, Sokol 2003). I en studie av Respass m.fl. (2011) visas det att barn från mödrar som rökt tobak under graviditeten, visar tendenser till ADHD, koncentrationssvårigheter och uppmärksamhetsstörningar m.m.

I ett arbete av Hernández-Martinez *et al.* (2011) omfattande 282 nyfödda friska barn studerades deras beteenden och motorik. Spädbarnen delades upp i två grupper; exponerade för tobaksrök (antingen att modern eller någon annan närstående rökt) och oexponerade. Resultaten skilde sig signifikant mellan de barn som blivit utsatta för tobaksrök och kontrollgruppen. De utsatta visade betydligt sämre värden i motoriska funktioner och uppmärksamhetssvårigheter.

## BGS – en kritisk period

Under en viss period i hjärnans utveckling har den visats vara betydligt mer sårbar än under andra stadier i utvecklingen (Dobbing 1974). Den så kallade hjärnmognadsspurten (brain-growth-spurt, BGS) är den period då hjärnan utvecklas och tillväxer som allra snabbast i livet (fig. 7) (Dobbing & Sands 1979).



Figur 7. Visar kurvan hur vikten av procentuell vuxen hjärna plottas mot åldern på respektive marsvin, människa och mus. Bild från Davidson & Dobbing (1968), modifierad och med tillåtelse av Per Eriksson.

Denna period pågår olika länge hos olika arter. Hos människan är denna period från senare delen av graviditeten till de två första åren efter födseln (Davidson & Dobbing 1968). BGS karakteriseras av fem skeenden; axon och dendriter tillväxer snabbt, synapser formas och kopplas ihop, hjärnlipider syntetiseras, biokemiska förändringar som formar om hjärnan till dess vuxna form, och motoriska och sensoriska egenskaper utvecklas (Davidson & Dobbing 1968).

Om fostret eller barnet skulle komma i kontakt med en toxisk substans som nikotin under denna period, kommer hjärnan eventuellt att visa tydlig påverkan senare i livet. Det har visats i studier att när en mus i denna period blir exponerat för nikotin resulterar det i att enzymerna acetylkolinesteras och kolinacetyltransferas ökar i aktivitet (Ankarberg 2003). Detta leder till att musen ändrar sitt beteende eftersom det kolinerga nervsystemet inte fungerar optimalt. Även i vuxen ålder kvarstår signifikanta skillnader i beteende. En mus som blivit exponerad för nikotin i BGS-perioden visar en större acceptans om den blir exponerad för nikotin i vuxen ålder (Ankarberg 2003).

## Hjärnans utveckling och funktionella förändringar efter födsel

Efter födseln sker ingen nybildning av neuroner. Hjärnan fortsätter med att genomgå så kallad neural plasticitet. Det är pågående förändringar av neuroner med deras synapser, som pågått även under fosterperioden. Neural plasticiteten fortsätter att utveckla hjärnans kapacitet (Lillard & Erisir 2011).

Axonerna är nu kopplade i tillsynes ett mycket ostrukturerat nätverk. Efter hand blir detta nätverk mer och mer uppstrukturerat och förbättrat. Det finns ett fåtal biologer som anser att vi föds omogna, eftersom spädbarn under de första månaderna inte kan ge en kontrollerad respons eller att skallen inte är sammanfogat t.ex. Nyfödda från många andra arter kan stå och gå i stort sätt direkt efter födsel (Lagercrantz 1996, Leven 2001).

Det har visats i studier på nyfödda råttor, att först efter de första andetagerna aktiveras det så kallade noradrenalinssystemet. Noradrenalin har stor betydelse för vakenhet, uppmärksamhet och aktivitet. Noradrenalinssystemet och en del så kallade tidiga gener (*c-jun* och *c-fos*) aktiverar flera kedjereaktioner, som skapar olika signalsubstanser till neuronerna i hjärnan (Lagercrantz 1996, Leven 2001). Dessa signalsubstanser visar att hjärnan aktiveras på ett helt annat sätt än inuti livmodern.

Först vid ca sex veckors ålder börjar aktiviteten i barnets framhjärna att öka och barnet börjar kunna göra kontrollerade små rörelser, som exempelvis kunna ge ett svarsleende. Efter tre månader börjar synapsbildningen mellan neuroner i hjärnbarken att utökas markant, speciellt i syn- och hörselcentrat. Likaså i andningscentrat, som är mycket viktigt i samband med att barnet skall lära sig prata. I samband med att hjärnbarken utvecklas kommer en allt större andel av de motoriska funktionerna att styras av viljan och även minnet börjar ta form (Lagercrantz 2012-11-15). Ett fyra till sex månader gammalt spädbarn har nu utvecklat syncentrat så att det kan se och förstå vad djupseende är, vilket leder till att barnets förmåga att bedöma avstånd har blivit mycket bättre. Det lyssnar noga hur föräldrarna talar för att sedan själv lära sig. Även den motoriska förmågan förbättras och spädbarnet kan föra ett föremål från den ena handen till den andra utan problem (Lagercrantz 2012-11-15). Från sju månaders ålder börjar arbetsminnet (förmåga till problemlösning och språkinläring) bearbetas och barnet kan komma ihåg var någon har placerat ett visst föremål. Barnet vet vilka de egna föräldrarna är och ogillar då att bli lämnad själv med en främmande person. Talet börjar även utvecklas med korta stavelser som ma, da, di m.fl. Vid ett års ålder ökar nybildandet av synapser mycket i främre delen av hjärnan, vilket leder till att barnet kan börja tala i form av korta enstaka ord. Minnet är betydligt mer utvecklat så att barnet känner igen sin egen spegelbild. Det kan även peka ut var näsa, ögon och mun sitter (Lagercrantz 2012-11-15).

Trots att hjärnans mest händelserika utvecklingsperiod är mer eller mindre förbi, fortsätter hjärnan att utvecklas med myelinisering (Lagercrantz 2012-11-15). Alla hjärnans funktioner förbättras och tränas för att barnets sinnen, medvetande, minne m.m. skall bli så bra som möjligt. Det gör att synapser och även neuroner och gliaceller försvinner som inte har någon funktion. Med tiden förbättras hjärnans nätverk och det blir lättare för barnet att fokusera på en tanke i taget (Lagercrantz 2012-11-15).

Det är nu som barnets astrocyter bildar med sina utskott och endotelcellerna i blodkapillärerna den så kallade blod-hjärn-barriären. Astrocyterna är i direkt anslutning till kapillärerna där näringsämnen och andra ämnen passerar med blodet, för att kontrollera vad som når neuronerna i hjärnan (Tortora & Grabowski 2003). Detta ger ett extra skydd mot toxiska

substanser, men substanser som är fettlösliga kan fortfarande ta sig igenom barriären. Inflammationer och/eller trauma mot huvudet kan skada blod-hjärn-barriären och detta kan leda till att barriären bryts ned (Tortora & Grabowski 2003).

När barnet är två år klarar det av enkla pussel och frågor ständigt. Talet är något omoget, men barnet pratar ofta och mycket. Då barnet fyllt tre år omfattar ordförrådet ca 500 ord. Barnet kan nu förklara ur ett jag-perspektiv hur den känner sig och upplever situationer (Lagercrantz 2012-11-15). En fyraåring har tillräckligt utvecklade motoriska färdigheter för att exempelvis klara av att knäppa knappar, bygga enkla broar med klossar och rita gubbar. Barnet tycker det är roligt att leka med olika problemlösande uppgifter då den delen av hjärnan utvecklas mer och mer. Historiestunder är enormt uppskattande, men en fyraåring klarar inte av att skilja på verklighet och fantasi (Lagercrantz 2012-11-15).

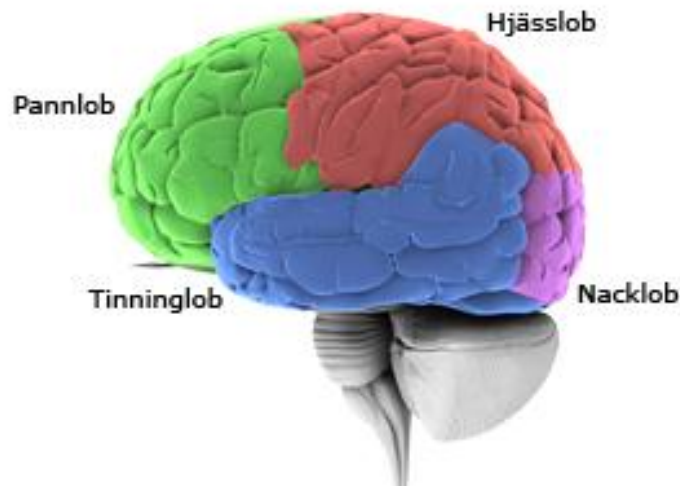
Efter fem års ålder klarar barnet av att förstå skillnaden mellan rätt och fel. Det väljer medvetet sina vänner att leka med och kan agera som en beskyddare av yngre barn. Det sker ytterligare gallringar av nervceller och nu är det svårare att forma om vad en femåring har lärt sig, som till exempel det språk som barnet har lärt sig. Det pratar nu mer eller mindre felfritt, men detta gäller inte alltid för tvåspråkiga barn. Vid sju års ålder ändras inte antalet synapser, d.v.s. det bildas lika många som det försvinner. Nätverket av neuroner som förut var mycket ostrukturerat har blivit betydligt mer strukturerat och bildat ett välutformat nätverk (Lagercrantz 2012-11-15).

I hjärnan sker det flera förändringar, inte så mycket viktmässigt eller storleksmässigt för den är praktiskt taget färdigväxt, men utvecklingen med förbindelser mellan olika delar av hjärnan fortsätter. Nu flyttas fokus från nackloben till pannloben och hjärnan klarar av mer problemlösningar och har ett så utvecklat minne att personen minns hur man skall kunna lösa liknande problem (Lagercrantz 2012-11-15).

I puberteten har hjärnan som flest kopplingar mellan neuroner och gliaceller, men samtidigt så försvinner många neuroner och gliaceller i denna period av livet. Jay Giedd beskriver tiden i tonåren är då hjärnan präglas. D.v.s. nu finns det överskott på neuroner och gliaceller. Beroende på de medvetna valen vi gör, så kommer neuroner och gliaceller i den delen av hjärnan där det prioriteras att kvarstå, medan andra neuroner och gliaceller selekteras bort (Giedd 2012-11-20). Senare i tonåren börjar individen kunna fatta medvetna beslut och se konsekvenserna av dessa samt att kunna framtidsplanera sina handlingar och sin tid. (Giedd 2012-11-20).

Fram till nu har hjärnan i huvudsak varit gråfärgad p.g.a. att de flesta axoner saknat myelinsidor, men nu får fler och fler axon myelinsidor, inte bara de neuroner som är mest aktiva. Detta resulterar i att hjärnan blir mer vitfärgad. Med myeliniseringen ökar impulsledningens hastighet och hjärnan blir mer effektiv, vilket leder till att individen nu kan göra avväganden, tänka om, ifall att, eller pröva olika lösningar på olika problem (Lagercrantz 2012-11-15).

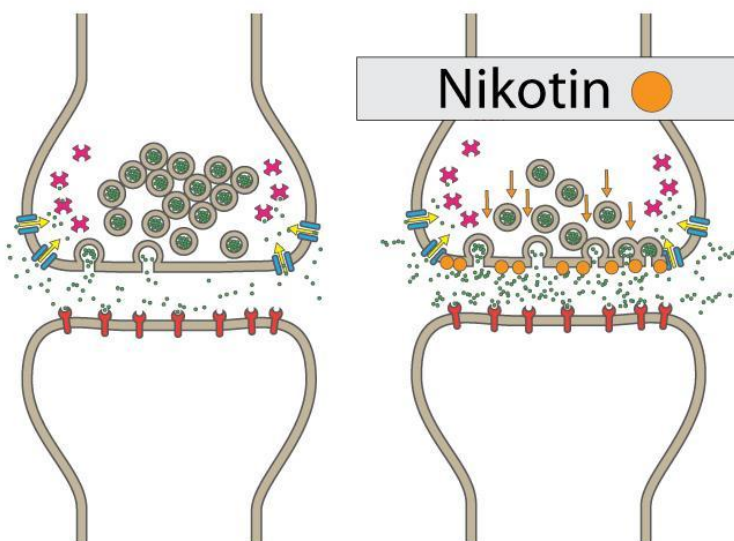
I vuxen ålder sker inte så stora förändringar. Myeliniseringen av axon fortsätter upp till 25 års ålder. Pannloben som är den sista delen av hjärnan att utvecklas, mognar inte förrän närmre 30 års ålder. Dock fortsätter axon och dendriterna att koppla om sig och skapa nya synapser. Det bildas inte fler synapser, utan axonerna kopplar bara om till andra neuroner och skapar nya synapser (Giedd 2012-11-20).



Figur 8. De olika loberna på en vuxen hjärna. Bilden omritad efter Neurologiskt Handikappades Riksförbund (NHR), Stefan Käll.

### Exponering för nikotin efter födseln

När en individ utsätts för antingen passiv eller direkt tobaksrök påverkar nikotinet hjärnan på flera olika sätt. Nikotinet reagerar med de nikotineriga acetylkolinreceptorer som finns i det kolinerga systemet (Josephson & Karlén 2012-11-14). När nikotin kommer i kontakt med neuronerna i hjärnan påverkar det utsöndringen av acetylkolin, dopamin, serotonin och norepinephrine m.fl. (fig. 9) (Wonnocott *et al.* 1989). Vilket leder till olika effekter såsom ökad puls och blodkärl som dras ihop samt att en känsla av avslappning (Nationalencyklopedin.a 2012-12-04).



Figur 9. T.v. opåverkad synaps, t.h. en nikotinpåverkad synaps. Bilden är från Hjärnguiden.

Beroendet av nikotin beror på flera faktorer. Nikotinet ökar utsöndringen av bl.a. acetylkolin och dopamin vilket leder till en överstimulering av hjärnans belöningssystem. Hjärnans adaptiva förmåga gör så att den vänjer sig vid det toxiska ämnet och till slut ger inte dosen nikotin samma effekter, vilket leder till att individen kräver en högre dos av nikotin för att få samma stimulans (Nationalencyklopedin.c 2012-12-04).

I en undersökning med en grupp ungdomar som röker och en kontrollgrupp som inte röker, visades det att de ungdomar som röker får försämrat arbets- och inlärningsminne, minskad förmåga att kunna dela på uppmärksamheten, d.v.s. förmågan att använda sig av både sin visuella och sin auditiva förmåga samtidigt vid lösande av en uppgift. Det visades signifikanta skillnader på effekterna mellan pojkar och flickor, oavsett om de röker mycket eller någon gång ibland. Bland ungdomar som röker och försöker sluta kommer flickorna ha mer abstinens och kraftigare ångest än pojkarna, samtidigt kommer pojkarnas inlärnings- och arbetsminne försvagas betydligt mer än flickornas under abstinensperioden (Jacobsen *et al.* 2005).

## Diskussion

Det beror på hur man definierar en *färdigutvecklad hjärna*, om man kan säga att den är "färdigutvecklad". Är det när det inte längre bildas nya neuroner eller gliaceller eller då myeliniseringen är avslutad? Under hela livet bildas det nya synapser och synapser som inte används försvinner (Purves, 2004). Om definitionen skulle baseras på synapsbildningen blir hjärnan aldrig färdigutvecklad. Att sätta åldern 18 år som vuxen kan ifrågasättas. Att bli myndig är enligt samhället ett steg för att bli vuxen. Man får ansvar och möjligheter man inte haft tidigare, som till exempel att rösta i valen, köpa alkoholhaltiga drycker och tobak m.m. Förr blev man myndig vid 21 års ålder. Varför har myndighetsåldern sänkts till 18 år? Även om det svenska samhället säger att man är vuxen vid en viss ålder fortsätter hjärnan utvecklats efter myndighetsåldern.

För många gravida kvinnor är det svårt att sluta röka. Många tror då nikotinplåster eller nikotintuggummi inte skall skada fostret. Detta är inte sant eftersom fostret då fortfarande exponerats för nikotin (Nathanielsz 1992, Sokol 2003).

Förutom nikotinet negativa effekter sker det dessutom några positiva reaktioner i hjärnan. Med en liten dos nikotin påverkas hjärnan så att halten stresshormoner minskar, vilket ofta leder till prestationsförhöjande egenskaper. I ett arbete av Counette m.fl. (2012) beskrivs olika för- och nackdelar med nikotin. Det är inga tvivel om att ämnet är farligt ur många aspekter, men för individer med mentala nedsättningar och neurodegenerativa sjukdomar kan nikotin till en viss del förbättra deras kognitiva förmågor (Newhouse *et al.* 2011). Hos ungdomar och vuxna med ADHD förorsakar nikotin en förbättrad koncentrationsförmåga om de röker eller brukar nikotin på annat sätt (Lerman *et al.* 2001).

Det är svårt att hinna med hjärnans utveckling säger forskaren Jay Giedd (2012-11-20). Hjärnan utvecklas snabbare än vad vi (forskarna) hinner förstå utvecklingen. Under de senaste åren har stora skillnader uppmärksammats i tonåringarnas informationscentra. Enligt Giedd så har hjärnan en fantastisk egenskap, den har lätt att anpassa sig, dvs kunna lista ut lösningar på uppgifter som den ursprungligen inte var ämnad för att kunna lösa, som exempelvis att kunna läsa (Geidd 2012-11-20). Giedd är dock förvånad över hur sent pannloben mognar hos oss. Men hjärnan är till för att vi skall kunna ta åt oss information, tolka och överväga den och

därmed lära oss utav den och på så sätt utvecklas (Geidd 2012-11-20). Detta är pannlobens egenskaper och om det är vad hjärnan är skapad för är det inte konstigt att det är det sista som blir ”färdigutvecklat”.

Trots framsteg inom forskningen är det fortfarande många frågetecken på hur hjärnan fungerar. 2011 gick 56 miljoner kronor från Hjärnfonden till forskning om hur hjärnan fungerar (Steinwall 2012-11-14). Hjärnfonden satsar stora summor pengar för att lösa hjärnans mysterier. Frågan blir ju den, kommer vi någonsin få veta allt?

## Tack

Jan Örberg för att du är den du är, en så förstående handledare och alltid finns till hjälp när man känner sig förlorad.

Emma Vianden, Jennie Jansson och Johan Frankelius för era kommentarer under seminarierna och ert stöd som har hjälpt mig så mycket.

Per Eriksson för all den hjälp jag har fått med material och det intresse du väckte hos mig berörande hjärnans utveckling.

Henrik Viberg för du har hjälpt mig med att få fram källor och material samt lärt mig dyka djupare in i ”hjärnan”.

Emma Ankarberg för du utan tvivel sände mig din avhandling som var till stor hjälp i detta arbete.

Johanna Sköld, Linnea Blomberg och Inger Wingård för era uppmuntrande pratstunder och härliga fikapausar. Utan dem hade det inte fungerat.

Mor Lena Lööv och far Ulf Lööv, tack för ert stöd och pushande. Hade ni inte gjort det skulle nog detta arbete aldrig bli klart.

## Referenser

Ankarberg, E. 2003. Neurotoxic Effects of Nicotine During Neonatal Brain Development. Critical Period and Adult Susceptibility. Department of Evolutionary Biolog, Department of Enviromental Toxicolog. Uppsala Universitet.

Bruer J. 1999, Huttenlocher P. 2003. Från Locke till Spock. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 161-166. NordBook AS. Falkenberg.

Campbell N. A., Reece J. B., Urry L. A., Cain M. L., Wasserman S. A., Minorsky P. V., Jackson R. B. 2008. Kap. 47. Animal Development I: Biology. 8<sup>th</sup> ed. ss. 1021 -1047. Beth Wilbur. Pearson Education, Inc. San Francisco.

CAN. Centralförbundet för Alkohol- och Narkotikaupplysning & Statens Folkhälsoinstitut. 2012. Tobak. <http://www.can.se/sv/Drogefakta/Tobak/> Hämtad 2012-11-20.

- Changeux J-P 1997, Edman G 1992, Lagercrantz H, Hansson M, Edvard P, Rodeck C 2002. Hjärnans Bildning och Funktion – Ett Historiskt Perspektiv. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 9-21. NordBook AS. Falkenberg.
- Chudler E. H. 1996. Neuroscience for kids.  
<http://faculty.washington.edu/chudler/dev.html> Hämtad 2012-11-20.
- Counotte D. S., Smit A. B., Spijker S. 2012. The Yin and Yan of Nicotine: Harmful During Development, Beneficial in Adult Patient Populations.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov.ezproxy.its.uu.se/pmc/articles/PMC3465852/>  
 Hämtad 2012-11-14.
- Dobbin J. 1974. The later development of the brain and its vulnerability. I: Scientific Foundations of Paediatrics. ss. 565-577. Heinemann, London & Saunders. Philadelphia.
- Dobbing J., Sands J. 1979. Comparative Aspects of the Brain Growth Spurt. Early Human Development. Biomedical Press. **311**. 78-83.
- Eriksson P. 1997. Developmental neurotoxicity of environmental agents in the neonate. Neurotoxicology. **18**. 719-726.
- Eriksson P., Ankarberg E., Fredriksson A. 2000. Exposure to nicotine during a defined period in neonatal life induces permanent changes in brain nicotinic receptors and in adult mice. Brain Research 2000. **853**. 41-48.
- Giedd J. 2011. Development of the Young Brain.  
<http://www.nimh.nih.gov/news/media/video/giedd.shtml>  
 Hämtad 2012-11-20.
- Hernández-Martínez C., Val V. A., Escribano Subías J., Canals Sans J. 2011. A longitudinal study on the effects of maternal smoking and secondhand smoke exposure during pregnancy on neonatal neurobehavior. Early Human Development. **88**. 403-403.
- Josephson A., Karlén M. 2009-09-15. Hjärnguiden,  
[http://www.hjarnguiden.se/index.php?option=com\\_content&view=article&id=29&Itemid=41](http://www.hjarnguiden.se/index.php?option=com_content&view=article&id=29&Itemid=41)  
[http://www.hjarnguiden.se/index.php?option=com\\_content&view=article&id=39&Itemid=52](http://www.hjarnguiden.se/index.php?option=com_content&view=article&id=39&Itemid=52) Hämtade 2012-11-14.
- Karczmar A. G. 1975. Cholinergic influences on behavior. I: Waser P. G. Cholinergic Mechanisms. Raven Press. New York.
- Lagercrantz H. Hjärnans utveckling.  
<http://www.karolinska.se/upload/Webbsektionen/Tema%20Hj%C3%A4rna/Hj%C3%A4rnans%20utveckling.pdf> Hämtad 2012-11-14.
- Lagercrantz H, Hansson M, Edvard P, Rodeck C., Specter M. 2002. Den Stora Nervcellmigrationen. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 35-45. NordBook AS. Falkenberg.
- Lagercrantz H., Leven M. 2001. Födelsen. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 71-80. NordBook AS. Falkenberg.



- Larsen W J., Wolpert L. 1997. Uppkomsten av Huvud-svans-axeln – Livets Viktigaste Händelse. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 23-33. NordBook AS. Falkenberg.
- Lerman C., Audrain J., Tercyak K., Hawk L. W., Jr., Bush A., Crystal-Mansour S. 2001. Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) symptoms and smoking patterns among participants in a smoking-cessation program. *Nicotine Tob. Res.* **3**, 353–359. doi: 10.1080/14622200110072156.
- Lillard S. A., Erisir A. 2011. Old dogs learning new tricks: Neuroplasticity beyond the juvenile period. *Developmental Review.* 31. 207-239.
- Jacobsen L. K., Krystal J. L., Mencl W. E., Westerveld M., Frost S. J., Pugh K. J. 2004. Effects of smoking and smoking abstinence on cognition in adolescent tobacco smokers.  
<http://www.sciencedirect.com.ezproxy.its.uu.se/science/article/pii/S0006322304011023>  
 Hämtad 2012-11-14.
- Majdan M., Schatz J. C. 2006. Effects of visual experience on activity-dependent gene regulation in cortex. *Nature Neuroscience* **9**, 650 – 659. doi:10.1038/nn1674.
- Meritt E. 2006. Axon guidance.  
<http://migration.wordpress.com/2006/07/01/axon-guidance-perspectives-and-relation-to-other-observations-of-cell-migration/> Hämtad 2012-11-20
- Nabeshima T. 1993. Behavioral aspects of cholinergic transmission: role of basal forebrain cholinergic system in learning and memory. *Prog Brain Res* **98**.405-411.
- Nationalencyklopedin.a. Nicotin. Senast uppdaterad 2012. <http://www.ne.se/lang/nikotin#>  
 Hämtad 2012-12-04.
- Nationalencyklopedin.b. Tobak. Senast uppdaterad 2012. <http://www.ne.se/lang/tobak>  
 Hämtad 2012-11-19.
- Nationalencyklopedin.c, Tobaksrökning. Senast uppdaterad 2012.  
<http://www.ne.se/lang/tobaksr%C3%B6kning> Hämtad 2012-12-04.
- Nathanielsz P. W., Sokol R 2003. Fostret Kvicknar Till. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 55-70. NordBook AS. Falkenberg.
- Newhouse P. A., Potter A. S., Dumas J. A., Thiel C. M. 2011. Functional brain imaging of nicotinic effects on higher cognitive processes. *Biochem. Pharmacol.* **82**, 943–951. doi: 10.1016/j.bcp.2011.07.054.
- Perry E., Walker M., Grace J., Perry R. 1999. Acetylcholine in mind: a neurotransmitter correlate of consciousness? *Trends Neurosci.* **22**. 273-280.
- Piper B. J., Corbett S. M. 2011. Executive Function Profile in the Offspring of Women That Smoked During Pregnancy.  
<http://ntr.oxfordjournals.org.ezproxy.its.uu.se/content/14/2/191.full.pdf+html>  
 Hämtad 2012-22-20.

- Purves D. 2004. Hjärnans Nätverk – Vinna eller Försvinna. I: Lagercrantz H. 2005. I Barnets Hjärna. ss. 47-54. NordBook AS. Falkenberg.
- Respass J., Andrews E. K., Fang H., Johnson C., Stopp C., Wiebe S. A., 2011. Prenatal Tobacco Exposure. *Developmental Psychology*. **47**. 153-169
- Rogers J. M., Kavlock R. J. 2010. *Developmental Toxicology*. I: Klassen C.D. & Watkins III J.B. Casarett & Doull's *Essentials of Toxicology*. 8<sup>th</sup> ed. ss. 135-146. The McGraw-Hill Companies, Inc. China.
- Spence P. A. 1990. Kap 13. *The Nervous System: Organization and Components*. I: Spence P. Alexander. *Basic Human Anatomy*. Benjamin/Cummings Publishing Company, Inc. Redwood City.
- Steinwall G. 2011. Årsberättelse.  
[http://www.hjarnfonden.se/UserFiles/PDF\\_filer/Arsberattelse\\_2011.pdf](http://www.hjarnfonden.se/UserFiles/PDF_filer/Arsberattelse_2011.pdf)  
Hämtad 2012-11-14.
- Tortora G. J., Grabowski R. S. 2003. Kap 14. *The Brain and Cranial Nerves*. I: Tortora G. J. & Grabowski R. S. *Principles of Anatomy & Physiology* 10<sup>th</sup> ed. John Wiley & Sons, Inc. New York.
- Wonnacott S. 1990. The paradox of nicotinic acetylcholine receptor upregulation by nicotine. *Trends Pharmacol Sci*. Jun. 1990. **11**. 216-219.