

Den vuxna hjärnans föränderlighet - Man är vad den blir

Henrik Hallgren

Populärvetenskaplig sammanfattning av Självständigt arbete i biologi 2012
Institutionen för biologisk grundutbildning, Uppsala universitet

Hjärnan är ett organ som ständigt måste förändras för att vi ska kunna anpassa oss till vår omgivning. Allt vi upplever förändrar den på något sätt, dock ibland bara temporärt. Föränderligheten, plasticiteten, hos den mänskliga hjärnan visas inom många områden. Plasticiteten hos hjärncellernas kontak med varandra är vad som idag anses vara det som utgör våra minnen. Det är också nervsystemets plasticitet som gör att vi kan uppleva fantomlemmar efter en amputering. Hjärnans plasticitet visas också i form av att nya nervceller bildas även i vuxen ålder. Det sker ett ständigt flöde av nybildade neuroner till vissa delar av den vuxna hjärnan och det är en process som delvis styrs av inläring. Med åldern blir vårt minne sämre och vår kapacitet för plasticitet förändras, men den försvinner aldrig.

Tre typer av förändring

Kontakten mellan två hjärnceller, neuroner, kallas en synaps. När ett av neuronerna ska signalera till den andra sänder det ut neurotransmittorer som den andra cellen kan känna av med hjälp av receptorer den har på sin yta. Bliss och Lømo visade 1973 att snabb, upprepad signalering kunde få styrkan av det postsynaptiska (neuronen som tar emot signalen) neuronets svar att öka i styrka. Det har sedan dess forskats mycket om processen, som nu är kallad långtidspotentiering (LTP). Detta blev en populär teori för hur minnen och annan information lagras i hjärnan.

Senare upptäckte man att LTP hade en motsats: långtidsdämpning (LTD) Det är en process som orsakar försvagad respons av signalering. I vissa fall kan det till och med leda till att neuronutskottet som synapsen sitter på tillbakabildas och försvinner. LTD och LTP är i ett ständigt samspel och påverkar varandra. Man måste därför ta med även LTD i hypotesen om informationslagring.

LTP- och LTD processerna

LTP är som bäst beskriven i ett område i hjärnan som heter hippocampus, ett område som är absolut nödvändigt för vissa former av inläring. Det är till exempel hippocampus som gör det möjligt för oss att ha ett lokalsinne och orientera oss i vår omgivning. Man har kunnat visa att LTP har två tydliga faser: tidig och sen potentiering. Den tidiga fasen kan ske utan att några nya proteiner behöver produceras och är därför snabb. Aktiveringen av de receptorer som känner igen neurotransmittorn leder till en ökad inre koncentration av kalciumjoner (Ca^{2+}). Det är många enzymer som är känsliga för just Ca^{2+} -koncentrationer, som då aktiveras. De förändrar receptorerna så att de lättare aktiveras, så att även medelstarka signaler kan ge en respons. De flyttar också ut interna lager av fler receptorer till den aktiverade synapsen.

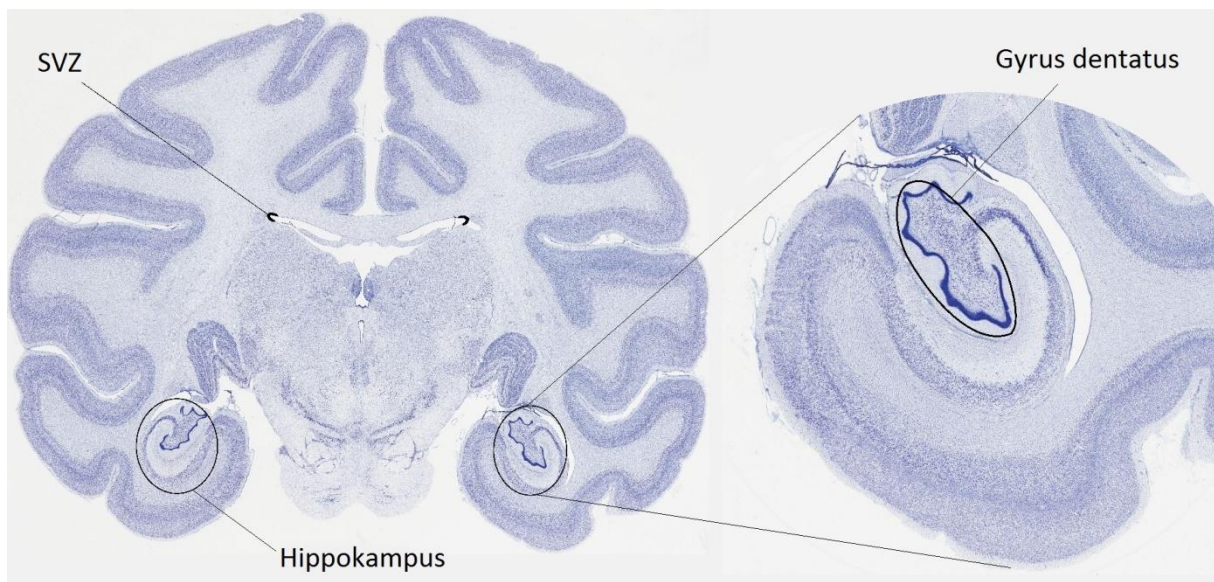
Den sena fasen är beroende av nya proteiner och är därför långsam men räcker också längre. Enzymerna aktiverar transkriptionsfaktorer, proteiner som förändrar hur cellens DNA uttrycks. Då börjar fler receptorer bildas och cellerna kan ändra form. Neuronernas dendriter,

utväxter som används för att skicka signaler, kan bli längre eller växa åt ett speciellt håll. Det kan bildas nya små dendritutskott och de som redan finns kan bli större. På så sätt kan fler synapser bildas mellan de två kommunicerande neuronerna.

LTD finns i ett flertal former, men aktiveras alltid av en svag signal. En variant använder en signalkaskad som är väldigt lik den för LTP, men med den motsatta utkomsten. Andra varianter använder andra receptorer och andra signalkedjor, men det leder alltid till liknande resultat. Receptorerna för neurotransmittorerna förändras så att de blir mindre känsliga, och vissa av dem tas in i cellen. Det blir svårare för den presynaptiska cellen (cellen som skickar ut signalen) att sända ut neurotransmittorer, och i vissa fall tillbakabildas hela neuronutskottet. LTD är speciellt viktigt i lillhjärnan, där det är den processen som är ansvarig för att kontrollera våra rörelser och sköter vår motorinlärning.

Nya celler

Hur många gånger har man inte fått höra att man ska vara rädd om sitt huvud, för man har bara de hjärnceller man fötts med? Det är ett påstående som inte är helt sant. Det föds hela tiden nya neuroner, även i den vuxna hjärnan. Processen kallas neurogenes och den påverkas av aktivitet, både fysisk och psykisk. Motion ökar andelen nybildade celler, liksom också vissa typer av inlärning gör. Neurogenes sker på två ställen i hjärnan, i subgranulära zonen (SGZ) och subventrikulära zonen (SVZ). Neuroner från SVZ migrerar till näsan och bildar bland annat nya luktceller. Trots att nya celler byter ut de gamla kan vi fortfarande komma ihåg en lukt vi inte känt på länge. Det kan vi därför att luktcellerna i sig inte lagrar någon information, de bara registrerar den och skickar den vidare.



Figur 1. Ett snitt av mitten på en aphjärna. Nya celler bildas i den subgranulära zonen (SGZ), som ligger inuti *gyrus dentatus* i hippocampus, och i den subventrikulära zonen (SVZ).

Likadant är det med neuroner som härstammar från SGZ. SGZ ligger i *gyrus dentatus*, som är en del av hippocampus. Neuroner därifrån migrerar ut till resten av hippocampus och byter ut gamla celler där, men vi förlorar inga minnen för det. Så länge de minnen som fanns där har gått över till långtidsminnet är de lagrade på ett annat ställe. Neuroner i hippocampus fungerar som en växeloperatör, som kopplar vidare informationen till rätt plats. När samtalet är vidarekopplat kan ett nytt tas. De nybildade cellerna tycks vara det ställe informationen lagras på tills dess att den kan skicka vidare.

Omkoppling av nervkretsar

Det är inte annorlunda när vi lär oss spela ett instrument eller att jonglera: nya celler bildas, nya synapser kopplar ihop neuroner, och hjärnan förändras. I hjärnbarken, det yttersta lagret av hjärnan, finns områden som är organiserade ungefär som en karta; en karta över kroppen. Känsl på den högra lilltån signalerar till ett specifikt område, emedan känsl från den högra stortån signalerar till ett annat. Hos personer som kan spela stränginstrument är den delen av hjärnbarken som representerar handen som hanterar instrumenthalsen större än hos personer som inte spelar. Det är också så att hjärnvolumen i vissa hjärndelar ökar av att man tränar sådana koordinationsövningar. Personer som börjar med ett instrument tidigare visar förvisso en större tillväxt i hjärnan, men även hos pensionärer som lär sig jonglera växer vissa hjärnområden markant. Det är aldrig försent att börja förändra sin hjärna.

Liknande förändringar sker när man amputerar något. Det är vanligt att personer som av en eller annan anledning blivit tvungna att amputera en kroppsdel känner det som att den fortfarande finns kvar. De kan känna fantomsmärta, smärta som de upplever som att den kommer från den del av kroppen som de amputerat, eller bara fantomkänsl, då de istället för smärta känner till exempel värme, köld eller elektricitet. De kan känna refererad känsl, då en droppe varmt vatten på kinden känns som en droppe varmt vatten på deras amputerade arm. Efter att en kroppsdel amputeras förändras kartan i hjärnbarken, så att området för den amputerade kroppsdelens minskar till fördel för kringliggande områden. Det är det man tror ligger bakom den refererade känsl: området i hjärnbarken är inte helt omkopplat till den nya uppgiften, utan behandlar två kroppsdelar samtidigt. Vad fantomsmärtan beror på vet man inte, men man tror att det beror på att signalerna man skickar ut mot den amputerade kroppsdelens för att säga åt den att röra på sig inte stämmer överens med de signaler som kommer tillbaka.

Sjukdomar, skador och andra otrevligheter

Det händer att hjärnan utsätts för skador eller att man drabbas av en sjukdom som påverkar den. Hjärnans förmåga att förändra sig är då väldigt viktig, för det är ofta det som gör det möjligt att återhämta sig. Många sjukdomar påverkar plasticiteten direkt, genom att till exempel göra det svårare att starta en LTP-process.

Stroke

Stroke är ett väldigt vanligt problem och karaktäriseras av att blodtillförseln till det drabbade hjärnområdet av någon anledning är förhindrad. Det leder till celledöd, eftersom hjärnvävnaden då får syre- och näringsbrist. Hur väl man kan återhämta sig från en stroke beror till mycket stor del på hur neuronerna runtomkring de döda cellerna kan anpassa sig och vad deras uppgift är. Om de kan ta över uppgifterna från de skadade neuronerna, kan återhämtningen vara stor. Symptomen är varierade och beror på var skadan uppstod, men det vanligaste kvarvarande menet är halvkroppsförlamning. Det problemet kan man lindra genom att förhindra användandet av den friska armen eller benet. Då sker en förändring i hjärnbarken, så att de påverkade kroppsdelarna som nu tvingas användas kopplas om till nya, oskadade områden.

Alzheimers

Den vanligaste formen av demens i Sverige är Alzheimers sjukdom. Det är en progressiv sjukdom med allvarliga symptom, såsom minnesförlust, personlighetsförändringar och talsvårigheter. Det är två proteiner som är starkt kopplade till mekanismen bakom

Alzheimers: amyloid- β och tau. Dessa två proteiner är nyttiga så länge de tillverkas på rätt sätt, men vid Alzheimers klyvs amyloid- β på fel ställe och tau blir förändrat av ett enzym. Det gör att de stör cellernas normala aktivitet och deras kommunikation med varandra. Det leder också till att väldigt många celler dör. Den största riskfaktorn för Alzheimers är ålder, dels därför att ålder medför förhöjda halter kolesterol i neuronernas cellmembran. Kolesterol kan bilda rigida plättar med fetter som också finns i cellmembranet runt sig. Enzymreaktionen som bildar amyloid- β är bundna till de rigida lipidstrukturerna, samtidigt som den nyttiga formen av amyloidproteinet hämmas av det. När det blir mycket amyloid- β i hjärnan, aktiveras immunförsvaret. Då blir hjärnan inflammerad. Det blir dock aldrig mindre amyloid- β i hjärnan, så den fortsätter vara inflammerad. Det påverkar många processer, till exempel LTP. Det blir då svårare för cellerna att genomgå LTP-processen, vilket gör att man har svårare att lära sig nya saker och komma ihåg saker som nyligen hänt.

Minnet med tiden

Tiden medför också många förändringar, inte minst i våra hjärnor. Många av de observerade förändringarna kan dock kopplas till en faktor: förhöjd halt av molekyler som väldigt lätt reagerar med andra molekyler. Dessa reaktiva molekyler förändrar bland annat Ca^{2+} -bundna proteiner och regleringsproteiner. Det gör att den interna koncentrationen av kalcium ökar, även i vilotillstånd. Eftersom kalciumjoner är positivt laddade, höjs då laddningen inuti cellen och cellen får svårare att starta en aktionspotential och därför också svårare att genomgå LTP. Också fetterna i cellmembranet förändras av de reaktiva molekylerna, vilket förändrar membranets struktur. Färre fetter är omättade, samtidigt som halten kolesterol ökar. De rigida plättar med fett och kolesterol som bildas göra hela cellmembranet lite stelare. Det påverkar en mängd membranbundna processer, såsom receptorfunktion och vissa enzymreaktioner. I slutändan leder allt detta till att cellerna får svårare att genomgå LTP och lättare att genomgå LTD. Det är vad som ligger bakom att det med ålder blir svårare att lära sig nya saker och komma ihåg det man lärt sig. Men det blir aldrig helt förhindrat av ålder, det kräver bara lite mer tålamod.

Mer information

Hallgren H. 2012. Den vuxna hjärnans plasticitet. Själavständigt arbete i biologi. Uppsala universitet.