Hur kan vi utföra rätt rörelse i precis rätt ögonblick?

Trots att det forskas mycket för att förstå olika typer av störningar av de basala ganglierna, vet vi fortfarande förvånansvärt lite om hur dessa strukturer arbetar i friskt tillstånd.

Alla som spelar ett instrument som till exempel piano vet att det krävs mycket för att i snabb följd få till en mängd väldigt fint avstämda rörelser i rätt sekvens.. Man måste röra fingrarna till rätt tangent, lyssna för att ha koll på tempot och ljudstyrkan, iaktta känslan i fingertopparna för att kunna slå an tangenterna med rätt kraft i precis rätt ögonblick och sedan också släppa upp dem i rätt bråkdels sekund igen. Det är alltså väldigt mycket man kontinuerligt och parallellt måste ta hänsyn till för att varje tangentslag ska stämma. Hur klarar hjärnan av att lösa så många så komplexa uppgifter med så hög hastighet? **Yvonne Johansson**, postdoktor vid Karolinska Institutet, har studerat detta och förklarar i denna artikel.

Vi har undersökt striatum, en hjärnstruktur som är en del av de basala ganglierna, där mycket information samlas och bearbetas för att sedan hjälpa till att skicka rätt signaler till kroppens muskler. Vi ville förstå vad som egentligen händer i striatum när den bestämmer om och när vi ska röra på oss och väljer vilken rörelse vi ska utföra. Vår forskning visar att striatum bearbetar det stora flödet av inkommande information på ett väldigt organiserat sätt och att de olika celltyperna i striatum alla lämnar sitt specifika bidrag till att säkerställa att rätt rörelser utförs i rätt ögonblick.

Hela dagen utför vi många komplexa rörelser som är väl anpassade till vår omgivning utan att tänka på det. Vi börjar att gå över gatan när trafikljuset blir grönt, vi sträcker ut handen för att fånga bollen precis innan den når oss och på samma sätt gör vi inga onödiga rörelser. För det mesta funderar vi inte ens på vilka kroppsdelar vi rör på eller hur de olika kroppsdelarna samarbetar. Det märker vi först när rörelserna inte fungerar så automatiskt och omedvetet längre, till exempel när någon drabbas av Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom eller av Tourette-syndromet. Alla dessa sjukdomar påverkar striatum och resulterar antingen i för många eller för få rörelser, det vill säga antingen gör vi ofrivilliga extra rörelser, eller så kan vi inte utföra de rörelser vi vill. Trots att det forskas mycket för att förstå olika typer av störningar av de basala ganglierna, vet vi fortfarande förvånansvärt lite om hur dessa strukturer arbetar i friskt tillstånd. En viktig förutsättning för att vi ska kunna utföra de riktiga rörelserna är att striatum bearbetar en väldigt stor informationsmängd korrekt. Denna information omfattar både våra avsikter och intentioner och ett ständigt flöde av uppdateringar av vad som händer runt omkring oss. Genom att integrera de olika typerna av informationer, kan vi styra våra rörelser så att de passar till situationen och det ögonblick där vi just befinner oss. Men vilka nervceller är egentligen ansvariga för att bearbeta det ständiga flödet av inkommande information? Och hur är bearbetningen av olika typer av information organiserad? Vårt forskningsmål är att kartlägga nervbanorna och nervcellerna som är ansvariga för bearbetningen av de olika informationerna som strömmar in till de basala ganglierna, och speciellt till dess första del: striatum. Att ha bra kunskap om hur de friska basala ganglierna bearbetar information för att styra rörelser är också ett viktigt fundament för att kunna förstå vad som händer när man blir sjuk och för att utveckla bra behandling och diagnostik för alla sjukdomar som påverkar just den här regionen.

INFORMATION SOM SKICKAS TILL DE BASALA GANGLIERNA ÄR AVGÖRANDE FÖR VÅRA RÖRELSER

De basala ganglierna består av ett antal olika strukturer som tillsammans styr våra rörelser. Den mesta informationen går först till striatum, som är den största strukturen och ”ingången” till de basala ganglierna [bild 1]. Hela hjärnbarken sänder information till striatum. En hjärnbarksstruktur som är speciellt intressant för vårt arbete är den motoriska hjärnbarken. Denna struktur är ansvarig för planering av frivilliga rörelser och genererar bland annat handlingsimpulser som skickas till striatum. När vi till exempel spelar en ny låt på pianot, planeras rörelserna av våra fingrar i den motoriska hjärnbarken. Dessutom har

Bild 1. Informationsflödet som styr våra rörelser. M1=motoriska hjärnbarken; S1=somatosensoriska hjärnbarken.

Talamus är ett allmänt informationsrelä, som informerar striatum när något viktigt händer i vår omgivning och vi därför eventuellt plötsligt måste avbryta en pågående rörelse för att istället utföra en annan rörelse

vi även betraktat den delen av hjärnbarken som är specialiserad på känselinformation, eftersom mycket av vårt beteende styrs av någon eller även flera olika former av sensoriska signaler från vår omgivning. Vid pianot anpassar vi fingrarnas rörelser efter ljudet vi hör och efter känseln i fingertopparna. Vi har tittat på känselintryck som bearbetas i den somatosensoriska hjärnbarken och sedan leds vidare till striatum. Förutom hjärnbarken är även talamus en viktig informationskälla för striatum. Talamus är ett allmänt informationsrelä, som informerar striatum när något viktigt händer i vår omgivning och vi därför eventuellt plötsligt måste avbryta en pågående rörelse för att istället utföra en annan rörelse. Sammanfattat innebär det att all inkommande information samlas i striatum vart det bearbetas av nervceller för att generera signaler till andra strukturer i de basala ganglierna. Dessa signaler leds därefter via pallidum vidare för att styra musklerna. Så som striatum är ingångsstrukturen till de basala ganglierna, så är pallidum utgångsstrukturen. Intressant nog undertrycker neuronerna i pallidum konstant alla rörelser. Men signaler till de basala ganglierna kan aktivera neuroner i striatum som i sin tur stänger av neuronerna i pallidum och på så sätt tillåter att musklerna aktiveras – så att vi i precis rätt ögonblick och med rätt kraft slår an nästa tangent på vårt piano. Och å andra sidan kan andra signaler till de basala ganglierna påverka aktiviteterna i striatum så att nervcellerna i pallidum reaktiveras, vilket betyder att rörelserna upphör eller undertrycks. Ingångssignalerna till de basala ganglierna är viktiga av två olika skäl. För det andra är de nödvändiga för att pausa den pågående inhibitionen från pallidum som annars skulle undertrycka de planerade rörelserna.

HUR KAN MAN KARTLÄGGA HUR NERVCELLER I STRIATUM SVARAR PÅ OLIKA SORTERS INFORMATION?

Trots att det sedan länge varit bekant att striatum består av olika typer av nervceller, vet vi ännu inte hur de kan bearbeta all den varierande information som hela tiden skickas till striatum. För att förstå detta bättre, ville vi kartlägga vilka av striatums cellpopulationer som

bearbetar vilken information och undersökte därför hur fem viktiga celltyper i striatum reagerar på impulser från tre hjärnområden: den motoriska hjärnbarken, den somatosensoriska hjärnbarken och talamus. Vi har utfört försöken på möss och har aktiverat varje inkommande signal separat med optogenetik, vilket innebär att vi har aktiverat nervfibrer från till exempel den motoriska hjärnbarken genom att belysa dem. Samtidigt mätte vi de olika celltypernas elektriska reaktioner för att se om och hur cellerna svarade på inkommande signal från den motoriska hjärnbarken.

EN DIREKT NERVBANA FÖR ATT STARTA RÖRELSER OCH EN INDIREKT FÖR ATT STOPPA DEM

Striatum består av två huvudklasser av nervceller. Den första är så kallade projektionsceller, det vill säga nervceller som sänder signaler till andra delar av hjärnan, i striatum kallas de ”medium spiny neurons” (MSN). De utgör 95 procent av alla nervceller i striatum och skickar signalerna vidare till de andra delarna av de basala ganglierna. Dessa nervceller kan i sin tur delas upp i två undertyper. Ungefär hälften av dem kommunicerar direkt med pallidum och utgör därför den direkta nervbanan (dMSNs). De kan stänga av pallidum och därigenom initiera rörelser. Den andra undertypen kallas iMSNs för de kommunicerar indirekt med pallidum via andra strukturer i de basala ganglierna. När iMSNs aktiveras leder det till ökad aktivitet i pallidum, vilket innebär att de stoppar eller undertrycker rörelserna. Båda MSN-typerna arbetar alltså tillsammans för att styra en selektiv aktivering av de avsedda rörelsemönstren medan andra rörelser undertrycks.

SIGNALER FÖR ATT STIMULERA RÖRELSER OCH SIGNALER FÖR ATT UNDERTRYCKA DEM

Hur svarar då dMSNs och iMSNs när den motoriska hjärnbarken, den somatosensoriska hjärnbarken eller talamus skickar en signal till striatum? Vi såg att båda neurontyperna reagerade pålitligt på signaler från alla tre källorna. Detta visar att signaler från striatum aktiverar båda nervbanorna och att utförandet av ”rätt” rörelse förutsätter att den avsedda rörelsen aktiveras över den direkta nervbanan samtidigt som andra rörelser undertrycks via den indirekta nervbanan. Emellertid såg vi också att de inte alltid svarade med samma styrka. dMSNs reagerade starkare på signaler från den motoriska hjärnbarken än iMSNs, vilket implicerar att rörelsekommandon från den motoriska hjärnbarken tenderar att initiera rörelser. Däremot utlöste signaler från talamus starkare svar i iMSNs, vilket kan vara en strategi för att stoppa pågående rörelser när något annat händer i vår omgivning. Signaler från den somatosensoriska hjärnbarken aktiverade båda typerna av MSNs starkt, vilket innebär att somatosensorisk information bidrar både till valet av de riktiga rörelserna och till undertryckandet av olämpliga rörelser – som en förstärkning eller skärpning av signalen. Detta kan eventuellt även förklara varför känselimpulser hjälper personer med Parkinsons sjukdom som ofta har väldigt svårt att starta en rörelse.

EN TYP AV NERVCELLER FÖRBÄTTRAR SIGNALBRUSFÖRHÅLLANDET FÖR ALLA INKOMMANDE SIGNALER

Förutom prjektionscellerna för kommunikation med andra hjärnstrukturer, är

Bild 2. Signaler från den motoriska hjärnbarken (M1) framkallar en större respons i dMSN än i iMSN. Ingångssignalerna från M1 aktiverades med optogenetik medan den elektriska reaktionen av de olika celltyperna mättes.

interneuroner den andra stora nervcellsgruppen. Interneuroner är lokala nervceller, som hjälper att bearbeta information inom en struktur, men de överför själva ingen information till andra delar av hjärnan. I striatum utgör bara 5 procent av nervcellerna interneuroner, men de kan styra MSN-aktiviteterna starkt och är på så sätt viktiga för styrningen av rörelser. En typ av interneuroner är de så kallade ”fast-spiking interneurons” (FSIs), som kraftigt undertrycker båda typerna av MSNs. Vi har sett att signaler från striatum inte enbart aktiverar MSNs utan också, och även starkare, aktivitet i FSIs. Denna parallella aktiveringen av MSNs och FSIs implicerar att FSIs kan begränsa respektive stoppa aktiviteten hos MSNs strax efter att en signal har tagits emot. Detta betyder att MSNs antingen reagerar omedelbart eller inte alls på ingångssignaler till striatum, vilket anses förbättra signalbrusförhållandet och skärpa den tidsmässiga precisionen för aktiviteterna i striatum. Våra resultat tyder också på att FSIs utövar denna funktion generellt för samtliga ingångssignaler till striatum.

VISSA TYPER AV INTERNEURON BEARBETAR BARA SPECIELLA SIGNALER

En annan interneurontyp är ”low-threshold spiking interneurons“ (LTSIs), vars roll ännu inte är helt kartlagd. Vi har fastställt att dessa nervceller reagerar starkt på signaler från den motoriska hjärnbarken, men inte alls på signaler från talamus och bara svagt på signaler från den somatosensoriska hjärnbarken. Detta tyder på att LTSIs spelar en viktig roll i bearbetningen av rörelsekommandon, men dessa resultat måste fördjupas i framtida forskning för att bättre förstå hur denna neuronpopulation verkligen fungerar. En tredje interneurontyp vi studerat är de så kallade ”cholinergic interneurons” (ChINs). Dessa nervceller visade sig reagera starkast på signaler från talamus, men knappast på dem från den motoriska hjärnbarken. Det betyder att ChINs bearbetar helt andra informationer än LTSIs. Utifrån dessa resultat antar vi att ChINs och iMSNs kan samarbeta för att snabbt anpassa pågående rörelser när signaler från talamus indikerar att det är nödvändigt. Det är också viktigt att påpeka att vi visat att vissa celltyper i striatum faktiskt är specialiserade på att bearbeta bara en viss typ av information.

OLIKA TIDSFÖRLOPP FÖR OLIKA SIGNALER

De olika celltypernas reaktioner visade sig dessutom regleras av olika receptorer. Eftersom vissa receptorer öppnas snabbare än andra, påverkar receptorerna i hög grad tidsförloppet på svaret. Dessutom filtreras inkommande signaler på olika sätt. MSNs reagerar till exempel för det mesta i början av känselsignalerna, det vill säga på den allra första signalen från den somatosensoriska

Ett enda klick för rätt och säker läkemedelsanvändning

Beställ kostnadsfria påminnelsekort: info@medicininstruktioner.se

www.medicininstruktioner.se
Medicininstruktioner Sverige AB

medicin instruktioner.se

Vårt arbete visar att informationsflödet in till striatums nätverk är väldigt starkt organiserat och att varje ingångssignal har olika neuronpopulationer som mål och därför följer olika vägar och tidsintervall.

hjärnbarken, men sedan reagerar de inte mer – inte ens om känselsignalerna fortsätter att välla in. Motsatsen gäller för signaler från talamus – det har visat sig att MSNs svarar starkare om en följd av signaler från talamus kommer snabbt efter varandra än om det bara handlar om enstaka signaler.

BEARBETNINGEN AV INKOMMANDE SIGNALER ÄR STARKT ORGANISERAD

Allt som allt ökar dessa resultat förståelsen för hur striatum systematiskt bearbetar den oerhört stora mängden av ständigt inkommande information. Vårt arbete visar att informationsflödet in till striatums nätverk är väldigt precist organiserat och att varje ingångssignal har olika neuronpopulationer som mål och därför följer olika vägar och tidsintervall. Några interneuroner, som till exempel FSIs hjälper att styra tidsförloppet för MSN-aktiviteterna för alla ingångssignaler, medan andra neurontyper som LTSIs och ChINs delar arbetet sinsemellan och är specialiserade på bearbetning av rörelseinfomation respektive iögonfallande stimuli. Vi hoppas att vår forskning ska öka kunskapen om informationsbearbetning i striatum och att den också kan hjälpa att förstå hur olika sjukdomar förändrar funktionen av de basala ganglierna.

YVONNE JOHANSSON
Postdoktor, Silberberg Lab, Karolinska Institutet
yvonne.johansson@ki.se