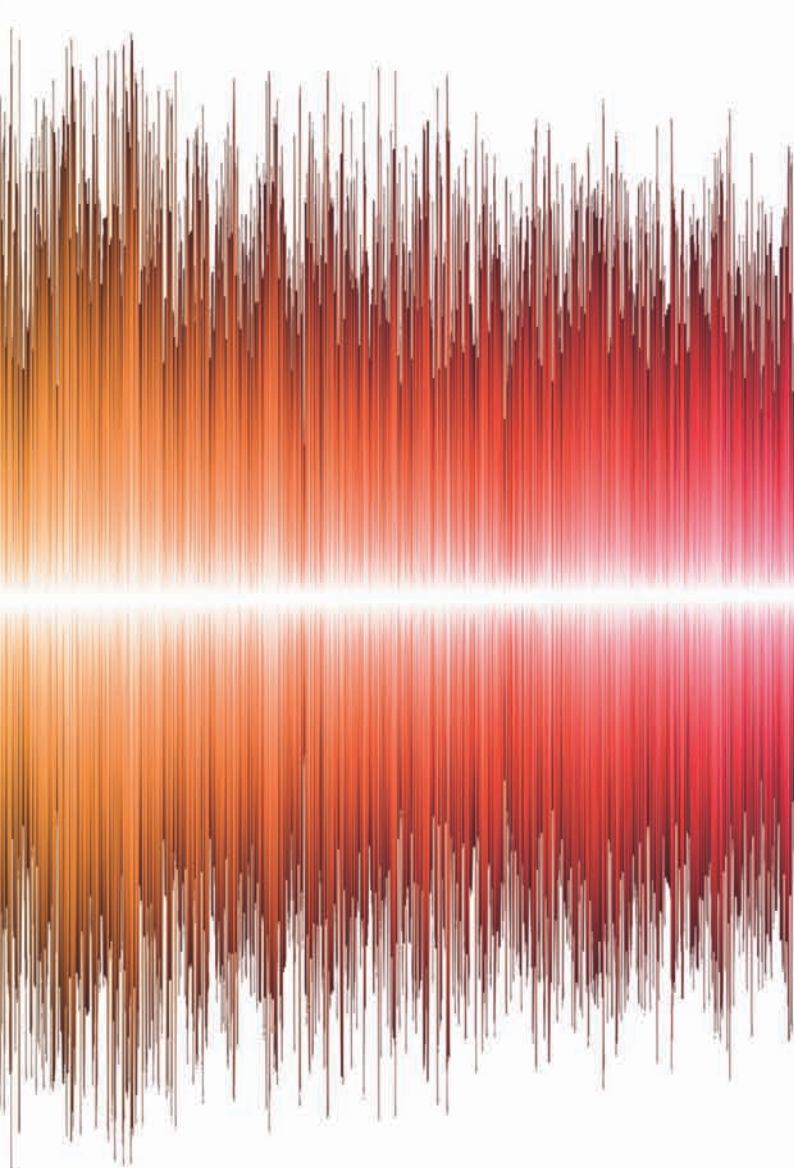


Brus och vestibulär

”Sådan stokastisk, brusig, vestibulär stimulering tycks kunna ha en rad effekter både på friska och på patienter med skador i nervsystemet.”

stimulering vid Parkinsons sjukdom



Vi tänker ofta på brus som något ovidkommande och störande, men kommunikationen mellan nervceller och hjärnans delar har utvecklats mot en bakgrund av slumpmässiga variationer i membranpotentialer och transmittormedierade signaler, så många funktioner i nervsystemet är optimerade för förekomst av lagom mängd signalbrus. En hypotes är att vissa sjukdomstillstånd är förknippade med för låga nivåer av signalbrus i nervsystemet. I sådana fall kan hjärnans funktioner kanske förbättras genom att tillföra signalbrus, exempelvis genom våra sinnesorgan. Genom djurmodeller och kliniska studier försöker en forskargrupp vid Sahlgrenska akademien klargöra om det går att behandla funktionsnedsättningar vid störd dopaminsignalering och neurodegenerativa tillstånd genom brusig, stokastisk, stimulering av balansorganen. Denna forskning beskrivs här av **Filip Bergquist**, docent i experimentell neurologi, Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

Elektrisk eller galvanisk stimulering av balanssystemet är en teknik som varit känd i över 100 år och som framför allt använts i fysiologiska studier av postural kontroll. De vestibulära organen i innerörat kan aktiveras med svag elektrisk ström som appliceras genom hudelektroder placerade bakom ytterörat. Vanligen använder man likströmsstimulering som ger upphov till en riktningsspecifik aktivering av det vestibulära systemet, så att det uppstår en illusion av att kroppen dras åt ett håll och man aktiverar balansreflexer för att motverka detta. Om man istället använder en stokastisk

växelström, som ändrar riktning och storlek slumpartat, kommer det vestibulära systemet att aktiveras utan att hjärnan tolkar det som att huvudet rör sig. Sådan stokastisk, brusig, vestibulär stimulering tycks kunna ha en rad effekter både på friska och på patienter med skador i nervsystemet. Bland annat har man i studier på friska astronauter visat förbättrad balans och förbättrade vestibulära reflexer,¹ och man har vid neurodegenerativa sjukdomar visat förbättrad kardiovaskulär ortostatisk kontroll och vid Parkinsons sjukdom visat förbättrad exekutiv kontroll.^{2,3}

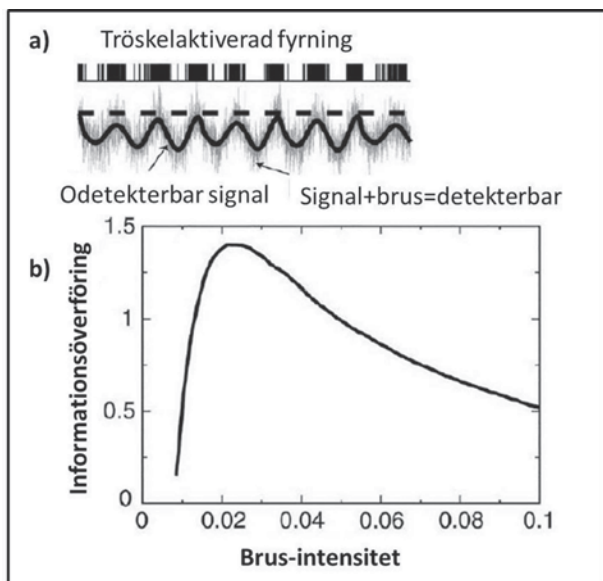


Bild 1. Illustration av hur en svag signal kan göras detekterbar genom tillägg av brus (a) och att informationsöverföring kan optimeras genom hur mycket brus som förekommer (b).

STOKASTISK RESONANS – EN DEL AV HJÄRNANS ARBETSSÄTT

Mekanismen som man brukar hänvisa till kallas stokastisk resonans och är ett fenomen som först beskrevs matematiskt och innebär att signaler som är för svaga för att kunna detekteras blir detekterbara när ett vitt signalbrus läggs till (se bild 1). Stokastisk resonans är integrerat i nervsystemets funktion och bidrar till att informationsöverföring kan ske "trots" att en betydande del av signalerna är brusiga, d.v.s innehåller icke informationsbärande energi. Stokastisk resonans är en del av förklaringen till hur hjärnan filtrerar ut och förstärker betydelsefull information, och fenomenet förekommer sannolikt på flera olika nivåer i nervsystemets funktioner. Ibland talar man om "noise benefit" eller nyttigt bruseffekt. För att "noise benefit" skall uppstå måste det dels finnas aktiverings-trösklar som är för höga för att den aktuella funktionen skall fungera optimalt och dels måste bruset vara lagom starkt. Är det för lite eller för mycket brus i systemet så fungerar det istället sämre. Intressant nog tycks det som att vissa sjukdomstillstånd gynnas särskilt av sensoriskt brus. Det har exempelvis visat sig att barn med ADHD eller barn med låg uppmärksamhet presterar bättre i kognitiva tester när de utsätts för akustiskt vitt brus (ungefär som ljudet från "myrornas krig" på en gammal TV-apparat), medan högpresterande personer med god uppmärksamhet tvärtom försämras av ljudbrus.⁴⁻⁶ Även om det finns flera teorier om varför sensoriskt brus kan förbättra funktioner i nervsystemet, är det inte klart hur det går till och om effekterna är korta och övergående eller långsiktiga. Den omedelbara effekten som medieras genom stokastisk resonans är med största sannolikhet bara aktiv när man exponeras för brus, men det är tänkbart att det på längre sikt uppstår plastiska effekter på samma sätt som man ser vid exempelvis Deep Brain Stimulation (DBS).

Det vestibulära systemet har utbredda projektioner till olika delar av hjärnan. Särskilt stark är kopplingen till ögonrörelser, spinala balansreflexer, autonoma funktioner och till hippocampus platsceller, men även basala ganglierna står i indirekt kontakt med vestibulära kärnor. Dessutom är det vestibulära systemet antagligen det sensoriska system som vi under normala omständigheter är minst medvetna om. Därför är det särskilt intressant att utforska potentialen i stokastisk resonans i detta system.

STOKASTISK VESTIBULÄR STIMULERING – EFFEKTER I DJURMODELL OCH PATIENTER MED PARKINSONS SJUKDOM

Vi kunde genom studier på 6-OHDA-modellen av parkinsonism hos råttor nyligen visa att stokastisk vestibulär stimulering dämpar överaktiviteten i en del av den indirekta loopen.⁷ Effekten liknar neurokemiskt vad man ser vid levodopabehandling eller DBS i nucleus subthalamicus, och är liksom DBS oberoende av dopamintransmission. För att ta reda på om detta kan leda till klinisk förbättring av parkinsonsymtom gjorde vi nyligen en liten dubbelblind crossoverstudie där patienter med Parkinsons sjukdom fick bära en stimulator under ett levodopatest där vi utvärderade balans och motorsymtom i relation till levodopa-effekt. Studien publicerades i tidskriften *Brain Stimulation* och visar att balans och balansreflexer förbättras av vestibulär stimulering både när patienterna är obehandlade och när de är behandlade med levodopa. Det fanns också en trend till minskade motoriska symtom under vestibulär stimulering när patienterna var utan levodopa.⁸ Eftersom basala gangliernas funktion har tydliga tröskelfenomen genom att de fungerar som ett beslutssystem där många sensoriska signaler integreras för att välja enstaka motorprogram, tankar och känslor, är basala ganglierna kanske det högre system i hjärnan där fenomenet stokastisk resonans är mest intressant.

KLINISK POTENTIAL VID PARKINSONS SJUKDOM?

En del balansproblem vid Parkinsons sjukdom förbättras mycket av levodopa, men på lång sikt uppstår ofta levodoparesistenta problem med balansen. Liksom freezing of gait är detta svårbehandlade problem som har stor negativ effekt på patientens funktion och livskvalitet. Det vore förstas av stort värde att kunna erbjuda annan behandling som minskar problemet med nedsatt balans. Stokastisk vestibulär stimulering är intressant inte bara för att den kan förbättra balans, utan även för att den kan öka responsiviteten i kardiovaskulära reflexer och eventuellt även kognitiv funktion. Eftersom alla dessa faktorer bidrar till ostadighet och fall är det tänkbart att även effekter, som var för sig är små, tillsammans kan ha kliniskt relevant effekt på fallrisk och förmåga att klara sig hemma. Vestibulär stimulering kan ske icke-invasivt och skulle därför antagligen kunna tillämpas på patienter som inte bedöms lämpliga för DBS p.g.a. kirurgisk risk. Det finns också en studie som tyder på att finmotorisk förmåga vid Parkinsons sjukdom kan påverkas positivt av vestibulärt brus.⁹ Våra fynd så här långt tyder dock inte på att de vanligaste parkinsonsymtomen, rörelsearmod, tremor och stelhet förbättras alls så mycket som av levodopabehandling. I första hand är det antagligen parkinsonpatienter med balans-



Bild 2. En prototyp för vestibulär stimulering som enkelt kan skötas av patienten själv i hemmet.

problem som inte förbättras tillräckligt av levodopa där metoden är värd att undersöka närmare.

Det finns nu en prototyp för vestibulär stimulering som enkelt kan skötas av patienten själv i hemmet (se bild 2). Med denna är det möjligt att studera effekterna av vestibulärt brus utanför laboriemiljö och som ett första steg kommer vi att göra en studie där vi undersöker om daglig behandling med vestibulär stimulering under vaken tid kan förbättra rörlighet, balans, blodtrycks kontroll och exekutiva funktioner hos patienter med Parkinsons sjukdom med balanssvårigheter. Studiestart är planerad till sommaren–hösten 2015.

SENSORISKT BRUS VID ADHD

Sensoriskt brus-stimulering tycks även ha positiva effekter vid ADHD, och vi har nyligen funnit att motorisk inlärning förbättras av ljud-brus i en djurmodell av ADHD.¹⁰ Ljudbrus har förstås nackdelen att det interfererar med muntlig kommunikation och eftersom en fördel med stokastisk vestibulär stimulering är att det verkar via ett sensoriskt system som bara ger sig till känna när det inte fungerar, vore det mer attraktivt att använda balanssystemet som modalitet. I samarbete med Gillbergcentrum i Göteborg pågår nu en klinisk pilotstudie för att ta reda på om vestibulär stimulering liksom akustiskt brus förbättrar prestationsförmåga vid ADHD. Vi är här särskilt intresserade av arbetsminne och motorisk inlärning.

GENERELLA EFFEKTER PÅ DEN ÄLDRE HJÄRNAN?

Tillsammans med forskare inom balanskontroll, ortostatiska reflexer och motorinlärning från 12 europeiska länder förbereder vi också en Horizon 2020-ansökan för att studera om

vestibulär stokastisk stimulering kan förebygga fallrisk i större äldre populationer med risk för fall. I en äldre population är fallrisk ofta multifaktoriell och den ökar kraftigt med neurodegenerativa processer som påverkar kognition, balansreflexer och blodtrycksreglering negativt. Vi hoppas att det med tillgängliga metoder som accelerometrar och hjärtrytmövervakning i en framtid skall gå att identifiera patienter där stokastisk vestibulär stimulering skulle kunna minska risken för fallolyckor.



FILIP BERGQUIST

Docent i experimentell neurologi och specialläkare vid neurologkliniken Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

REFERENSER

1. Mulavara AP, Fiedler MJ, Kofman IS, Wood SJ, Serrador JM, Peters B, Cohen HS, Reschke MF et Bloomberg JJ. Improving balance function using vestibular stochastic resonance: optimizing stimulus characteristics. *Exp Brain Res* 2011; 210(2):303-312.
2. Yamamoto Y, Struzik ZR, Soma R, Ohashi K et Kwak S. Noisy vestibular stimulation improves autonomic and motor responsiveness in central neurodegenerative disorders. *Ann Neurol* 2005; 58(2):175-181.
3. Pan W, Soma R, Kwak S et Yamamoto Y. Improvement of motor functions by noisy vestibular stimulation in central neurodegenerative disorders. *J Neurol* 2008; 255(11):1657-1661.
4. Söderlund G, Sikström S et Smart A. Listen to the noise: noise is beneficial for cognitive performance in ADHD. *J Child Psychol Psychiatry* 2007; 48(8):840-847.
5. Söderlund GB, Sikström S, Loftesnes JM et Sonuga-Barke EJ. The effects of background white noise on memory performance in inattentive school children. *Behav Brain Funct* 2010; 6:55.
6. Helps SK, Bamford S, Sonuga-Barke EJ et Söderlund GB. Different effects of adding white noise on cognitive performance of sub-, normal and super-attentive school children. *PLoS One* 2014; 9(11):e112768.
7. Samoudi G, Nissbrandt H, Dutia MB et Bergquist F. Noisy galvanic vestibular stimulation promotes GABA release in the substantia nigra and improves locomotion in hemiparkinsonian rats. *PLoS One* 2012; 7(1):e29308.
8. Samoudi G, Jivegard M, Mulavara AP et Bergquist F. Effects of Stochastic Vestibular Galvanic Stimulation and LDOPE on Balance and Motor Symptoms in Patients With Parkinson's Disease. *Brain Stimul* 2014 Dec 3; doi:10.1016/j.brs.2014.11.019. [Epub ahead of print].
9. Lee S, Kim DJY, Svenkeson D, Parras G, Oishi MMK et McKeown MJ. Multifaceted Effects of Noisy Galvanic Vestibular Stimulation on Manual Tracking Behavior in Parkinson's Disease. *Frontiers in Systems Neuroscience* 9 2015; doi: 10.3389/fnsys.2015.00005.
10. Söderlund GB, Eckernäs D, Holmblad O et Bergquist F. Acoustic noise improves motor learning in spontaneously hypertensive rats, a rat model of attention deficit hyperactivity disorder. *Behav Brain Res* 2015; 280:84-91.