



Svenska forskare har för första gången identifierat en celltyp i hjärnan hos möss som är central för uppmärksamhet. Genom att manipulera aktiviteten i just denna celltyp kunde man dessutom skärpa mössens uppmärksamhet. I denna artikel beskrivs fynden av **Sofie Ährlund-Richter**, doktorand vid Institutionen för Neurovetenskap, Karolinska Institutet.

Den uppmärksamma HJÄRNAN

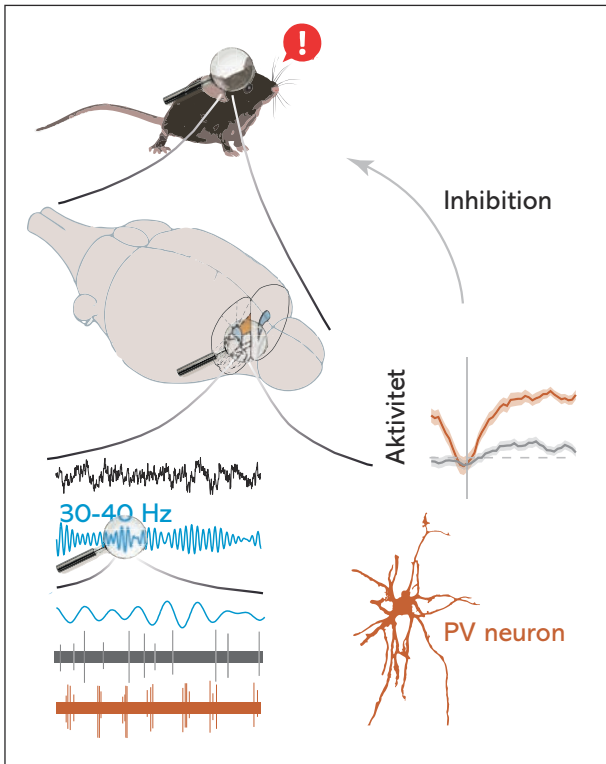
”Ett viktigt mål med forskning av den här typen är att skapa förståelse för hur hjärnans funktioner är förändrade hos personer som drabbats av kognitiva problem.”

Vår hjärna mottar under en dag en enorm mängd information från omvärlden. För att vi ska kunna fungera på daglig basis måste information konstant filtreras och sorteras som relevant eller irrelevant. Att passera ett övergångsställe utan att bli påkörd är en uppgift som vi vardagligen löser utan större reflektion. Vi särskiljer automatiskt relevant information för situationen (från vilket håll kommer bilarna?) från irrelevant information (vem är personen som står bredvid mig?). Per automatik kollar vi på trafikljusen och inväntar grön gubbe. Men alla besitter inte förmågan att automatiskt fokusera på rätt saker. Uppmärksamhet och koncentration är kognitiva förmågor som ofta är förändrade i neuropsykiatriska sjukdomar.

Hjärnbarken i de främre delarna av hjärnan (i frontalloberna) ansvarar för många av våra kognitiva förmågor som till exempel problemlösning, beslutsfattande, arbetsminne och även uppmärksamhet. Därför är det av stort intresse att förstå hur nervcellerna i denna del av hjärnan arbetar och möjliggör kognitiva funktioner. Ett viktigt mål med forskning av den här typen är att skapa förståelse för hur hjärnans funktioner är förändrade hos personer som drabbats av kognitiva problem.

PV-CELLERS AKTIVITET KODAR FÖR UPPMÄRKSAMHET

Men vad är det som händer i hjärnan när viss information prioriteras, och annan ignoreras? Den neurovetenskapliga forskningen och förståelsen av hjärnans processer har på senare år tagit enorma steg framåt med hjälp av nya banbrytande tekniker. Det är nu möjligt att både registrera och ma-



Ny forskning visar att uppmärksamhet framkallas av en specifik celltyp och aktivitetsfrekvens i främre hjärnbarken. Denna aktivitet tros ha en synkroniserande effekt på hjärnan som främjar kognitivitet.

nipulera aktiviteten hos enskilda nervceller i hjärnan på möss. För att förstå hur de frontala loberna arbetar och möjliggör uppmärksamhet registrerade vi hjärnaktiviteten i denna del av hjärnan på möss som tränats att utföra en uppmärksamhetskrävande uppgift.¹ Det visade sig att aktivitetsmönstret skilde sig mellan olika typer av nervceller i frontala hjärnbarken. Ett viktigt fynd var att aktiviteten hos de nervceller som uttrycker proteinet parvalbumin (härefter PV-celler) direkt speglade graden av uppmärksamhet – när mössen var uppmärksamma och löste uppgiften korrekt hade PV-cellerna en mycket hög aktivitet, men när mössen var ouppmärksamma var aktiviteten lägre. Mönstret var så starkt att vi sekunder i förväg kunde förutspå om musen skulle komma att lösa uppgiften eller inte genom att endast titta på PV-cellernas aktivitetsnivå.

VÅGOR AV SYNKRONISERAD AKTIVITET

Att det är just PV-celler som har en ökad aktivitet under uppmärksamhet är intressant av flera olika anledningar. PV-celler är så kallade inhibitoriska interneuron, vilka utgör en minoritet av nervcellerna i hjärnbarken och karaktäriseras av att de inhiberar aktiviteten hos närliggande nervceller. När de aktiveras i grupp kan PV-cellerna tillfälligt tysta stora populationer av närliggande nervceller. När många nervceller tystas samtidigt är sannolikheten stor att de sedan återfår sin aktivitet samtidigt och avfyra aktionspotentialer tillsammans när inhibitionen släpper. Detta fenomen skapar vågor

av synkroniserad aktivitet.² När stora grupper av nervceller involveras blir vågorna synliga med elektroencefalografi (EEG). PV-celler ger upphov till hjärnvågor (oscillationer) som har en speciell typ av frekvens, så kallade gamma-oscillationer (30–80 Hz). Gamma-oscillationer är associerade med flera kognitiva processer och kan ses med EEG i främre hjärnbarken både hos människa och djur under uppmärksamhet. I linje med detta observerade vi mest gamma-vågor i de försök där djuren var uppmärksamma och utförde uppgiften korrekt. Vissa sjukdomstillstånd, som till exempel schizofreni, har visat sig ha avvikande mönster av gamma-vågor under kognitiva processer och defekter i PV-celler i främre hjärnbarken har även dokumenterats i post-mortem studier av personer som drabbats av schizofreni.³ Sammantaget tyder detta på att onormal inhibition och defekta PV-celler kan vara bidragande till nedsatta kognitiva funktioner i neuropsykiatriska sjukdomar.

“Mönstret var så starkt att vi sekunder i förväg kunde förutspå om musen skulle komma att lösa uppgiften eller inte genom att endast titta på PV-cellernas aktivitetsnivå.”

LJUS FÖR ATT PÅVERKA PV-CELLER

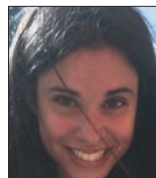
I ett andra steg använde vi optogenetik för att manipulera PV-celler och direkt påvisa att deras aktivitet behövs för uppmärksamhet. Optogenetik bygger på att nervceller görs ljuskänsliga genom att jonkanaler eller jonpumpar som styrs av ljus inkorporeras i nervcellernas membran med hjälp av genteknik. Eftersom nervcellers aktivitet, det vill säga bildandet av aktionspotentialer, normalt regleras av jonflöden genom deras membran möjliggör optogenetik styrning av jonflödet och bildandet av aktionspotentialer. Ljus av en specifik våglängd styrs av en dator och introduceras i hjärnan via en tunn implanterad glasfiber och beroende på vilken typ av jonkanal eller jonpump som används kan nervceller aktiveras eller inhiberas med en millisekunds precision. När PV-cellerna hyperpolariserades med optogenetik så att deras aktivitet inhiberades, påverkades uppmärksamheten negativt och mössen löste uppgiften färre gånger. Att aktivera PV-cellerna på ett sätt som gav förbättrad uppmärksamhet visade sig vara mer komplext. När PV-cellernas aktivitet synkroniserades i låg frekvens med ljus försämrades uppmärksamheten och mössen gjorde fler misstag. Men när PV-cellerna aktiverades i

gamma-frekvens (30–40 Hz) gjorde djuren mössen färre misstag än i försök utan optogenetiska manipulationer. Tillsammans visar de optogenetiska experimenten att PV-celler i främre hjärnbarken är absolut nödvändiga för uppmärksamhet, men också att det är möjligt att förbättra uppmärksamheten genom att endast påverka aktiviteten av denna nervcelltyp. Det är möjligt att vi genom att aktivera PV-cellerna i gamma-frekvens skapade mer gamma-oscillationer i främre hjärnbarken, vilket skulle kunna vara en orsak till den förbättrade uppmärksamheten.

KOGNITION MED HJÄLP AV FREKVENNS?

Ett så klart samband mellan en hjärnfunktion och en specifik frekvens väcker självklart följdfrågor. Vad är det som gömmer sig i denna synkroniserade aktivitet? Betydelsen av gamma-oscillationer är omstridd. Det har länge funnits delade åsikter om huruvida dessa hjärnvågor endast är en biprodukt som speglar pågående händelser (till exempel kognitiva processer) eller om hjärnvågorna själva bidrar till processerna.⁴ Teorierna som talar för en reell funktion menar exempelvis att en hjärnregion som synkroniserar aktionspotentialer har en högre sannolikhet att initiera aktionspotentialer i nervceller i en mottagande hjärnregion; gamma-oscillationer kan var ett sätt att synkronisera aktionspotentialer. Cyklerna av stark inhibition från PV-celler under gamma-oscillationer skulle även kunna bidra till att vissa nervceller tystas medan andra tillåts vara aktiva. Det skulle kunna vara

en mekanism för hur relevant information förs vidare i hjärnan samtidigt som irrelevant information filtreras bort. Vår studie tyder på att gamma-oscillationer har en reell roll i hjärnans kognitiva processer, men experiment som direkt visar detta återstår ännu att utföras.



SOFIE ÄHRLUND-RICHTER
Doktorand, Institutionen för Neurovetenskap, Karolinska Institutet
sofie.ahrlund-richter@ki.se

REFERENSER

1. Kim H, Ährlund-Richter S, Wang X, Deisseroth K, Carlén M. Prefrontal Parvalbumin Neurons in Control of Attention. *Cell* 2016; 164(1-2):208-218.
2. Cardin JA, Carlén M, Meletis K, Knoblich U, Zhang F, Deisseroth K, Tsai LH, Moore CI. Driving fast-spiking cells induces gamma rhythm and controls sensory responses. *Nature* 2009; 459(7247):663-667.
3. Lewis DA, Curley AA, Glausier JR, Volk DW. Cortical parvalbumin interneurons and cognitive dysfunction in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2012; 35(1):57-67.
4. Womelsdorf T, Fries P. The role of neuronal synchronization in selective attention. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17(2):154-160.



Besök oss under Neurologiveckan
i Örebro 17-20 maj 2016



A subsidiary of Zambon Spa

Nigaard Pharma AS, Medicon Village, 223 81 Lund,
contact@zambongroup.com