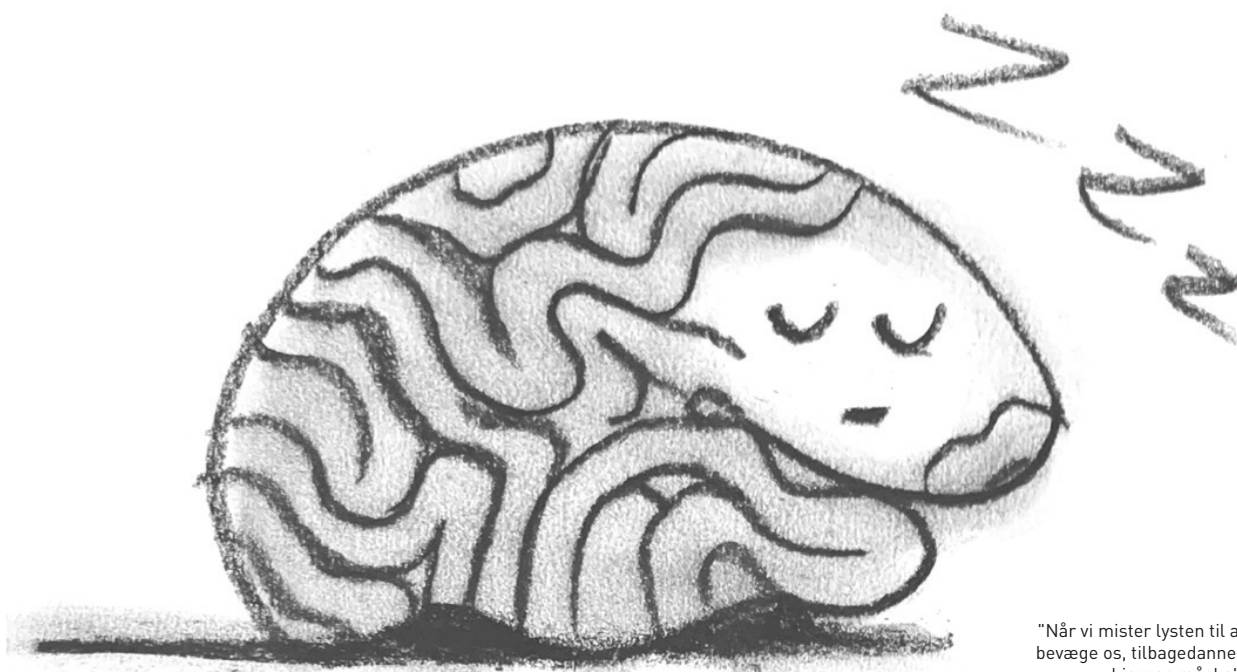


Den bevægende hjerne og dens endeligt

Hjernens evolution og biologi handler grundlæggende om bevægelse. Og om lyst til bevægelse. Så hvad sker der, hvis lysten stopper?



"Når vi mister lysten til at bevæge os, tilbagedannes hjernen måske".

Hjerner har altid været en gåde. Hvordan opstod de, hvordan virker de, og hvordan forgår de? Denne artikel forsøger at svare på disse spørgsmål med henvisning til en ny mulig forklaringsramme fra den aktuelle neurovidenskab. For at forstå grundlaget for forklaringerne skal vi dog starte et andet sted.

Hjernerens evolution

Hjernerens udseende og konsistens har i årtusinder ikke været opfattet som noget, der var særligt oplysende om organets formål og oprindelse. Det stod dog længe klart, at dyr typisk har

hjerner, og at planter ikke har det. Det rejser spørgsmålet om, hvordan evolutionen af planter og dyr har ført til denne markante forskel. Som hovedregel er videnskabsfolk enige om, at arternes udvikling er tilfældig: Nye egenskaber opstår ved uforudsigelige ændringer af arvemassen.

I bedste fald er disse ændringer forenelige med artens overlevelse, når de i sjældne tilfælde bidrager til en forbedring af artens eksistensvilkår, men de fleste ændringer fremmer ikke arternes fortsatte eksistens, og de pågældende arter kommer derfor i fare for at gå til grunde. Imel-

lem disse to yderpunkter finder man tilfældige ændringer af arvemassen, som i første omgang ingen indflydelse har på artens overlevelse, men som senere viser sig at fremme artens sameksistens med bestemte omgivelser, enten fordi omgivelserne har ændret sig med tiden, eller fordi arten efterhånden har lært at udnytte den tilfældige ændring i et konstruktivt samarbejde med eller udnyttelse af de givne omgivelser. Det kan forhindre, at arten går til grunde, når eksistensbetingelserne ændrer sig. Som det skete for dinosaurerne, og som det desværre sker for stadig flere dyrearter, som



udfordres af menneskers ændringer af arternes eksistensvilkår.

Denne beskrivelse af arternes udvikling har betydning for forståelsen af evolutionen af hjerner som årsag til fremkomsten af en dyreverden, med menneskeheden som en af de senest opståede arter. Dyreverdenen er i modsætning til planteverdenen kendetegnet ved evnen til at udføre målrettede bevægelser, som generelt ikke er en evne, man finder hos planter. Det forhold, at planter ikke har hjerner i almindelig forstand er en vigtig grund til den påstand eller hypotese, at dyr har hjerner, fordi hjerner har muliggjort dyrearternes overlevelse og udvikling ved at fremme målretningen af deres bevægelser.

Som hypotese er påstanden svær at afprøve, fordi evolutionen begyndte for meget længe siden og desuden kun har fundet sted én gang. Der er dog eksempler, som kan bruges som tegn på påstandens sandsynlighed, på trods af risiko for cirkelslutninger. Det ene eksempel er dyr, som bliver til planter og mister hjernen, når behovet eller muligheden for bevægelse forsvinder. Det gælder blandt andre søpungen (*Ciona intestinalis*), som bevæger sig, når den er en larve, men sidder fast på klipper og sten, når den er udvokset, hvor nervesystemet tilbagedannes. Det andet eksempel er hypotesen om mennesker, som rammes af en tilbagedannelse af hjernen, når lysten til at udføre målrettede bevægelser indskrænkes eller ophører. Der må her skelnes mellem lysten og evnen til bevægelse, for meget tyder på, at tabet af evnen til at udøve bevæ-

gelser er langt mindre afgørende for hjernens bevarelse end tabet af lysten til at bevæge sig.

Hjerner og bevægelse

Hos dyr og mennesker opfylder de målrettede bevægelser en række behov, og hjernens tilstedeværelse gør bevægelserne mulige. Det er dog vigtigt at se dette udsagn i lyset af evolutionens tilfældighed. Så vidt forskerne forstår, er det netop ikke sket på den måde, at bevægelserne førte til udviklingen af hjerner hos de pågældende dyrearter, men tværtimod på den modsatte måde: at den tilfældige opståen af de første ansatser til nervesystem og hjernevæv gjorde bevægelserne og bevægelsernes videre udvikling mulig. Bevægelser er jo handlinger, der er rettet mod fremtiden. Handlingerne begynder her og nu, men de udfoldes i fremtiden og må derfor planlægges under hensyn til forholdene i fremtiden, som i princippet kun kan forudsiges med en begrænset sandsynlighed. Bevægelserne kan optimeres, når hjernen har oplagret forventninger til de forhold i fremtiden, som kan have betydning for bevægelsernes målrettede udfoldelse og afslutning. Forventningerne opstår ved endnu en tilfældighed, og dyr, som tilfældigvis ikke har forventningerne eller ikke magter at optimere eller udvide dem, klarer sig ikke i konkurrencen med andre dyr, for hvem det lykkes.

Der er åbenbart tale om et samspil mellem bevægelserne og en nødvendige indsigt i bevægelsernes betingelser hos det enkelte individ.

ABSTRACT

Hjernens neurobiologi er næsten ufatteligt kompleks, men vi kan alligevel identificere visse aldersrelaterede ændringer i hjernen, eksempelvis blandt nervecellernes antal af knopskydninger, som hænger sammen med så tilsyneladende forskellige ting som bevægelse og diabetes. I denne artikel redegøres for nogle af disse komplekse mekanismer og sammenhænge i hjernens biologi, som vi lige er begyndt at forstå, og for de hypoteser, som neurobiologer arbejder med i dag.

Albert Gjedde

Professor emeritus, dr.med. ved Institut for Neurovidenskab, Københavns Universitet, og Translatonel Neuropsykiatrisk Enhed, Aarhus Universitet. albert@gjedde.nu

“

”Her tegner der sig en helt ny forståelse af en fælles neurobiologisk mekanisme, som synes at være ansvarlig for henfaldet. Den kan måske udnyttes i forsøg på at gøre alderdommens udfordringer nemmere”

Begrebet bevægelse skal dog forstås meget bredt i denne sammenhæng, fordi det rækker fra hævede øjenbryn til månelandinger. Men fælles for begrebet er den påstand, at bevægelser fremmes af et behov for interaktion med omgivelserne, og at dette behov skyldes en bestemt og tilfældigt opstået hjernefunktion. Denne hjernefunktion er først opdaget og udforsket i de seneste år, og den har endnu ikke noget egentligt navn, men funktionen kan forklare, hvordan og hvornår hjerner henfalder på grund af alder. En forklaring er på den ene side ikke et bevis, men den er samtidig på den anden side et nødvendigt grundlag for den forskning, som i bedste fald kan øge sandsynligheden for, at forklaringen er rigtig, indtil det modsatte er bevist.

Den tilfældigt opståede hjernefunktion er et samarbejde mellem nerveceller om en styring eller optimering af kommunikationen mellem nervecellerne. Styringen udføres af tre stoffer: en energikilde, som er næringsstoffet druesukker (glukose, G), en regulator i form af hormonet insulin (I), og en stimulator i form af signalstoffet dopamin (D, hvor de tre aktører samlet kan forkortes ”GID”, som i ”gider du lige?”). De tre stoffer samarbejder om at optimere overførslen

af information fra én nervecelle til en anden. Det sker ved den struktur på nerveceller, som man på dansk kalder en dendritisk knop (”dendritic spine”) eller knopskydning på overfladen af nerveceller. Knoppen fungerer som modtager af information fra andre nerveceller i form af molekyler, som aktiverer eller hæmmer den modtagende nervecelle ved at påvirke den elektriske spændingsforskel mellem nervecellers indre og ydre, lidt lige som at skrue op og ned for en glødelampe. Knoppen er et meget dynamisk element i kommunikationen mellem nerveceller, for antallet af knopper stiger voldsomt i barndommen og ungdommen og fastholdes i voksenalderen efter en vis finpudsning.

Knopperne menes at være det fysiske substrat for hukommelse, som udmøntes i antallet af knopper. Antallet varierer i løbet af døgnet, hvor søvnen menes at være den tid, hvor antallet af knopper justeres ved hjælp af en drømmebaseret bedømmelse af hukommelseselementernes betydning for individets velfærd. Jo voldsommere drømmen opleves, jo større er sandsynligheden for hukommelsens fastholdelse. Knopperne fungerer tilsyneladende som en variant af gramofonplader: Læring sker i form af nye knopskydninger, som kan minde

om en indspilning: Jo flere riller, jo bedre kommunikation og jo mere kan man huske, og jo nemmere og mere formålstjenligt kan man bevæge sig. Antallet af aktive knopper er et udtryk for, hvor stærk kommunikationen er mellem nerveceller, og det afspejles i druesukkeromsætningen i hjernen, som er et andet mål for, hvor hårdt hjernen arbejder, og dermed hvor aktivt, man bevæger sig (Stouffer et al., 2015).

Antallet af knopper begynder dog at falde i alderdommen, men med meget store forskelle mellem mennesker. Det er denne variation, som hjerneforskere nu fokuserer på for at finde måder, hvormed det er muligt at forsinke eller formindske henfaldet af knopskydninger hos de mennesker, der er i fare for at blive hårdest ramt af et henfald. Her tegner der sig en helt ny forståelse af en fælles neurobiologisk mekanisme, som synes at være ansvarlig for henfaldet. Den kan måske udnyttes i forsøg på at gøre alderdommens udfordringer nemmere.

Alderdommens neurobiologi

Hjerneforskere ved nu, at det er kommunikationen gennem de dendritiske knopper, som deltagerne i GID har til formål at optimere. Det sker ved en aktivering eller hæmning af kommunikationen som led i udførelsen af de bevægelser, som fremmer individets eksistensvilkår. Det er også den mekanisme, som nu menes at svigte i forbindelse med det aldersbetingede henfald af hjernens funktioner, som viser sig i form af de tre markante tegn på alderdom: suk-

kersyge af type 2 i hjernen (af nogle kaldt sukkersyge af type 3), Alzheimers demens, og manglende lyst til at bevæge sig. Disse tre tegn opfattes af mange forskere som udtryk for tre sider af det samme aldersbetingede henfald, der i bedste fald i fremtiden måske kan håndteres og behandles samlet som en helhed.

Tre typer af sukkersyge

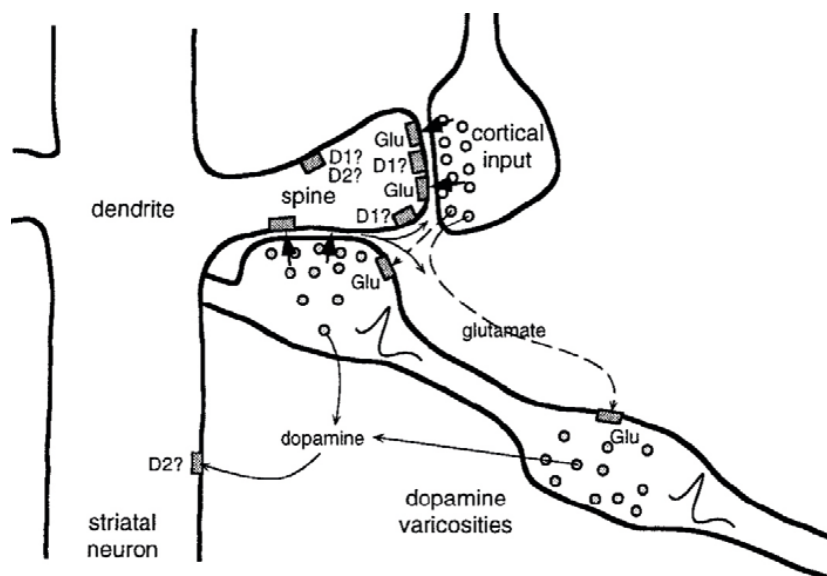
Patienter med sukkersyge af type 1 har uden adgang til insulin et niveau af druesukker i blodbanen, der er højere, end man finder hos gennemsnittet af befolkningen, åbenbart fordi de mangler insulin i tilstrækkelige mængder til at dække cellernes behov. Patienter med sukkersyge af type 2 har derimod både forhøjet druesukker og forhøjet insulin, fordi insulin ikke virker korrekt på cellerne i legemet, der derfor siges at være ofre for en insulinresistens. Patienter med den såkaldte sukkersyge af type 3 kan i visse tilfælde have normalt niveau af druesukker i blodbanen, men de har forhøjet insulin i kredsløbet og insulinresistente celler i hjernen.

Mange epidemiologiske fund underbygger påstanden om en særlig hjernebaseret udgave af sukkersyge kaldet type 3, når den kun rammer hjernen: Patienter med denne form for diabetes er ofte overvægtige, og de har en mere end dobbelt så høj risiko for at udvikle Alzheimers sygdom som gennemsnittet af befolkningen. Her er insulinresistensen afgørende, og den er målet for de aktuelle forsøg på at finde en forklaring, når resistensen hæmmer de afgørende virkninger af

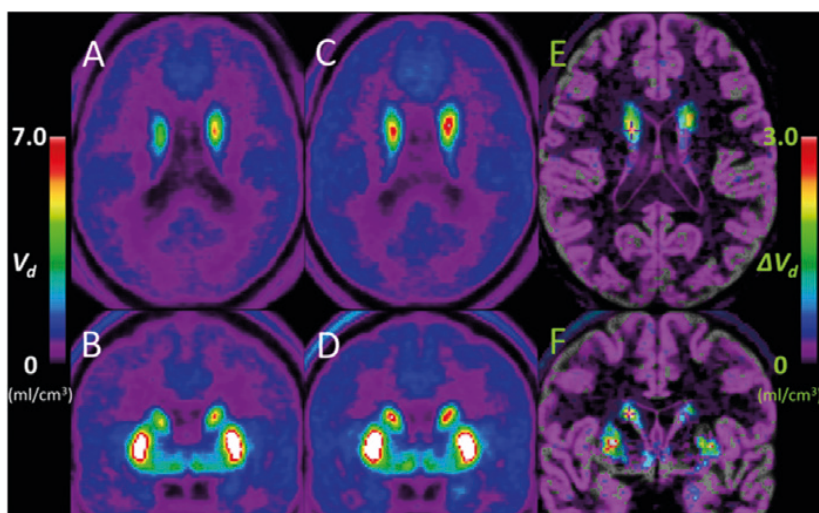
insulin på nervecellerne. Virkningerne kendes ikke i alle detaljer endnu, men det viser sig, at insulinresistensen især inaktiverer de modtagere (receptorer) af insulin, som fortrinsvis sidder på celler med betydning for frigivelsen af signalstoffet dopamin. Resistensen hæmmer derfor de virkninger af dopamin, som fremmer indlæring af bevægelser og samtidig belønner de veludførte bevægelser.

Al læring er en udvikling af en slags

adfærds- og bevægelsesafhængighed, som fremmes af dopamin. Det sker på forskellige måder, men en af dem er virkningen af dopamin på kontakten mellem nerveceller (Schultz, 1998; Chang et al., 2021). Dopamins tilstedeværelse synes at være en betingelse for overlevelse af knopskydningerne på de nerveceller, hvor kommunikationen foregår. Påstanden er, at dopamin holder knopperne ved lige og samtidigt stimulerer druesukkerom-



Fra Schultz [1998]. Schematisk illustration af dopamins indvirkning på typiske nerveceller i de basale ganglier (striatum) i storhjernens indre. Signalstoffet dopamin forlader de særlige nerveceller fra midthjernen, hvor stoffet dannes, og det reagerer derefter med særlige modtagere (D1 og D2 receptorer) på modtagende nerveceller med synapser. Dopamins rolle består i at stimulere forbindelsen mellem signalstoffet glutamat fra storhjernebarken og nervecellerne i basalganglierne, som blandt andet er ansvarlige for hjernens styring af bevægelser. Dopamin spiller en lignende rolle i forbindelse med styring af nerveceller i pandelapperne.



Fra Chang et al. (2021). Produktionen af dopamine afhænger af menneskers lyst til at opsøge spænding (sensationssøgning). Her er dannelsen af dopamin i hjernens basale ganglier målt med et særligt sporstof og vist med en farvekodning ved hjælp af regnbuefarver hos personer med lav trang til sensationssøgning (A og B) og personer med stor trang til sensationssøgning (C og D), dels i form af vandrette snit gennem hjernen (A og C) og dels i form af lodrette snit gennem hjernen (B og D). Forskellen mellem produktionen af dopamin hos henholdsvis lavt og højt sensationssøgende individer er vist på subtraktionsbilleder (E og F) sammen med billeder af hjernernes anatomi optaget med magnetresonans (MR). Mængden af dopamin er vist ved det rumfang (V_d), som den dannede dopaminmængde fylder (ml/cm^3), og ved forskellen på de to rumfang (ΔV_d).

sætningen, og det kræver åbenbart, at insulin virker på de insulinreceptorer, som de dopaminproducerende celler blandt andre er udrustet med. Når cellerne er blevet insulinresistente, kan insulin ikke stimulere dopaminproduktionen, og dopamin kan ikke holde liv i kontaktpunkterne mellem nervecellerne, der derfor ikke kan bruge druesukker til arbejdet med hukommelse og bevidsthed. Resultatet er nedsat hukommelse, som beskrives som demens og særligt kendetegner Alzheimers sygdom, hvor patienterne netop lider et karakteristisk tab af de

kontaktpunkter, der sikrer kommunikationen mellem nerveceller.

Det hukommelsesbelastende forløb skulle ifølge disse mekanismer begynde med insulinresistens, men hvordan opstår resistensen? I det hele taget er det uklart, hvor insulin i hjernen kommer fra, for hjerneforskerne er ikke enige om, at insulin passerer gennem blod-hjernebarrieren fra blodbanen ind i hjernevævet i tilstrækkeligt omfang til at forklare insulins virkninger i hjernen. Hvis det er rigtigt, så må det betyde, at insulin produceres i hjernevævet. Det kan derfor være, at insulin

i hjernen ikke nødvendigvis har noget med insulin i resten af kroppen at gøre. Hvis insulin produceres af hjernen selv, hvilket der er visse tegn på, så er spørgsmålet, om insulin i hjernen er en del af den mekanisme, som stimulerer mennesker til at indtage føde. Mad har engang i tidernes morgen været en mangelvare, især i form af den særlige druesukker, der førhen var sværere at få fat på, end den er nu. Det betyder, at overdreven indtagelse af druesukker, som registreres bestemte steder i hjernen, kan medføre en udtrætning af de dopaminproducerende nerveceller eller deres insulinreceptorer. Det kan i anden omgang medføre en belastning af dendritiske knopper og fald i antallet af knopskydninger på nervecellerne, som forsinke eller forhindrer nedbrydningen af druesukker. I stedet hober glukose sig op uden for nervecellerne og i blodbanen, hvor det medvirker til at fylde fedtcellerne i kroppen med fedt, som det ses ved diabetes af type 2 (De la Monte, 2019).

Dopamins rolle er blandt andre funktioner at stimulere til udførelse og udfoldelse af bevægelser, og de kan nu ikke længere finde sted, når dopamin ikke længere er aktiv. Samtidigt falder hjernens aktivitet, som er afhængig af den kommunikation mellem nerveceller, der sker i de dendritiske knopper. Knopperne forsvinder, når dopamin ikke længere holder dem i live, og hjernens forbrug af glukose falder som resultat af den manglende knopskydning. Henfaldet er nu ved at være fuldbåret i form af forhøjede mængder af druesukker og

insulin i blodbanen, ophobning af fedt i fedtceller, manglende stimulation af dendritisk knopskydning og manglende bevægelser af kroppen, som førhen var udløst af dopamin, samt faldende forbrug af glukose i cellerne til dækning af energiforbruget ved bevægelser af kroppen og ved hjernevirksomhed i almindelighed. Når først trangen til at bevæge sig er væk, er løbet kørt, for lysten driver som bekendt værket (Gejl et al. 2012, 2016, 2017).

Hvad kan vi gøre?

Beskrivelsen af dette forløb er åbenlyst ladet med sproglige hentydninger til fysisk aktivitet, dynamisk udfoldelse og virksomhed, men her lurer en meget stor udfordring i form af et forsøg på at finde den ultimative årsag, som behandlere kan forholde sig til. Anvendelsen af ordet lyst sker med velberåd hu, for forskerne ved stadig ikke, om fortsatte bevægelser kan forhindre det aldersbetingede henfald af mekanismerne bag GID. Er mennesker herrer over denne udvikling? Er der tale om et valg? Det ved vi ikke, og det bliver ikke nemt at få et svar, når en kontrolleret undersøgelse af mennesker, som tvinges til enten at bevæge sig eller til at sidde passivt i en sofa ikke er etisk gennemførlig.

Det er dog ingen grund til at sidde passivt hen, hvis der er et valg. Det kan være en god grund til at bevæge sig så meget, som lysten tillader, og til at holde sig fra det nu voldsomt udsældte druesukker i føden, og den adfærdsafhængighed, som sukker kan give anledning til. Det er jo i sig selv højst mærkeligt, at hjernen stort set

kun får sin energiomsætning dækket af druesukker. Druesukker i kroppen kommer blandt andre steder fra leveren, så måske er det meningen, at vi skal afholde os fra selv at spise det i overdrevne mængder og tværtimod overlade til leveren at give hjernen den mængde druesukker, den har brug for. Problemet er også, at vores viden om sukkersyge af type 2 eller 3 stadig er mangelfuld. Der er dog håb for, at placeringen af de tre diagnoser eller symptomer i en fælles ramme engang i fremtiden kan udløse en fælles forebyggelsesstrategi eller behandling. I mellemtiden er der altid mulighed for at sige GID til sig selv og andre: gider du ikke lige at bevæge dig!

REFERENCER

Chang, N. Kumakura, Y., Møller, A., Linnet, J., Bender, D., Doudet, D. J., Vafaei, M.S. & Gjedde, A. (2021). On the learning of addictive behavior: Sensation-seeking propensity predicts dopamine turnover in dorsal striatum. *Brain Imaging and Behavior*. Open Access: <https://doi.org/10.1007/s11682-021-00509-5>

De la Monte, S.M. (2019). The Full Spectrum of Alzheimer's Disease is Rooted in Metabolic Derangements That Drive Type 3 Diabetes. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1128, s. 45-83.

Gejl, M., Brock, B., Egefjord, L., Vang, K., Rungby & J., Gjedde, A. (2017). Blood-Brain Glucose Transfer in Alzheimer's disease: Effect of GLP-1 Analog Treatment. *Scientific Reports*, 7(1), s. 17490.

Gejl, M., Egefjord, L., Lerche, S., Vang, K., Bibby, B. M., Holst, J. J., Mengel, A., Møller, N., Rungby, J., Brock, B. & Gjedde, A. (2012). Glucagon-like peptide-1 decreases intracerebral glucose content by activating hexokinase and changing glucose clearance during hyperglycemia. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32, s. 2146-52.

Gejl, M., Gjedde, A., Egefjord, L., Møller, A., Hansen, S. B., Vang, K., Rodell, A., Brændgaard, H., Gottrup, H., Schacht, A., Møller, N., Brock, B. & Rungby J. (2016). In Alzheimer's Disease, 6-Month Treatment with GLP-1 Analog Prevents Decline of Brain Glucose Metabolism: Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Clinical Trial. *Frontiers of Aging Neuroscience*, 8, s. 108.

Schultz, W. (1998). Predictive reward signal of dopamine neurons. *Journal of Neurophysiology*, 80, s. 1-27.

Stouffer, M.A., Woods, C.A., Patel, J.C., Lee, C. R., Witkovsky, P., Bao, L., Machold, R.P., Jones, K.T., de Vaca, S.C., Reith, M.E., Carr, K.D. & Rice, M.E. (2015). Insulin enhances striatal dopamine release by activating cholinergic interneurons and thereby signals reward. *Nature Communications*, 6, s. 8543.