

spegelneuron. 20 år har gått sedan upptäckten av spegelneuronen, nervcellerna som reagerar både när man utför en handling och när man ser någon annan utföra den. Dysfunktionella spegelneuron har länge varit ett av spåren i jakten på orsakerna till autism. Vid psykologiska institutionen i Uppsala försöker man se om spegelneuronsystemet skiljer sig mellan normala barn och barn med autism.

text: michael lövtrup foto: johan wahlgren

AUTISM

och brustna speglar

Tio månader gamle Vidar sitter i mamma Sagas knä i ett av försöksrummen på Spädbarnslabbet, en del av psykologiska institutionen vid Uppsala universitet. Han har just fått ett brett pannband runt huvudet, innanför vilket man stuckit in ett par optiska sensorer. Det hela fixeras med ett elastiskt band runt hjässan och ett annat under hakan.

På bordet framför Vidar finns en enkel anordning bestående av en plåtburk och en ränna i trä. Längst uppe i rännan ligger en helt vanlig pingisboll. I slumpvis ordning kommer försöksledaren Therese Ekberg, doktorand i psykologi, att antingen låta bollen rulla ned i burken av sig själv med hjälp av en dold utlösningmekanism, själv

flytta bollen från rännan ned i burken eller försöka förmå Vidar att göra detsamma.

Studien är planerad att omfatta ca 200 barn i åldern 10–18 månader. Både barn som utvecklas normalt, som Vidar, och småsyskon till barn med autism kommer att undersökas. Det man är intresserad av är att se hur nervaktiviteten påverkas under de skilda momenten i hjärnans ventrala premotorkortex, ett område vars funktion bland annat är att planera handlingar. Utrustningen som Vidar har på huvudet är en så kallad NIRS (near-infrared spectroscopy), som mäter hur mycket infrarött ljus som absorberas av hjärnbarken i våglängder alldeles intill synligt ljus. Eftersom blod till skillnad från hjärnvävnad ab-

sorberar sådant ljus, och eftersom blodflödet ökar när den neurala aktiviteten ökar, kan man följa hur aktiviteten i olika delar av hjärnan förändras.

När barnen ser pingisbollen röra sig av sig själv förväntar man sig ingen ökad aktivitet – det finns ju normalt ingen anledning att aktivera motoriska områden i det läget. Lika klart är att man borde kunna se ökad aktivitet när barnen själva flyttar bollen, eftersom de då behöver ta i anspråk motoriska funktioner.

Frågan är vad som händer när barnen får se en annan person flytta bollen. För tjuugo år sedan hade de flesta forskare antagligen gissat på inget alls. Varför skulle aktiviteten öka i ett motoriskt centrum när man betraktar

en annan människa? Men nu vet man att ventrala premotorkortex är ett av de områden som innehåller spegelneuron, nervceller som signalerar både när man utför en handling och när man ser någon annan utföra den.

Det mesta av forskningen om spegelneuronen och deras eventuella koppling till förmågor som empati, imitation och förståelse har dock gjorts på vuxna.

– Det har gjorts ganska lite forskning på barn. Vi vill se hur spegelneuroner fungerar hos barn, när de börjar fungera och om barnen måste ha lärt sig utföra handlingen först, säger Therese Ekberg.

2011 kunde forskarna vid psykologiska institutionen i Uppsala som några bland de första i världen presentera



Blodtillströmningen når sitt maximum fem–tio sekunder efter nervcellernas aktivitetstopp. Därför kan signalen störas om bar-



års ålder som man kan diagnostisera autism. Samtidigt finns det en kraftig genetisk komponent i autism. Prevalensen bland syskon till barn med autism är 20 procent, att jämföra med 1 procent bland alla barn. Det betyder att vi kan förvänta oss att ett antal av de hundra barnen kommer att utveckla autism, och då kan vi se vad som är speciellt med dem, säger Claes von Hofsten.

Men att hitta tillräckligt många barn för att få signifikanta resultat är förstås en utmaning. Därför är studien planerad att pågå under så lång tid som 2,5 år.

– Vi skickar brev till alla nyblivna föräldrar i Uppsala och talar om att vi finns och frågar om de vill delta i vår forskning med sina barn. Det finns ett stort intresse för att vara med, men det är ändå en väldigt stor satsning att få in så många som 100 syskon till barn med autism, det går inte så fort framåt som man skulle vilja, säger Pär Nyström, forskare vid psykologiska institutionen.

Och det finns även annat som kan ställa till det.

– Vi vet inte hur bra det kommer att gå att testa de här barnen eftersom de gärna vill ha strikta rutiner.

Om försöket fungerar och det faktiskt visar sig att det finns en skillnad i hur spegelneuronsystemet aktiveras vid den aktuella åldern mellan barn som utvecklas typiskt och barn som senare utvecklar autism, skulle det kunna bli en markör för tidig diagnos och därmed tidiga insatser i form av anpassade träningsprogram.

Med det betyder inte att man funnit mer än ännu en liten pusselbit bakom det komplexa fenomen som autism utgör, säger Pär Nyström.

– Autism är en väldigt heterogen sjukdom där hela hjärnan är inblandad, och vi är inte alls på det klara med hur allt hänger ihop.

Michael Löwtrup

nen rör på sig. Ett effektivt knep för att få Vidar och de andra barnen att sitta still är att blåsa såpbubblor efter varje moment för att fånga deras uppmärksamhet.

»Det är först vid två–tre års ålder som man kan diagnostisera autism.«

neurologisk evidens för att spegelneuron är aktiva redan hos små barn [1]. Studien byggde på iakttagelsen att merparten av spegelneuronen kodar in målet med handlingen snarare än själva handlingen (se artikel på nästa uppslag) sade man att responsen i premotoriska områden i hjärnbarken hos åtta månader gamla bebisar var starkare när barnen iakttog en rörelse i en kontext som antydde ett syfte än när de såg samma rörelse i ett mållöst sammanhang.

Stämmer de resultaten bör man alltså hos Vidar och andra barn som utvecklas nor-

malt kunna se en ökad aktivitet i det undersökta området även när de ser någon annan flytta bollen. Men denna gång vill man alltså gå vidare och även undersöka ett hundratal syskon till barn med autism. Autism och autismspektrumstörningar kännetecknas bland annat av nedsatt förmåga att kommunicera och interagera med andra människor – just sådana förmågor som kopplas till spegelneuron. Snart efter att de upptäcktes lanserades därför hypotesen att bristande funktion hos spegelneuron skulle vara en mekanism bakom autism och autismspektrumstörningar.

Hypotesen har fått namnet »broken mirror« – brusten spegel.

– En hypotes med spegel-

neuron är att när man ser en annan person göra något aktiveras det egna motoriska systemet, vilket underlättar förståelsen av andras handlingar. Barn med autism har svårt att förstå syftet med andras handlingar, och spegelneuronen kan vara en mekanism



Claes von Hofsten

som kopplar ihop, säger Claes von Hofsten, professor i psykologi vid Uppsala universitet och Oslo universitet.

Att man undersöker syskon till autistiska barn beror på att man inte kan ställa autismsdiagnos på så små barn.

– Det är först vid två–tre



Spegling ja – spegelneuron

Det finns en del evidens för att autism kan ha ett samband med brister i spegelneuronsystemet, men inget entydigt stöd. Hypotesen fångar ändå något centralt: att förmågan att representera den andre i oss själva är basen i allt mänskligt samspel.

Det mesta är okänt om orsakerna bakom de svårigheter med social interaktion och kommunikation och de begränsningar av intresse- och beteenderepertoaren som kännetecknar autism. Men en hel del tyder på att avvikande imitationsbeteende kan vara en viktig faktor.

– Imitation spelar en central roll i barns lekutveckling och utveckling av kommunikation. När man observerar barn med autism kan man ibland tycka att de har märkligt svårt att få imitation att fungera. De kan till exempel inte ta efter andra barns lek, eller vuxnas handlingar, och kombinera till en ny lek, säger Vivianne Nordin, överläkare vid barnneurologen på Sachsska barnsjukhuset i Stockholm.



Vivianne Nordin

Särskilt svårt har barn med autism för sådan imitation som anses kopplad till empati och social interaktion.

– Det är skillnad mellan att viljemässigt kunna härma ansiktsuttryck och att ha snabba och automatiska skiftningar i mimiken när man närmar sig en annan människa, som att le tillbaka. Vid autism har man speciellt svårt med det senare sättet att spontant imitera eller anpassa sitt sätt efter andra, säger Vivianne Nordin.

Det som gör den så kallade broken mirror-hypotesen så tilltalande är den påfallande överensstämmelsen mellan de funktioner där spegelneuron är involverade och de funktioner som är nedsatta hos personer med autism. Imitation och empati är just exempel på sådana funktioner [1-3]. En annan förmåga där spegelneuronen anses vara viktiga är förståelse av andras intentioner.

– Barn med autism har svårt att förstå syftet med andra personers handlingar. Det skulle kunna vara för att de inte har spegelneuron som kan koda andra människors handlingar, säger Claes von Hofsten, professor i psykologi vid universiteten i Uppsala och Oslo.

När vi ser en annan person utföra en målinriktad handling skapar vi med hjälp av spegelneuronen en representation av motsvarande handling i det egna motoriska systemet.

Hypotesen är att det underlättar förståelsen av syftet med handlingen. Man har visat att när barn som utvecklas typiskt observerar en handling aktiverar de motsvarande muskler i den egna kroppen, ett tecken på aktiva spegelneuron. Barn med autism gör inte det i samma utsträckning [4].

Något som enligt Claes von Hofsten också talar för att spegelneuronen, som är motoriska neuron, kan vara inblandade är att autism har en motorisk komponent. Barn med autism tycks ha problem med att planera och organisera handlingar i förväg.

– Hos normalfungerande barn aktiveras munnens muskler redan när man sträcker sig efter en bit mat, men hos barn med autism sker det först när maten är framme vid munnen, säger Claes von Hofsten.

Det har gjorts ett 30-tal studier för att se om spegelneuronsystemets struktur och funktion avviker hos personer med autism. Med funk-

»Spegelneuronhypotesen lyfter fram det viktiga att hjärnan inte arbetar för sig själv. För att kunna lära sig nya saker måste man ha förmågan att spegla sin omgivning.«

tionell magnetkamera, fMRI, har man undersökt aktiviteten i de regioner som innehåller spegelneuron i samband med att personer med respektive utan autism observerade och imiterade emotionella uttryck. Mindre aktivitet detekterades hos försökspersoner med autism i ett av de undersökta områdena (pars opercularis). Det fanns dessutom en omvänd korrelation med allvarlighetsgraden i deras symtom [5]. En studie med MRI rapporterade att vuxna med högfungerande autism hade signifikant tunnare hjärnbark i områden som hyser delar av spegelneuronsystemet (pars opercularis med flera) [6].

Andra försök bygger på mätningar av den så kallade μ -rytmen, som består av regelbundna synkroniserade svängningar i aktiviteten hos sensomotoriska neuron och

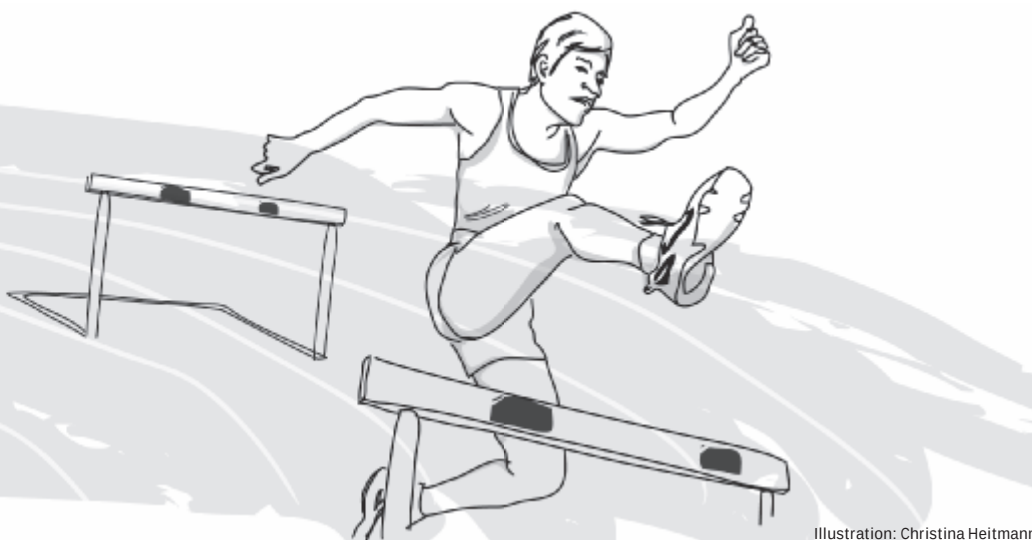


Illustration: Christina Heitmann

»En hypotes med spegelneuron är att när man ser en annan person göra något aktiveras det egna motoriska systemet, vilket underlättar förståelsen av andras handlingar. Barn med autism har svårt att förstå syftet med andras handlingar ...«

Claes von Hofsten

nja ...

mäts med EEG. När en vilje-handling utförs bryts denna rytm, men också när man ser någon annan utföra en vilje-handling. Det är neural aktivitet från just det område som innehåller spegelneuron som hämmar μ -rytmen, vilket pekar mot att dessa neuron är inblandade.

Studier visar att hos perso-

ner med autism sker dämpningen av μ -rytmen enbart vid eget handlande, inte när andra individers handlande observeras [7, 8]. I ett annat försök ombads personer med respektive utan högfungerande autism imitera en person i en videosekvens. En korrelation mellan graden utebliven μ -dämpning och svårigheter

att imitera påvisades. Sambandet var särskilt starkt för uppgifter med relevans för social interaktion, som att härma ett ansiktsuttryck [9].

Även i normalpopulationen har man sett liknande samband. I ett test fann man att personer som hade höga poäng på ett test för autismliknande drag (autism spectrum

quotient) uppvisade mindre skillnad i hur mycket μ -rytmen minskade vid observation av en hand som hålls stilla jämfört med hand som utför en handling [10]. Man har också visat att personer som får höga poäng på test för autismliknande drag i lägre grad aktiverar motsvarande egna musk-

Härmapan i vårt inre

Att observera och att lära. Att förstå, att agera och att känna. Upptäckten av spegelneuronen har lärt oss hur nära sammankopplade alla dessa förmågor är.

Spegelneuronen upptäcktes av en ren slump i början av 1990-talet av forskare vid universitetet i Parma, Italien. Hos makakapor hade man kopplat elektroder till nervceller i ett område i hjärnan som styr motoriken. Det förvånande var att några celler triggades inte bara när apan själv utförde en viss rörelse, som att greppa efter något ätbart, utan även när någon annan, till exempel en forskare i teamet, gjorde detsamma.

Med tekniker som EEG, TMS, MRI och PET har man samlat betydande evidens för att samma mönster finns hos människor. Vissa motoriska områden i hjärnbarken – grovt sett samma områden som hos apor – aktiveras inte bara när en människa utför en handling, utan också när han eller hon observerar när någon annan utför den.

Vad spegelneuron gör är, enkelt uttryckt, att skapa en representation av den andres handlingar i det egna motoriska systemet, ungefär som om vi förberedde oss för att göra samma sak själva. Men vad är syftet med detta

»Vad spegelneuron gör är, enkelt uttryckt, att skapa en representation av den andres handlingar i det egna motoriska systemet ...«

ständiga inre efterapande? Till en början spekulerades det mycket kring om funktionen kunde vara att underlätta imitation och därmed inlärning. Möjligen skulle en sådan inre blåkopia även kunna bidra till förståelsen av andras avsikter. Ytterligare en hypotes som tidigt lanserades är att spegelneuronen är inblandade i empati:

genom att omedvetet härma den andras uttryck kommer vi åt dennes känslor.

Att spegelneuron är involverade vid imitation framgår av experiment med repetitiv TMS, transkraniell magnetstimulering, en teknik som kan användas för att hämma nervaktiviteten i ett visst område i hjärnan. Om man låter en sådan dämpning ske i de områden som förmodas innehålla spegelneuron minskar imitationsförmågan. Däremot påverkas inte samma rörelser om de utförs utan imiterande syfte [1].

Ett indirekt stöd för att spegelneuron är inbland-

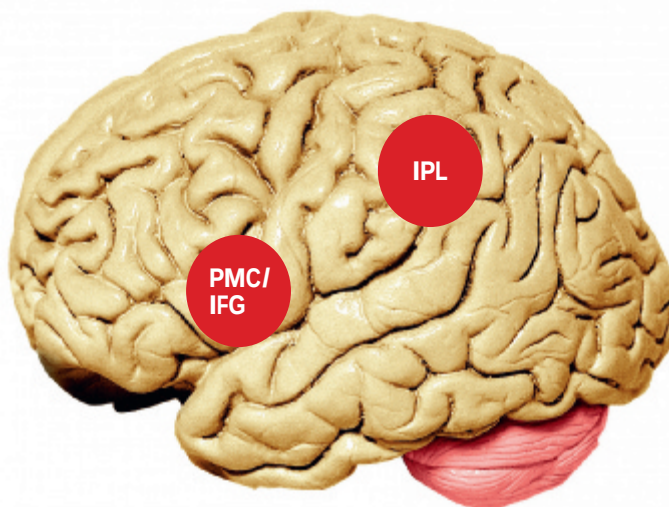
spegelneuron

➔ ler när de ser eller hör någon annan utföra en handling [11].

Flera studier visar att problem med social förståelse kan vara relaterad till avvikelser i spegelneuronsystemet. En undersökning med MRI på personer med högfungerande autism visade en korrelation mellan minskad mängd grå substans i pars opercularis och graden av problem med social kommunikation [12].

När det gäller enkla handlingar verkar det dock som om barn med autism förstår syftet lika bra som andra barn. Vid psykologiska institutionen i Uppsala har man undersökt hur väl barn med autism med blicken förutser förflyttningen av ett föremål. Man fann ingen skillnad jämfört med andra barn; båda grupperna verkade förstå målet med handlingen.

»Broken mirror«-teorin har inte stått oemotsagd. Exempelvis visar ett par studier på sedvanlig dämpning av



Två av spegelneuronsystemets viktigaste centra återfinns i: 1. IFG (gyrus frontalis inferior)/PMC (premotorikortex) och 2. IPL (lobulus parietalis inferior). I dessa områden sker liknande aktivering när man ser en handling utföras och när man själv utför den.

Foto: Colourbox

μ-rytmen – en indikation på att spegelneuronsystemet fungerar normalt – hos personer med autism som observerade en handling [13, 14]. Detta trots att de uppvisade de förväntade svårigheterna med att imitera handlingen.

Med fMRI har man kommit till liknande resultat, och där kunde man också se att hos båda grupperna skedde dämpning av signalen, adaptation, i spegelneuronområdet när handlingen upprepades, ytterligare ett tecken på

intakta spegelneuron [15]. Andra studier ifrågasätter å andra sidan påståendet att personer med autismsmörning verkligen skulle vara sämre på att imitera än andra, i vart fall när det gäller mindre komplexa uppgifter [16]. Det är snarare förmågan att tolka sociala signaler som inbjuder till imitation som brister.

Viviann Nordin konstaterar vidare att en koppling mellan aktivitet hos spegelneuronen och funktioner som är påverkade vid autism inte behöver innebära ett orsaks-samband.

– Det kan finnas någon annan anledning till att barnen inte är intresserade av att imitera, vilket leder till att spegelneuronen inte är aktiva, säger Viviann Nordin, som också betonar att spegelneuronen inte förklarar andra karaktäristiska symtom vid autism, som att man fastnar i repetitiva beteenden.

Att spegelneuronhypotesen fått ett så pass stort genomslag speglar kanske det faktum att så mycket är oklart om vad som orsakar

➔ dade i motorisk inlärning utgör iakttagelsen att inlärning sker snabbare om man samtidigt observerar och utför en rörelse än om man enbart utför den [2]. Detta förhållande verkar kunna ha klinisk relevans vid exempelvis rehabilitering efter stroke; det har visat sig i studier att om man stimulerar spegelneuronsystemet genom att låta patienten observera rörelser går det snabbare att återfå förlorad funktionsförmåga [3].

Ett problem med imitationshypotesen är att apor faktiskt är rätt mediokra imitatorer, och även hos dem har spegelneuron uppenbart en evolutionär funktion. Imitationen har också kommit att tonas ned något i takt med att man insett att enbart en

mindre del av spegelneuronen har egenskapen att koda in själva rörelsemönstret – då man bokstavligen kan tala om spegling – medan flertalet snarare kodar in syftet med handlingen.

Det här framgår i försök där samma rörelse presenteras i kontexter som antyder olika avsikter, till exempel att sträcka sig mot en tallrik för att ta något ätbart eller för att duka undan. Beroende på sammanhanget blir responsen i de berörda områdena i hjärnan olika [4]. Detta mönster har observerats hos både apor och människor.

Att det är syftet som är det centrala visas även av att pantomim inte ger samma aktivering som en äkta handling, liksom av att aktivering sker även när data är ofullständiga. Hos en apa som inte

ser målet med handlingen men kan räkna ut det genom annan information, till exempel ett för handlingen typiskt ljud, signalerar spegelneuronen likafullt [5, 6].

Det har visat sig att för att detta ska fungera måste handlingen ingå i den egna repertoaren. Spegelneuronen aktiveras om vi ser en hund tugga – en för oss bekant handling – men inte om den skäller [7]. Hos professionella dansare sker en starkare aktivering om de iakttar danssteg som de själva brukar utföra än om de iakttar partners steg [8].

Förståelse förefaller alltså utgöra en viktig del i spegelneuronens funktion – men kanske inte på det sätt man ursprungligen trodde. På ett generellt plan verkar förstå-

»Det tycks faktiskt som om områden med spegelneuron ingår i nätverk som är aktiva vid igenkänning av känslouttryck, nätverk där även insula och limbiska systemet ingår.«

else föregå spegelneuronens aktivitet snarare än att vara en följd av den. En tolkning är att spegelneuronen hjälper oss att identifiera syftet med andras handlingar innan de fullbordats genom att skapa en representation av handlingen i det egna motoriska systemet. När vi matchar denna mot egen motorisk repertoar får vi en di-

»En relativt ny hypotes, som kanske kan förklara de motsägelsefulla fynden, är att det är kopplingen mellan olika områden – inklusive sådana som innehåller spegelneuron – som är dysfunktionell vid autism.«

autism. Vivianne Nordin konstaterar att forskningen går lite i vågor.

– Just nu är störningar i vilande vakenhetsaktiviteten ett hett område. Det som gör den teorin intressant är att dessa störningar drabbar samma eller överlappande nätverk i hjärnan som är aktiva vid mentala aktiviteter som att fundera på andras tankar och känslor.

Trots icke entydiga resultat finns det visst stöd för att regioner som antas innehålla

spegelneuron kan vara strukturellt och/eller funktionellt påverkade hos individer med autism, och att dessa störningar är särskilt uttalade när det handlar om att processa information av social och emotionell natur. En relativt ny hypotes, som kanske kan förklara de motsägelsefulla fynden, är att det är kopplingen mellan olika områden – inklusive sådana som innehåller spegelneuron – som är dysfunktionell vid autism [17].

Men oberoende av den exakta roll spegelneuron spelar för autism pekar »broken mirror«-hypotesen på en viktig grundförutsättning för vår förmåga att begripa vad andra tänker och vill – och varför det, som vid autism, går snett i vissa fall.

– Spegelneuronhypotesen lyfter fram det viktiga att hjärnan inte arbetar för sig själv. För att kunna lära sig nya saker måste man ha förmågan att spegla sin omgivning, säger Vivianne Nordin.

Michael Lövtrup

michael.lovtrup@lakartidningen.se

Nu har spegelneuron observerats direkt även hos människor

Experimentmetoder med elektroder som förs in i hjärnan kan av etiska skäl inte användas på människor. För att påvisa spegelneuron hos människor har man fram till nyligen fått nöja sig med indirekta metoder som MRI, PET och EEG. Men förra året presenterades en studie där spegelneuron för första gången registrerats direkt även hos människor.

Det är forskare vid UCLA i Kalifornien som kom på idén att »åka småskjuts« i samband med att epilepsipatienter som inte svarat på annan behandling utreddes för kirurgi. Med hjälp av elektroder försökte läkarna identifiera områden för kirurgiskt ingrepp, och medan elektrodena flyttades runt passade forskarna på att be patienterna observera respektive utföra dels handrörelser, dels ansiktsuttryck kopplade till känslor.

Totalt 1 177 nervceller hos

21 patienter undersöktes. Av de celler som svarade i experimentsituationen reagerade flertalet på antingen aktivtets- eller observationsstimuli. En mindre del reagerade dock i båda fallen, det vill säga de var riktiga spegelneuron. Här fanns celler vars aktivitet triggades eller dämpades på likartat sätt i båda fallen, men också ett litet antal celler där reaktionen blev den motsatta beroende på om handlingen utfördes eller observerades. Det vill säga aktiviteten ökade i det ena fallet och minskade i det andra. Forskarna spekulerar över om dessa omvända aktivitetsmönster behövs för att förhindra oönskad imitation, eller för att upprätthålla distinktionen mellan den egna personen och andra.

Michael Lövtrup

Mukamel R, et al. Curr Biol. 2010;20:750-6.

rekt förståelse av syftet med handlingen, utan att behöva ta i anspråk kognitiva processer.

Vad gäller empati är det inte minst tack vare den kände neurologen António Damásios forskning en väl etablerad tankegång att vi känner igen andras känslor genom att aktivera samma neurala strukturer som när vi själva erfar dem. Givet att kausaliteten mellan känsla och uttryck fungerar åt båda hållen – man ler inte bara av glädje, man blir även glad av att le – passar spegelneuronen förstås som klippa och skurna in i en sådan modell. Särskilt som man har sett en koppling mellan empati och imitation genom den så kallade kameleonteffekten – ju mer empatiska vi är, desto mer tenderar vi att



omedvetet härma vår omgivning [9].

Det tycks faktiskt som om områden med spegelneuron ingår i nätverk som är aktiva vid igenkänning av känslouttryck, nätverk där även insula och limbiska systemet ingår [10, 11]. Några studier har också visat ett visst samband mellan aktivitetsnivå i spegelneuronsystemet och »empatipoäng« på skriftliga självskattningstest [12]. Men spegelneuronens roll för empatiförmågan är mindre klar än i fallet med imitation och förståelse, delvis kanske för att empati inte är ett så väl-

definierat och entydigt begrepp som det ibland förutsatts [12].

Samtidigt som kunskapen om spegelneuronen och deras roll för mänsklig kommunikation och interaktion ökar, fortsätter de att fascinerar och ge upphov till spekulationer. Är det spegelneuronen som hjälper oss att forma våra föreställningar om andras mentala tillstånd, det som brukar kallas »theory-of-mind«? Och kan de förklara, som studier har visat, att vi så lätt blandar ihop vad vi själva gjort och vad andra har gjort?

I vilket fall pekar mer och mer på att man inte ska se »spegelneuronsystemet« som ett isolerat system, utan snarare som en generell mekanism som innebär att områden i hjärnan som organi-

serar rörelse även reagerar på observation [13]. Den slutsatsen får stöd i en studie från 2010 där man för första gången kunde rapportera att spegelneuron observerats direkt hos människa (se artikel ovan). Områdena som undersöktes valdes ut på rent kliniska grunder och var sådana där man tidigare inte sett spegelneuronaktivitet, varken hos apor eller människor.

Att man hittade speglade neuron även i dessas områden tyder enligt forskarna på att speglingsmekanismen, där eget och andras agerande länkas samman, förekommer i ett stort antal neurala system i hjärnan.

Evolutionen tycks ha försett oss med hjärnor byggda för att svänga i takt.

Michael Lövtrup