

# Ny kunnskap om reparasjon av hjernen

Hjerneskadene har i alle år hatt dårlig prognose pga. den sterkt begrensede regenerasjonsevnen i sentralnervesystemet. Nyere funn har økt vår kunnskap om hvorfor regenerasjon er så begrenset, og vist at sentralnervesystemet har et større potensial for nyvekst og funksjonell reorganisering enn tidligere antatt.

Denne oversiktsartikkelen gir en historisk bakgrunn og beskriver et utvalg nyere studier som illustrerer denne kunnskapen og utsiktene for kliniske fremskritt. Potensielle mekanismer for reparasjon av hjernen omfatter bl.a. proliferative nevrale stamceller og hjernebarkens kapasitet for reorganisering innenfor og på tvers av funksjonelle modaliteter.

«Tiden leger alle sår» er et kjent ordtak som vitner om kroppens iboende evne til restitusjon. Heldigvis er dette i hovedsak sant, for hvilket elendig liv hadde vi ikke hatt dersom hud og blodårer og knokler ikke hadde vist tegn til gjenopprettende nyvekst etter skader og sykdommer? Og der kroppens egne evner kommer til kort, har medisinfaget kommet til assistanse: Knokler kan stabiliseres, hud dyrkes, årer sys sammen, organer transplanteres, kreftceller drepes. Men én kroppsdelen har gjennom tiden stått som et unntak, nemlig hjernen. De fleste av oss har lært at etter endt utvikling er hjernen utstyrt med et uerstattelig antall nerveceller. Nerveceller som går til grunne, er tapt for bestandig. Ingen nydanning trår til for å fylle rekkene.

Derfor har hjerneskadene alltid vært spesielt fryktet. De kan forringe våre muligheter til kroppslig utfoldelse og sosial omgang, på en dyptgripende og ugjenkallelig måte. Det som gjør oss til mennesker kan ødelegges: vårt intellekt, vår handlingsfrihet, vår evne til å vise kjærlighet.

Men nyere hjerneforskning er i ferd med å nyansere dette bilde som er preget av hjerrens manglende evne til restitusjon. I denne artikkelen vil jeg ta for meg forskningsresultater som gir grunnlag for mer optimisme når det gjelder muligheter for reparasjon av hjernen.

## Er hjernevev fornybart?

Alle vevstyper som fornyer seg har denne evnen takket være tilstedeværelse av stamceller som kan proliferere etter behov. Stam-

---

**Joel C. Glover**

joel.glover@basalmed.uio.no

Fysiologisk institutt

Universitetet i Oslo

Postboks 1103 Blindern

0317 Oslo

---

Glover JC.

## New knowledge about restitutive mechanisms in the adult brain.

*Tidsskr Nor Lægeforen 2001; 121: 3519–24.*

**Background.** Injury to the brain and spinal cord has long been considered particularly refractory to recovery because of the distinct lack of regenerative capacity in the central nervous system. In recent years, however, new knowledge has been gained about what limits this capacity, and increasing evidence has indicated that the potential for regrowth and functional reorganization is much greater than previously deduced.

**Material and methods.** This review presents historical background and a selection of recent studies that illustrate some of the emerging principles and the outlook for future clinical developments.

**Results and interpretation.** Two potential restitutive mechanisms have been identified in the adult brain that open new horizons for the clinical promotion of brain repair. These are the presence of proliferative neural stem cells and the capacity for cortical reorganization within and across functional modalities.

---

cellene kan ligge latente, og aktiveres ved gitte situasjoner, slik som vevsskade, eller de kan være mer eller mindre i konstant celledeling, som i vevstyper som stadig må fornyes pga. slitasje eller høyt celleforbruk. Stamceller ble først brukt i medisinsk øyemed i forbindelse med beinmargstransplantasjoner utført i 1950-årene, som ledd i behandling av akutt leukemi (1). Etter hvert klarte man å isolere og rense stamceller slik at bestemte blodceller kunne dyrkes. Man kan nå i laboratoriet ekspandere forstadier til en rekke ulike humane blodcelletyper. De kliniske mulighetene som dette åpner for, er betydelige, særlig for behandling av visse blodsykdommer og immunsvikt.

Tidlig i utviklingen inneholder også hjernen og ryggmargen stamceller, som gir opphav til milliarder av nerveceller og gliaceller. Stamcellene i sentralnervesystemet er hovedsakelig lokalisert langs hulrommet til nevralkjøret, i en proliferasjonsone kalt ven-

trikulærsonen, fordi hulrommet etter hvert blir omgjort til hjernens ventrikler. Etter som nervecellene dannes, vandrer de vekk fra ventrikulærsonen for å etablere ulike lag og kjerner i den stadig tykkere hjerneveggen (fig. 1). I telencephalon etableres et ekstra proliferativt lag, subventrikulærsonen, som ligger like basalt for ventrikulærsonen (fig 2) (2). Subventrikulærsonen har tidligere vært betraktet som kilde for astrocytter, men ikke for nerveceller.

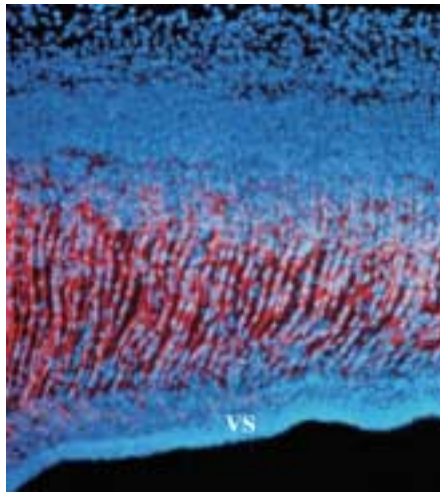
Hvordan nerveceller dannes ble et tidlig forskningstema innenfor nevrohistologien, men muligheten til å følge kinetikken i prosessen kom først i 1960-årene. Ved bruk av radioaktivt tymidin, som blir inkorporert i nydannet DNA, kunne mitotisk aktivitet visualiseres i vevssnitt og en nervecelles opprinnelse bestemmes. I moderne varianter av teknikken brukes nukleotidanaloger (for eksempel bromodeoksyrydin) som kan oppdages immunhistologisk.

Ved hjelp av denne metoden kom et vell av informasjon om hvor celledeling finner sted i hjernen, når bestemte nervecelletyper blir dannet, og hvor mange som dannes per celledelingscyklus. Studier av pattedyr, inklusive primater, viste at antall nevrale stamceller minsket utover i fosterlivet og den tidlige postnatale perioden, i takt med en gradvis innsnevring av ventrikulærsonen. Til slutt var det ingen flere stamcelledelinger å se i ventrikulærsonen. Man antok at stamcellene enten var differensiert til nerveceller eller ependymceller, eller at de hadde migrert ut fra ventrikulærsonen for å leve videre som gliadannende stamceller. Dette samsvarte med den velkjente observasjon at nervevev ikke fornyet seg etter skader. Dessuten var produksjonen av nerveceller så eksplosiv at den var egnet til å uttømme et hvilket som helst stamcellelager. I menneskehjernen, for eksempel, er det beregnet at cirka 250 000 nerveceller dannes per minutt under den høyeste proliferasjonsstoppen i fosterlivet.

Hos laverstående arter, derimot, ble man tidlig klar over at nydanning av nerveceller kunne fortsette lenge etter fosterlivet, til og med livet ut hos enkelte arter. Dette gjelder særlig fiskearter som vokser hele livet, og hos kanarifugler og andre sangfugler (3). Hos voksne fugler er det påvist betydelig nydanning av nevroner i hjerneområdet som styrer sangproduksjon og sanglæring. Danningen øker i paringssesongen, og inkorporeringen av nye nerveceller er regulert av sesongpregede svingninger i kjønns hormoner (4).

Disse tilfellene av nervecelledanning hos voksne dyr ble av de fleste betraktet som eksotiske evolusjonsmessige spesialiseringer som neppe hadde betydning for pattedyr, til tross for at det ble rapportert om at nye nerveceller kunne dannes også hos voksne rotter (5). Det viser seg i ettertid at denne rapporten (fra 1977) var forutgått av upubliserte funn av nervecelledanning i synskorteks hos voksne rotter, hvor nervecelleproduksjonen økte når rottene fikk boltre seg i et mer komplisert og stimulerende miljø (6). Denne og noen få andre rapporter om nydanning av nerveceller hos voksne pattedyr (hovedsakelig gnagere) ble til å begynne med møtt med stor skepsis, for dogmet om manglende evne til nervecelledanning hos den voksne hjernen var godt etablert. Tautrekkingen om fenomenets eksistens og betydning kulminerte i 1985 i en bastant uttalelse fra en av de store skikkelser i feltet, Pasko Rakic fra Yale University, i en artikkel i *Science*: «Mens ikke-pattedyrarter og muligens noen ikke-primate pattedyrarter viser variable grader av post-embryonal nevrogenese, dannes alle nerveceller i primatenes sentralnervesystem innenfor avgrensede utviklingsperioder, hovedsakelig før fødselen og ikke etter spebarnsperioden» (7).

Sent i 1990-årene ble dette statiske bildet brått endret. Spredte studier i 1980- og 90-årene hadde bekreftet at nerveceller blir dannet i hippocampus og luktelappen hos voksne rotter. Gjennombruddet kom med isoleringen av stamcellene som angivelig gav opphav til disse nervecellene, dyrking av stamcellene gjennom flere generasjoner in vitro, og reimplantering i hippocampus der



**Figur 1** Tversnitt av hjernen til et kyllingfoster, som viser nydannede nerveceller (blå cellekjerne) på vandring fra ventrikulærsonen (VS) ut til hjerneveggen

de dannet nerveceller og gliaceller (8). Men dette gjaldt rotter. I 1998 påviste Eriksson og medarbeidere (9) nydanning av nerveceller i hippocampus hos menneske (langtkomne kreftpasienter). Ett år senere ble nevrals stamceller isolert fra menneskehjernen (10). Forskning på humane nevrals stamceller er nå et av de heteste områdene innen nevrovitenskapen.

Sannheten er farget av brillene man bruker. Rakic, som i 1980-årene kategorisk avviste muligheten for nydanning av nerveceller hos primater, har i den senere tid publisert to artikler om nervecelledanning i luk-

telappen og gyrus dentatus hos voksne primater (11, 12).

I det følgende tar jeg for meg de viktigste funnene fra nyere forskning og omtaler kort gjenstående konflikttemaer.

### Humane stamceller

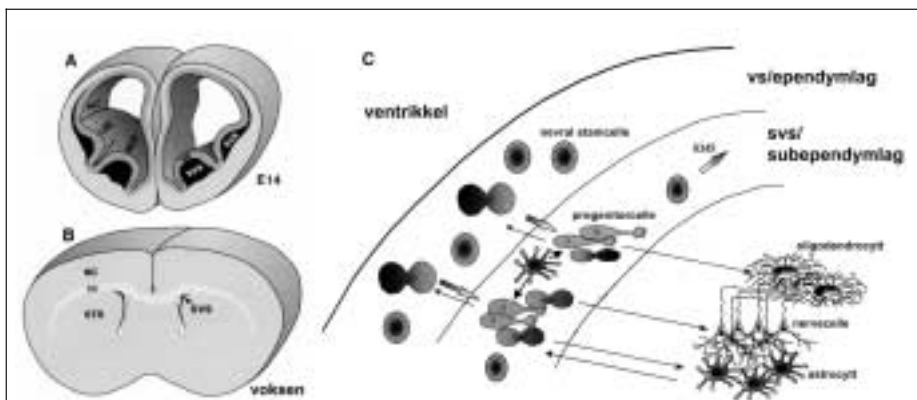
Nevrale stamceller finnes i den voksne menneskehjernen, og kan gi opphav til nerveceller og gliaceller både in vitro og in vivo (9, 10, 13). Celletypeidentiteten kan bekreftes på grunnlag av ekspresjon av celletypespesifikke molekyler (fig 3) (9). Stamcellene er blitt høstet fra sideventriklene og hippocampus hos unge mennesker (16–19 år) som har gjennomgått kirurgisk inngrep som ledd i behandling av epilepsi (13), og fra luktelappen i forbindelse med omfattende nevrokirurgi (14). Stamceller er også isolert fra flere områder i den føtale hjernen.

Stamcellene fra både den voksne og den føtale menneskehjernen kan ekspanderes in vitro fra enkeltceller (klonal ekspansjon) og er blitt gjenstand for genetiske og epigenetiske manipulasjoner som ledd i vellykket etablering av stabile cellelinjer (15). Slike cellelinjer kan bli viktige verktøy i behandlingen av degenerative sykdommer. De kan bevares ved nedfrysning og genmanipuleres for å introdusere egenskaper som er nødvendige for erstatning av tapte nerveceller.

I påvente av kliniske forsøk på mennesker, er humane nevrals stamceller blitt implantert i hjernen hos både unge og gamle rotter. De integreres i hjernevevet og kan vandre ut fra injeksjonsstedet og differensieres til nerveceller og gliaceller. Migrasjonsavstand og differensieringen ser ut til å være avhengig av hvor i hjernen injeksjonen blir gjort. Ofte differensierer de til gliaceller og – som regel i mindre grad – til nerveceller. Humane nevrals stamceller er blitt brukt i dyremodeller for neurodegenerative sykdommer slik som Parkinsons sykdom og Huntingtons sykdom (16, 17).

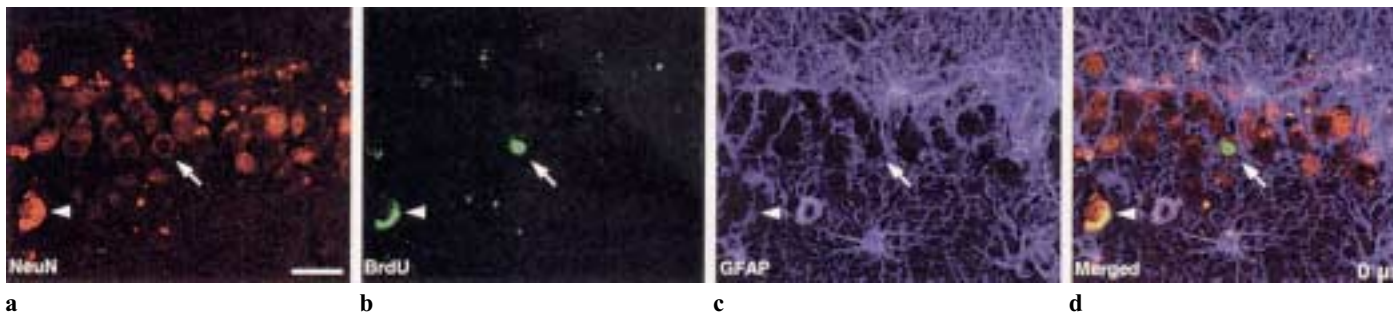
### Stamceller fra andre dyrearter

Parallelt med studier på humane stamceller pågår intens forskning på nevrals stamceller fra andre arter, særlig pattedyr og fugler. Flere studier har dokumentert at det i pattedyrhjerner finnes stamceller som danner nevroner i subventrikulærsonen, tidligere betraktet som hovedkilde for astrocytter i hjernen. Subventrikulærsonen skiller seg fra ventrikulærsonen på et tidlig utviklingsstadium og blir mest uttalt der anleggene til basalgangliene ligger, like lateralt for sideventriklene (fig 2). Etter endt utvikling ligger den igjen som subependymlaget, et tynt proliferativt lag lokalisert umiddelbart under ependymlaget, hovedsakelig i lateralveggen til sideventriklene. Dette har muliggjort den vellykkede høsting av nevrals stamceller fra sideventriklene både hos menneske og gnagere (8, 10). Nervecelledanning i subependymlaget er påvist å forekomme hele livet hos rotter, også hos aldrende dyr.



**Figur 2** Subventrikulærsonens anatomiske forhold. Modifisert fra Alvarez-Buylla og medarbeidere (2). A. Skive av telencephalon hos et E14-musefoster, som viser ventrikkelen, ventrikulærsonen (vs) og subventrikulærsonen (svs). B. Hos en voksen mus er hjerneveggen atskillig tykkere, sideventriklene smalere, ventrikulærsonen uttømt og subventrikulærsonen (subependymlaget) fortsatt synlig langs lateralveggen til sideventriklene. C. Skjematisk modell av nevrals stamcelledynamikk i den voksne hjernen. Stamceller finnes i ependymlaget og subependymlaget. Subependymlaget inneholder i tillegg postmitotiske progenitorceller til nerveceller og gliaceller, samt differensierte astrocytter. Sistnevnte kan dele seg og transdifferensiere til andre nevrals progenitorceller. Subependymlaget gir opphav til en rostral migrasjonsstrøm (RMS), som bringer nydannede nerveceller til luktelappen. De øvrige forkortingene er uten betydning i denne sammenheng





**Figur 3** Demonstrasjon av prolifererende nevralt stamceller i et snitt fra menneskehjernens hippocampus (9). a) Kornceller farget med et nevranspesifikt antistoff (NeuN). b) Nydannede celler farget med et antistoff mot bromodeoksyuridin (BrdU). c) Omkringliggende astrocytter farget med et gliaspesifikt antistoff (GFAP). Nevronene ligger der hullene i fargingen finnes. d) Samregistrering (merged) av (a), (b) og (c) viser at noen av de nydannede cellene er nerveceller (pil, midt i bildet)

Stamceller som kan danne nerveceller er også blitt isolert fra ependymlaget, det enlagde epitelet som kler ventriklene (13). Ependymlaget er trolig den siste rest av ventrikulærsonen, hovedkilde for nervecelledanning under utviklingen (fig 2). Det er fortsatt strid om stamcellene i subependymlaget er bare på vandring fra ependymlaget eller om de kan spores tilbake til den opprinnelige subventrikulærsonen.

Verken hippocampus eller ryggmargen har et påviselig subependymlag. Ependymlaget i ryggmargen er betraktet som en sannsynlig kilde for nevralt stamceller, mens i hippocampus er bildet mer komplisert. Nærheten til ventriklene er tatt som et tegn på at subependymlaget kan være kilden, muligens via en migrasjon slik som den man ser for luktelappen, men det er også holdepunkter for at nervecelledanning forekommer i selve hippocampusvevet, like ved korncellelaget i gyrus dentatus (18).

#### Nevrale stamceller til implantering

Humane nevralt stamceller er altså blitt ekspandert, manipulert og implantert i rotte-hjernen for å teste deres potensialer for nydanning av nerveceller av ulike slag. Målet er å få etablert generelt anvendbare cellelinjer. Denne forskningen pågår med full styrke, men er et etisk kontroversielt område, særlig når det gjelder bruk av humane føtale stamceller. Selv om nyttige cellelinjer skulle kunne etableres fra de cellene som allerede er høstet inn, er det uklart om disse vil kunne anvendes i alle situasjoner. Hjernevev er kjennetegnet ved et ekstremt mangfold i nervecelletyper, og det kan derfor tenkes at en rekke ulike stamcellelinjer vil måtte etableres for å utgjøre en fullgod erstatningsstrategi. Her ligger man langt etter situasjonen som er oppnådd når det gjelder hematopoetiske stamceller.

Oppdagelsen av at stamceller fra andre organer kan differensiere til nevralt celler (19) har igangsatt en intens forskningsinnsats på hvordan slik differensiering kan styres. Det er holdepunkter for at stamceller fra både beinmarg og hud kan differensiere til nerveceller (20, 21). Disse kildene kan i

prinsippet gi nærmest utømmelige stamcellelagre som kan høstes fra pasientens egen kropp, uten store etiske eller praktiske hindringer. Men veien til målet er lang. Selv om molekylære markører er brukt til å fastslå at cellene har nevralt karakter, er det fortsatt uklart om full differensiering til funksjonelle nerveceller finner sted.

#### Nevrale stamceller som reservelager for restitusjon

Ved siden av deres anvendelse som in vitro cellelinjer er det av stor interesse å kartlegge stamcellenes betydning in situ, der de kan tenkes å representere en restitusjonsmulighet. Fordi celleproduksjon ser ut til å være ledsaget av en like markant celledød i de samme områdene, er det her snakk om en likevekt mellom nydanning og degenerasjon. Nettoproduksjon hos de eldre kreftpas-

sientene som ble undersøkt av Eriksson og medarbeidere (9) var ikke stor: Antall nydannede nerveceller var langt under 1%. Mer systematiske målinger er gjort i hippocampus hos mus. Her har man funnet at cirka 0,2–0,4% av hele korncellepopulasjonen dannes i løpet av seks dager, avhengig av genetisk bakgrunn (22). Dette ville øke det totale antall kornceller med 12–25% i løpet av et år. Men både alder og artsforskjeller ser ut til å sette begrensninger: Nydanning er signifikant lavere hos gamle enn hos unge voksne rotter (18), og er beregnet til å være cirka ti ganger lavere hos voksne macaque-aper enn hos voksne rotter (11).

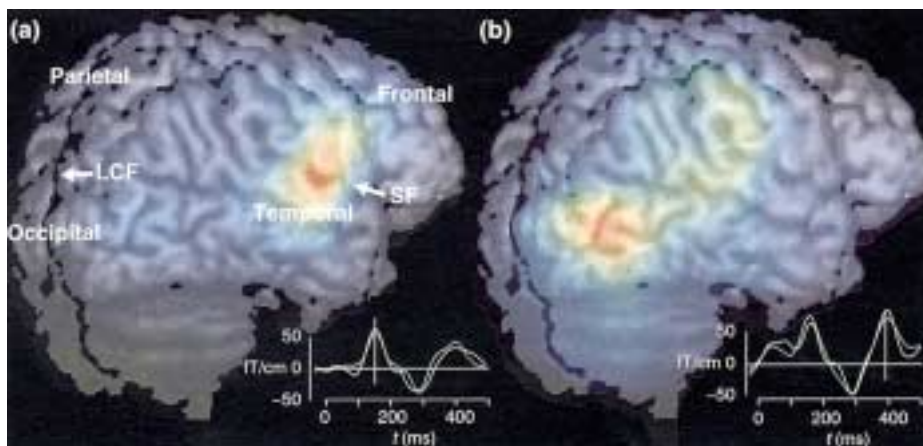
Slike målinger kan tyde på at nydanning av nerveceller hos menneske er på et altfor lavt nivå til å kunne fungere tilfredsstillende som restitusjonsmekanisme etter en skade. Men det er grunn til å vente med en endelig vurdering av det kliniske potensialet. Flere studier viser nemlig at nydanning av nerveceller kan oppreguleres, og at nettoproduksjon hos pattedyr og fugler kan økes ved beriking av miljøet, ved læring og ved skade til nervevev. Et spennende, nylig publisert funn er at infusjon av nevrotrofinen, hjernederivert nervevekstfaktor, i sideventriklen til voksne rotter gir en markant økning i antall nydannede nerveceller, ikke bare i subependymlaget, men også i mange andre hjerneområder der nydanning ikke tidligere er dokumentert (23). Kanskje vil bruk av nevrotrofiner i fremtiden gi en klinisk anvendelig restitutiv nervecelledanning i menneskehjernen.

#### Hjernens evne til kortikal reorganisering

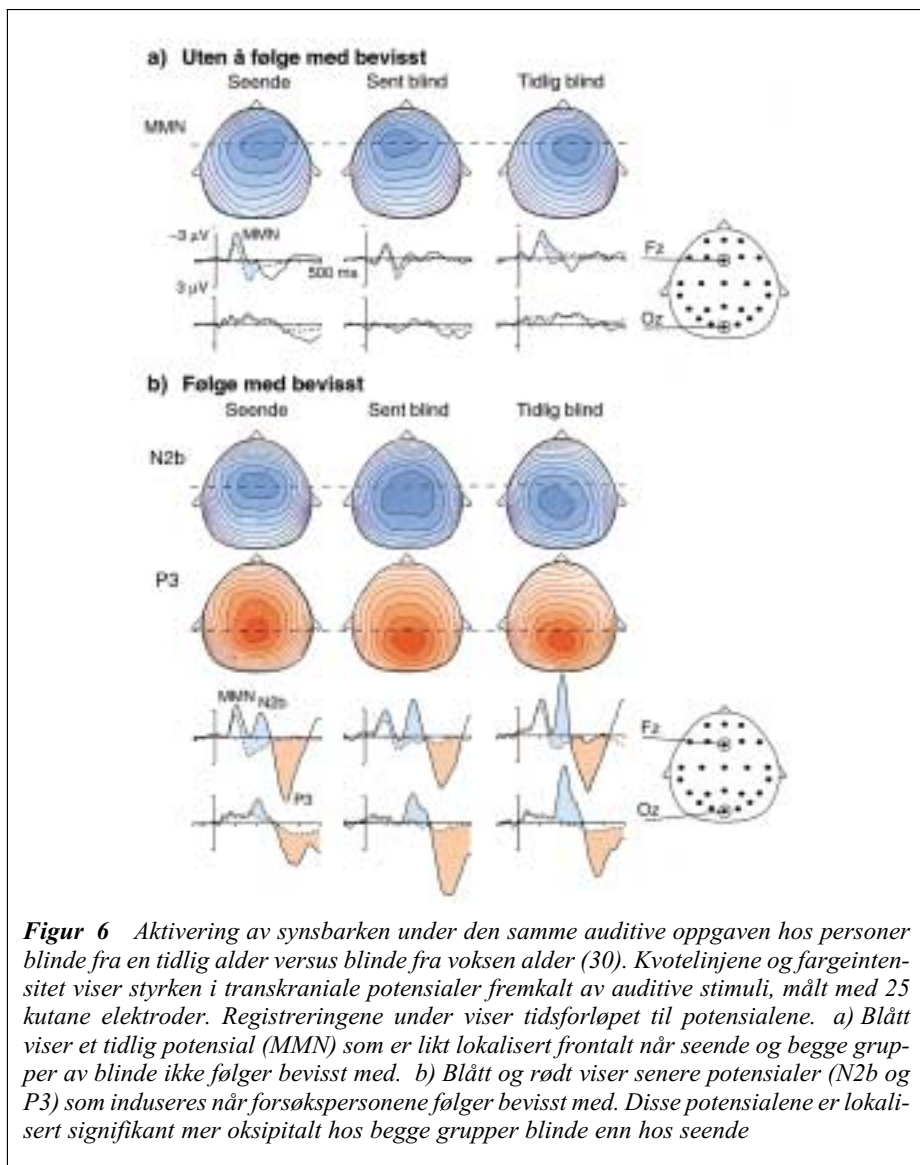
I løpet av 1980-årene ble et annet dogme om hjernen avlivet. Det var på denne tiden kjent at synaps i hjernebarken kunne styrkes og svekkes i forbindelse med læring, og at det synaptiske koblingsmønsteret i hjernebarken var svært plastisk under utviklingen. Men man regnet fortsatt med at det synaptiske koblingsmønsteret i hjernebarken hos voksne var stabilt. Etter en bestemt kritisk periode under utviklingen ble koblingsmønsteret «låst fast», og kunne deretter ikke



**Figur 4** Kortikal reorganisering etter amputasjon av en arm hos menneske (25). Bildet viser de områdene på pasientens ansikt der berøring gir fornemmelse av at ulike deler av den amputerte armen berøres



**Figur 5** Aktivering av synsbarken under en auditiv oppgave hos blinde (29). Fargene på hjerneoverflaten viser aktivitet målt med magnetometrisk registrering under en sekvens av toner i to tonehøyder, en standardtone og en avvikende tone. Aktivitetens styrke er fargekodet (sterkest mot rødt, svakest mot blått). Registreringene under viser tidsforløpet til signalene; vertikalstrekene viser tidspunktene for avbildning. a) Hos seende og blinde som ikke er instruert i å følge bevisst med, gir både standardtonen og den avvikende tonen aktivitet som er fokusert i temporallappen. b) Når forsøkspersonene følger bevisst med, gir den avvikende tonen aktivitet i oksipitalappen hos blinde, men ikke hos seende. LCF = longitudinell cerebral fissur, SF = fissura Sylvii



**Figur 6** Aktivering av synsbarken under den samme auditive oppgaven hos personer blinde fra en tidlig alder versus blinde fra voksen alder (30). Kvotelinjene og fargeintensitet viser styrken i transkraniale potensialer fremkalt av auditive stimuli, målt med 25 kutane elektroder. Registreringene under viser tidsforløpet til potensialene. a) Blått viser et tidlig potensial (MMN) som er likt lokalisert frontalt når seende og begge grupper av blinde ikke følger bevisst med. b) Blått og rødt viser senere potensialer (N2b og P3) som indueres når forsøkspersonene følger bevisst med. Disse potensialene er lokalisert signifikant mer oksipitalt hos begge grupper blinde enn hos seende

forandres. Den senere stabiliteten var jo grunnlaget for den funksjonelle inndelingen av hjernebarken i områder dedisert til bestemte sensoriske funksjoner, og en ytterligere inndeling i en systematisk, topografisk representasjon av kroppen eller omverdenen, slik som de somatotopiske representasjonene i primær motorisk og somatosensorisk korteks.

#### Hjernebarken hos voksne er plastisk

Forsøk på voksne aper utført av Merzenich og medarbeidere slo beina under oppfatningen av uforanderlige topografiske representasjoner (24). Ved bruk av ekstracellulære elektroder kunne de kartlegge håndens representasjonen i primær somatosensorisk korteks med høy presisjon. Umiddelbart etter en kirurgisk amputasjon av tredje finger var representasjonen av denne fingeren i somatosensorisk korteks som forventet lite aktiv. Men over tid skjedde det noe bemerkelsesverdig. Området begynte å respondere – til stimulering av nabofingrene. Et par måneder etter operasjon hadde nabofingrene overtatt området som representerte den amputerte fingeren (24). Dette er et dramatisk eksempel på aktivitetsavhengig synaptisk plastisitet, der aktive synapser (signaler fra nabofingrene) utkonkurrerer inaktive synapser (manglende signaler fra tredjefingeren).

Hadde man stimulert fjerdefinger hos en slik ape og spurt om hva den opplevde, hva ville den ha svart? At den fornemmet en stimulering av fjerdefingeren, eller av tredjefingeren? Etter det som skjer hos mennesker med amputasjoner av overekstremiteten å dømme, kanskje begge deler. Ved siden av å oppleve fantomsmerter og fornemmelser, som vitner om at de sentrale banene som opprinnelig førte signaler fra den amputerte ekstremitet lever videre, utvikler slike pasienter en forunderlig endring i kroppsrepresentasjonen i hjernen. Berøring av ansiktet gir en fornemmelse av at den manglende hånden berøres (fig 4) (25). Dette kan forklares ut fra en aktivitetsavhengig kortikal reorganisering: Ansiktsrepresentasjonen i primær somatosensorisk korteks ligger tett inntil håndsrepresentasjon, som derved kan overtas av førstnevnte når signaler fra hånden opphører ved amputasjonen. Aktivitet i den overtatte region for håndsrepresentasjon tolkes fortsatt av kognitive sentre i hjernen som en stimulering av hånden, selv om stimuleringen nå foregår på ansiktet.

En liknende kortikal reorganisering er demonstrert under langt mindre dramatiske omstendigheter, nemlig ved ganske vanlig motorisk læring. Aper ble trent til å repetere fine fingerbevegelser der andre- og tredjefingrene var mest brukt. Håndrepresentasjonen i primær somatosensorisk korteks ble kartlagt ved jevne mellomrom under treningen, som pågikk i flere uker. Over tid kunne man fastslå at representasjonen endret seg: Områdene for andre- og tredjefinger eksplan-

derte, på bekostning av naboer (26). Ved bruk av funksjonell MR har det vært mulig å påvise endringer i håndrepresentasjonen også hos menneske, etter kirurgisk separasjon av fingre hos pasienter født med syndaktyli (27).

Nyere (og i retrospekt eldre) funn har vist at slike tilfeller av reorganisering kan skje i løpet av ganske kort tid, til og med minutter. Fornemmelser i en amputert hånd ved stimulering av ansiktet er registrert innen 24 timer hos mennesker (28). Dette tyder på at mye av reorganiseringen skyldes horisontale projeksjoner mellom naboer innenfor en topografisk representasjon, men at disse normalt er undertrykt eller for svake til å vise seg med mindre de dominerende vertikale projeksjonene fra thalamus er inaktivert. Da kan de komme til syne innen kort tid. På den annen side er en reorganisering som foregår over lengre tid, ikke uforenlig med at aksonterminaler fra et område vokser inn i et inaktivert naboerområde. Avstanden det er snakk om for endringene i håndrepresentasjonen hos aper, er innenfor det som migrasjon og aksonutvekst til nydannede nerveceller kan klare, for eksempel. Et viktig tema for videre forskning er derfor i hvilken grad disse to alternative mekanismer bidrar til fenomenet.

#### *Hvilket omfang har kortikal reorganisering?*

Det har lenge vært påstått at mennesker som mangler en av sansene, for eksempel syn eller hørsel, har større evner ved bruk av de resterende sanser enn tilfelle er hos seende og hørende. Kan dette representere et mer ekstremt tilfelle av kortikal reorganisering? Figur 5 viser et eksempel der et blindt menneske hører på en kort tone med en bestemt tonehøyde som er gjentatt mange ganger (29). Av og til kommer en tone i en annen tonehøyde. Hvis forsøksperson ikke er oppatt av når denne avvikende tonen blir spilt, er kortikalaktivitet fokusert hovedsakelig i temporallappen ved alle toner, slik som tilfellet er hos seende personer. Resultatet er annerledes dersom forsøksperson blir bedt om å følge bevisst med og registrere når den avvikende tonen blir spilt. Da aktiveres i tillegg oksipitalappen hos den blinde, men ikke hos den seende (29). Liknende forsøk har vist at blinde bruker oksipitalappen når de leser blindeskrift, og at døve bruker temporallappen ved visuelle oppgaver. Det er imidlertid uklart om den ektopiske aktiviteten representerer sansespesifikk behandling eller en generelt forhøyet oppmerksomhetsprosess.

Forsøkspersonene i disse studiene var funksjonshemmede fra barndommen av. Siden plastisitet i hjernen som kjent er stor ved tidlig alder, forteller ikke disse forsøk oss noe om hjernebarken hos voksne kan reorganiseres på tvers av sansemodaliteter. Nyere studier av mennesker som er blitt blinde i voksen alder, tyder imidlertid på at

dette kan skje (fig 6) (30). Hvor fort det skjer, og hva den underliggende mekanismen kan være, er fortsatt ukjent, men det viser at hjernebarken er mer plastisk hos voksne enn tidligere antatt.

#### *Hva kan kunnskap om kortikal reorganisering brukes til?*

Et viktig ledd i behandling av slagpasienter er tidlig igangsettelse av et godt planlagt treningsregime. Det er holdepunkter for at en del av behandlingseffekten innebærer at uskadete områder av hjernebarken overtar funksjoner som tidligere ble utført av det skadede området (31–34). Prosessen er komplisert og lite forstått, men viser en dynamisk plastisitet i hjernen som foreløpig bare i minimal grad er utnyttet klinisk.

Kan potensialet for kortikal reorganisering oppreguleres eksperimentelt? De såkalte kritiske periodene tidlig i livet, der plastisiteten i ulike kortikale områder er maksimal, er regulert hos pattedyr av nevrotrofiner. Forsøk hos mus og rotter har vist at overekspresjon av hjernederivert vekstfaktor akselererer utviklingen av synsbarken og dermed forkorter den kritiske perioden, mens blokade av ekspresjon av et annet nevrotrofin, nervevekstfaktor, forlenger den (35). Disse effektene er sammensatte og involverer blant annet modulering av elektrisk aktivitet, særlig hos inhibitoriske internevroner. Om manipulering av nevrotrofinfunksjon eller deres nedstrøms effekter kan virke inn på plastisiteten i den voksne hjernen er foreløpig ukjent.

En systematisk kartlegging av muligheter og begrensninger for kortikal reorganisering vil uten tvil gi større muligheter for en klinisk styring av hjernens kapasitet for restitusjon. Gevinstene vil kunne tilfalle ikke bare pasienter med iskemiske og andre skader, men også pasienter med utviklingsdefekter. Koblinger mellom basalfaglige og kliniske miljøer har allerede begynt å gi spennende resultater når det gjelder pasienter med utviklingsdefekter. Ved bruk av prinsipper ervervet fra laboratoriet har man for eksempel begynt å utvikle treningsmetoder som gir markant bedring hos pasienter med dysleksi og språklæringsvansker (36, 37). Her kan vi nok vente store fremskritt i årene som kommer.

#### **Oppsummering**

Reparasjon av hjernen og ryggmargen har alltid representert en ytterst vanskelig klinisk situasjon, men i de senere årene er stemningen blant nevrobiologer blitt snudd mot forsiktig optimisme. Sentralnervesystemet hos pattedyr, inkludert menneske, har uante muligheter for restitusjon. Økt innsikt i stamcellebiologi og dynamisk plastisitet i koblingsmønstre åpner for nye muligheter. Det er nå kjent at stamceller finnes i den voksne hjernen, og at deres proliferasjon trolig kan oppreguleres ved bestemte manipulasjoner. Stamceller representerer i tillegg

en kilde for produksjon av nye nerveceller som kan reimplanteres i hjernen etter skade eller sykdom. Hjernebarken, og sannsynligvis andre deler av hjernen, har en iboende plastisitet som muliggjør dynamiske endringer i synaptiske nettverk og derved funksjon hos voksne. Det er tegn til at slik plastisitet kan forsterkes klinisk.

#### **Litteratur**

1. Thomas ED, Lochte HL jr., Lu WC, Ferrebee JW. Intravenous infusion of bone marrow in patients receiving radiation and chemotherapy. *N Engl J Med* 1957; 257: 491–6.
2. Alvarez-Buylla A, Herrera DG, Wichterle H. The subventricular zone: source of neuronal precursors for brain repair. *Prog Brain Res* 2000; 127: 1–11.
3. Asenjo TP, Vidal Rioja LA, Bianchi NO. Autoradiographical study of postnatal neurogenesis in the periventricular regions of the avian brain. *Cytologia* 1976; 41: 237–41.
4. Alvarez-Buylla A, Kim JR. Birth, migration, incorporation, and death of vocal control neurons in adult songbirds. *J Neurobiol* 1997; 33: 585–601.
5. Kaplan MS, Hinds JW. Neurogenesis in the adult rat: electron microscopic analysis of light radioautographs. *Science* 1977; 197: 1092–4.
6. Kaplan MS. Environment complexity stimulates visual cortex neurogenesis: death of a dogma and of a research career. *Trends Neurosci* 2001; 24: 617–20.
7. Rakic P. Limits of neurogenesis in primates. *Science* 1985; 227: 1054–6.
8. Gage FH, Ray J, Fisher LJ. Isolation, characterization, and use of stem cells from the CNS. *Ann Rev Neurosci* 1995; 18: 159–92.
9. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–7.
10. Johansson CB, Svensson M, Wallstedt L, Janson AM, Frisen J. Neural stem cells in the adult human brain. *Exp Cell Res* 1999; 253: 733–6.
11. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *PNAS* 1999; 96: 5768–73.
12. Kornack DR, Rakic P. The generation, migration, and differentiation of olfactory neurons in the adult primate brain. *PNAS* 2001; 98: 4752–7.
13. Johansson CB, Momma S, Clarke DL, Risling M, Lendahl U, Frisen J. Identification of a neural stem cell in the adult mammalian central nervous system. *Cell* 1999; 96: 25–34.
14. Pagano SF, Impagnatiello F, Girelli M, Cova L, Grioni E, Onofri M et al. Isolation and characterization of neural stem cells from the adult human olfactory bulb. *Stem Cells* 2000; 18: 295–300.
15. Villa A, Rubio FJ, Navarro B, Bueno C, Martinez-Serrano A. Human neural stem cells in vitro: A focus on their isolation and perpetuation. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 91–5.
16. Svendsen CN, Caldwell MA, Shen J, ter Borg MG, Rosser AE, Tyers P et al. Long-term survival of human central nervous system progenitor cells transplanted into a rat model of Parkinson's disease. *Exp Neurol* 1997; 148: 135–46.
17. Armstrong RJ, Watts C, Svendsen CN, Dunnett SB, Rosser AE. Survival, neuronal differentiation, and fiber outgrowth of propagated human neural precursor grafts in an animal model of Huntington's disease. *Cell Transplant* 2000; 9: 55–64.
18. Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH. Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 1996; 16: 2027–33. →

→

19. Anderson DJ, Gage FH, Weissman IL. Can stem cells cross lineage boundaries? *Nat Med* 2001; 7: 393.
20. Polli EE. Transplanting bone-marrow stem cells in the central nervous system. *Haematologica* 2000; 85: 1009.
21. Toma JG, Akhavan M, Fernandes KJL, Barnabé-Heider F, Sadikot A, Kaplan DR et al. Isolation of multipotent adult stem cells from the dermis of mammalian skin. *Nature Cell Biol* 2001; 3: 778–84.
22. Kempermann G, Kuhn HG, Gage FH. Genetic influence on neurogenesis in the dentate gyrus of adult mice. *PNAS* 1997; 94: 10409–14.
23. Pencea V, Bingaman KD, Wiegand SJ, Luskin MB. Infusion of brain-derived neurotrophic factor into the lateral ventricle of the adult rat leads to new neurons in the parenchyma of the striatum, septum, thalamus, and hypothalamus. *J Neurosci* 2001; 21: 6706–17.
24. Merzenich MM, Nelson RJ, Stryker MP, Cyndader MS, Schoppmann A, Zook JM. Somatosensory cortical map changes following digit amputation in adult monkeys. *J Comp Neurol* 1984; 224: 591–605.
25. Ramachandran VS. Behavioral and magnetoencephalographic correlates of plasticity in the adult human brain. *PNAS* 1993; 90: 10413–20.
26. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Al-lard T, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990; 63: 82–104.
27. Mogilner A, Grossman JA, Ribary U, Joliot M, Volkman J, Rapaport D et al. Somatosensory cortical plasticity in adult humans revealed by magnetoencephalography. *PNAS* 1993; 90: 3593–7.
28. Borsook D, Becerra L, Fishman S, Edwards A, Jennings CL, Stojanovic M et al. Acute plasticity in the human somatosensory cortex following amputation. *Neuroreport* 1998; 9: 1013–7.
29. Kujala T, Alho K, Naatanen R. Cross-modal reorganization of human cortical functions. *Trends Neurosci* 2000; 23: 115–20.
30. Kujala T, Alho K, Huotilainen M, Ilmoniemi RJ, Lehtokoski A, Leinonen A et al. Electrophysiological evidence for cross-modal plasticity in humans with early- and late-onset blindness. *Psychophysiology* 1997; 34: 213–6.
31. Fisher CM. Concerning the mechanism of recovery in stroke hemiplegia. *Can J Neurol Sci* 1992; 19: 57–63.
32. Weiller C, Rijntjes M. Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res* 1999; 128: 134–8.
33. Ances BM, D'Esposito M. Neuroimaging of recovery of function after stroke: implications for rehabilitation. *Neurorehabil Neural Repair* 2000; 14: 171–9.
34. Nudo RJ, Plautz EJ, Frost SB. Role of adaptive plasticity in recovery of function after damage to motor cortex. *Muscle Nerve* 2001; 24: 1000–19.
35. Berardi N, Pizzorusso T, Maffei L. Critical periods during sensory development. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 138–45.
36. Tallal P, Merzenich M, Miller S, Jenkins W. Language learning impairment: integrating research and remediation. *Scand J Psychol* 1998; 39: 197–9.
37. Kujala T, Karma K, Ceponiene R, Belitz S, Turkkila P, Tervaniemi M, Naatanen R. Plastic neural changes and reading improvement caused by audiovisual training in reading-impaired children. *PNAS* 2001; 98: 10509–14.

○

## Annonsse