

Strukturell plastisitet i det voksne sentralnervesystemet

Sammendrag

Bakgrunn. Nevrobiologisk forskning indikerer at sentralnervesystemets struktur i større grad enn tidligere antatt kan endres i voksen alder. Vi vil med denne artikkelen gi en oversikt over kunnskapen om strukturell plastisitet i det voksne sentralnervesystemet.

Materiale og metode. Artikkelen er basert på litteratur fremskaffet ved søk i PubMed med søketermene «ltp AND learning», «synaptic AND structural plasticity», «adult AND neurogenesis», «pathology AND neurogenesis» og «mri AND cortical plasticity».

Resultater og fortolkning. Dyreforsøk indikerer at et mindretall av synapser omsettes i det voksne sentralnervesystemet. Læring er assosiert med økt nydanning av synapser. Nydanning av nerveceller, nevrogenese, foregår i hippocampus og i luktelappen hos voksne mennesker. Nevrogenese kan ha betydning for hippocampusavhengig læring og for luktefunksjonen. Økt nevrogenese ved iskemisk hjerneslag og Huntingtons sykdom indikerer en regenerativ respons. Stimulering av nevrogenese kan representere et nytt behandlingsprinsipp. Hos voksne mennesker kan læring og medikasjon gi endringer i hjernebarken som er målbar med MR-basert morfometri. Kunnskap om plastisitet vil få betydning for læringsteori og for behandling av sykdommer i sentralnervesystemet.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Torbjørn Elvsåshagen

torbjorn.elvsashagen@rikshospitalet.no

Ulrik Fredrik Malt

Avdeling for nevropsykiatri og psykosomatisk medisin

Nevroklinikken

Rikshospitalet

0027 Oslo

og

Psykiatrisk institutt

Det medisinske fakultet

Universitetet i Oslo

Nevrobiologisk forskning har de siste årene avdekket at sentralnervesystemet har større potensial for endring i voksen alder enn tidligere antatt. Dogmet om et statisk, ferdigutviklet sentralnervesystem har måttet vike for erkennelsen av et mer plastisk sentralnervesystem med livslang evne til funksjonell og morfologisk endring. Sentralnervøs plastisitet defineres her som sentralnervesystemets potensial for endring av struktur og funksjon ved organutvikling, læring og sykdom. Vi vil i denne artikkelen gi en oversikt over kunnskapen om strukturell plastisitet i det voksne sentralnervesystemet. Slik plastisitet kan foreligge på synaptisk, cellulært og makrostrukturelt nivå. Innledningsvis vil vi kort omtale langtidspotensering (long-term potentiation) og langtidsvekking (long-term depression) av synaptisk signaloverføring, siden slike mekanismer er mulige substrater for læring og hukommelse og kan ligge til grunn for endringer i struktur.

Materiale og metode

Denne oversikten er basert på litteratur fremskaffet ved søk i PubMed. Vi gjorde et søk for oversiktsartikler indeksert fra 1.1. 1990 til 15.3. 2007 med søketermene «ltp AND learning», «synaptic AND structural plasticity», «adult AND neurogenesis», «pathology AND neurogenesis» og «mri AND cortical plasticity». Dette søket gav 1 119 treff. Vi gjorde et tilsvarende søk for originalartikler indeksert fra 1.1. 2005 til 15.3. 2007 og fikk 1 710 treff. 169 oversikts- og originalartikler ble plukket ut for nærmere vurdering etter relevans, vurdert ut fra tittel, og etter hvor de var publisert, der tidsskrifter med høy impaktfaktor ble prioritert. Vi valgte ut 50 artikler som danner grunnlaget for denne oversiktsartikkelen.

Synaptisk plastisitet

Langtidspotensering er vedvarende forsterkning av synaptisk signaloverføring etter

sterke, korrelerte stimuli. Eksperimentelt kan langtidspotensering indueres ved høyfrekvent stimulering av tilførende forbindelser til en synapse. Langtidssvekking, derimot, er vedvarende svekking av synaptisk signaloverføring etter svake, ikke-korrelerte stimuli. To dyrestudier publisert i *Science* i 2006 styrket hypotesen om at synaptisk plastisitet er et nevrobiologisk substrat for læring og hukommelse. I det første arbeidet påviste man langtidspotensering i hippocampus etter hippocampusavhengig læring (1), i den andre studien ble det vist at medikamentell reversering av langtidspotensering i hippocampus kan gi tap av romlig hukommelse (2).

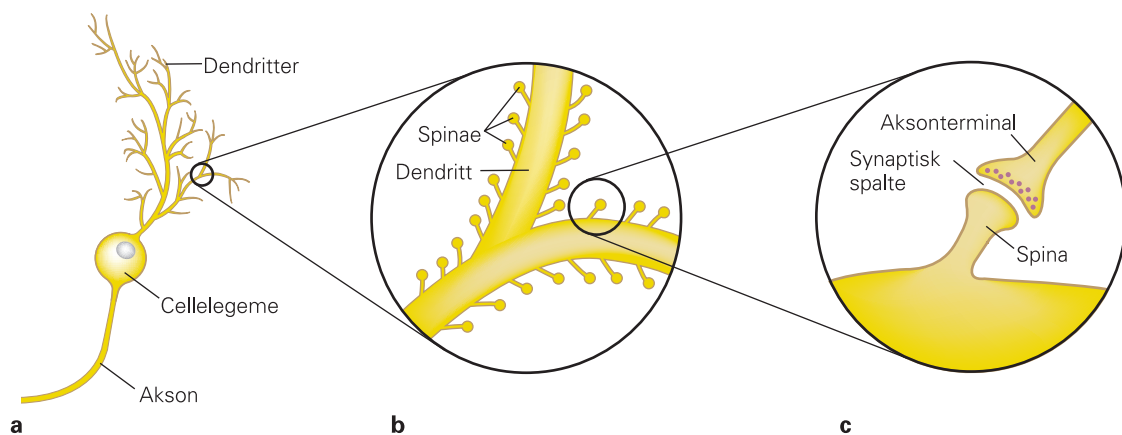
Forskning tyder videre på at langtidspotensering og langtidsvekking kan indueres i humant vev. Elektrofysiologiske egenskaper ved temporalcortex og hippocampus hos mennesket har vært undersøkt etter kirurgisk behandling av temporallappsepilepsi. Som hos forsøksdyr kan langtidspotensering og langtidsvekking observeres etter ulike former for elektrisk stimulering (3, 4). I de senere år er dessuten arbeider hvor man studerer langtidspotensering in vivo hos friske mennesker publisert. Disse studiene indikerer at høyfrekvent auditiv eller visuell stimulering kan gi kortikal langtidspotensering (5, 6).

Spinae – utløpere fra dendritter

En synapse består av en synaptisk spalte med en pre- og en postsynaptisk komponent. Spinae utgjør de postsynaptiske komponentene i de fleste eksitatoriske synapser i hjernebarken og hippocampus. Spinae er små, femtoliterstore (10^{-15} l) utløpere fra dendritter, som vist i figur 1. Ved hjelp av tofotonlasermikroskopi er det i de senere år blitt mulig å visualisere enkeltspinae over tid hos levende, voksne forsøksdyr – enten ved implantasjon av et glassvindu i kraniet eller

Hovedbudskap

- Forskning indikerer at det voksne sentralnervesystemet er mer plastisk enn tidligere antatt
- Strukturell plastisitet kan foreligge på synaptisk, cellulært og makrostrukturelt nivå
- Ny kunnskap om plastisitet vil få konsekvenser for læringsteori og behandling av sykdommer i sentralnervesystemet



Figur 1 a) Nervecelle med cellelegeme, dendritter og akson. b) Forstørrelse av merket område i a. Spinae er små utløpere fra dendrittene. c) Forstørrelse av merket område i b. Illustrerer en synapse med en aksonterminal, en synaptisk spalte og en spina

gjennom et fortynnet kranium. Slike studier tyder på at det grovt sett foreligger to populasjoner av spinae, en stabil og en plastisk (7–9).

Den stabile gruppen utgjør majoriteten og består av relativt store spinae som er intakte strukturer over måneder. I den plastiske gruppen er spinae relativt små og kan nydannes og tilbakedannes i løpet av timer til dager. Enkelte store, stabile spinae tilbakedannes og enkelte små, nydannede spinae kan øke i volum og bli stabile strukturer. En studie viste at samtlige undersøkte nydannede, stabile spinae dannet synapser (10). Dette tyder på at et mindretall av synapser nydannes og tilbakedannes i det voksne sentralnervesystemet. For øvrig synes endringer i sensorisk stimulering å gjøre spinae mer plastiske, ved økt nydanning og tilbakedanning av stabile spinae (11). En hypotese er at store, stabile spinae har betydning for hukommelsen, mens små, plastiske spinae kan ha betydning for læringsevnen.

Endringer i spinaes volum og antall

Flere studier har vist at induksjon av langtidspotensering kan øke volumet av stimulerede spinae (12, 13), og det er også demonstrert at induksjon av langtidssvekkning kan gi en reduksjon av volumet (12, 14). Dette er viktige observasjoner, siden store spinae synes å ha mer effektive synaptiske forbindelser enn de små (15). Forskningen tyder videre på at induksjon av langtidspotensering kan gi spinanydanning (16, 17) og at langtidssvekkning kan være assosiert med tilbakedanning av spinae (17).

Læring, sensorisk stimulering og berikede omgivelser

I en norsk studie undersøkte man om hippocampusavhengig læring hos voksne mus kan gi en økning i antall spinae på pyramideceller i hippocampus (18). Sammenliknet med kontrollmus fant man økt antall spinae etter slik læring, noe figur 2 (18) illustrerer. Det er

videre vist at motorisk trening og stimulering av værhårene kan øke tettheten av spinae og synapser i motorisk og sensorisk cortex hos voksne gnagere (19, 20). Berikede omgivelser innebærer typisk et miljø med flere forsøksdyr, leker og andre objekter enn standardomgivelser. En forskergruppe har vist at hos voksne silkeaper kan beriket omgivelse og farskap gi økt tetthet av spinae i henholdsvis hippocampus og prefrontal cortex (21) og i prefrontal cortex (22).

Strukturell cellulær plastisitet

Nevrogenese defineres her som prosessen hvor en ny, funksjonell nervecelle dannes ved deling av en nevrastamcelle eller progenitorcelle etterfulgt av differensiering. Hos voksne foregår nevrogenese i lukteepitelet i det perifere nervesystemet, men her diskuteres kun nevrogenese i sentralnervesystemet. Vi vil først omtale nevrogenese hos friske, deretter vil vi ta for oss nevrogenese ved enkelte sykdommer.

Hvor foregår det nevrogenese hos friske voksne?

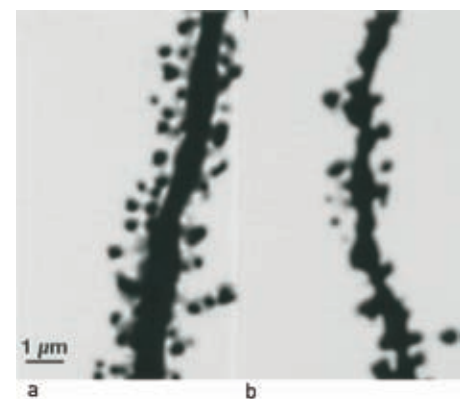
Hos voksne gnagere og aper foregår nevrogenese i gyrus dentatus i hippocampus og i subventrikulærsonen, som er lokalisert langs sideventriklens lateralvegg. Fra denne sonen migrerer nervecelleforløpere i den såkalte rostrale migrasjonsstrømmen og gir opphav til nye internevroner i luktelappen. Subventrikulærsonen og den rostrale migrasjonsstrømmen er tidligere omtalt i Tidsskriftet (23). Også hos voksne mennesker foregår nevrogenese i gyrus dentatus, der kornceller nydannes (24). Det har derimot vært uklart om det foreligger en rostral migrasjonsstrøm til luktelappen hos mennesker.

Imidlertid ble det nylig publisert en artikkel i *Science* der forfatterne beskriver en rostral migrasjonsstrøm og nydanning av nerveceller i luktelappen også i voksne menneskehjerner (25). Studien indikerer at umodne

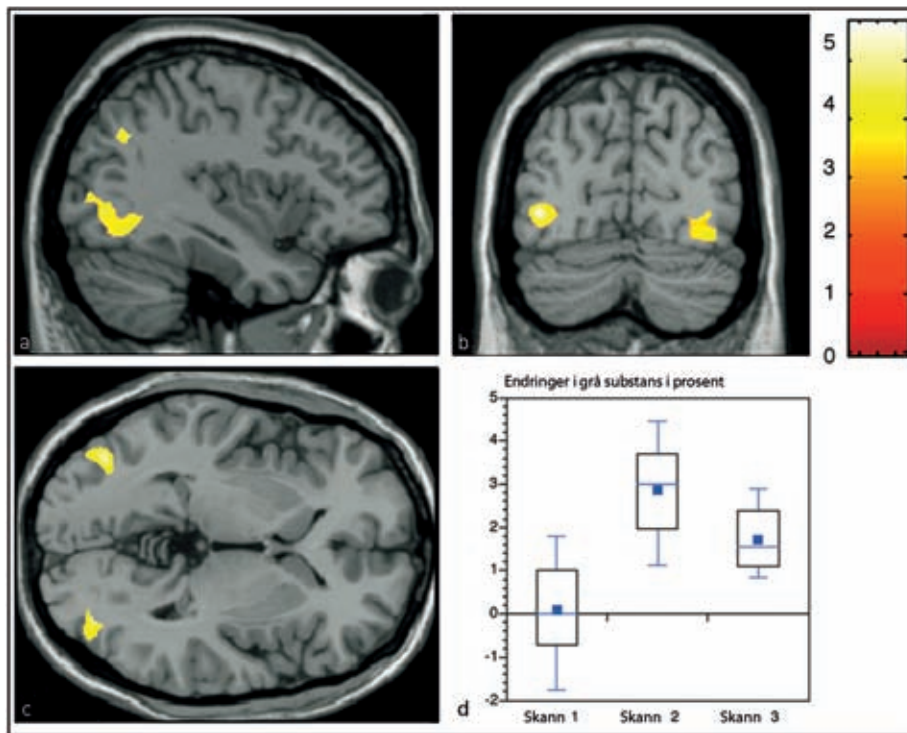
nerveceller migrerer fra subventrikulærsonen langs en forbindelse mellom sideventriklene og luktelappen. I neocortex, derimot, som utgjør det meste av hjernebarken, foregår det sannsynligvis ikke nevrogenese hos friske voksne (26). Så vidt vi vet er det ikke undersøkt om nevrogenese foregår i andre regioner i sentralnervesystemet hos voksne, friske mennesker.

Omfanget av nevrogenese i voksen alder

Dette er foreløpig ikke kartlagt hos mennesker. Det er imidlertid estimert at det nydannes om lag 9 000 nye celler per dag i gyrus dentatus hos voksne rotter og at majoriteten av disse differensierer til nerveceller (27). Hos voksne aper virker nevrogenesen i gyrus dentatus å være mer begrenset, ettersom nydanningen her er estimert til om lag en tiendedel av den som skjer hos rotter (28). Et vesentlig poeng er dessuten at en betydelig andel av nydannede nerveceller dør. Man antar at om lag 50 % av de nydannede overlever mer enn en måned (27).



Figur 2 a) Et større antall spinae (utløpere fra dendritter) på dendritt i hippocampus fra trent dyr sammenliknet med b) ikke-trent dyr. Gjengitt fra Moser og medarbeidere (18) med tillatelse fra M.B. Moser og fra National Academy of Sciences, USA © 1994



Figur 3 a) Økt mengde grå substans i venstre sulcus intraparietalis (det øvre gule området) og a–c) midttemporalt bilateralt ved trening på treballssjonglering. Fargeskalaen indikerer Z-skår. d) Prosentvis endringer i grå substans midttemporalt venstre side ved avsluttet treningsperiode (skann 2) og tre måneder etter avsluttet treningsperiode (skann 3) sammenliknet med før treningsperioden (skann 1). Gjengitt fra Draganski og medarbeidere [45] med tillatelse fra A. May og Macmillan Publishers. *Nature* (www.nature.com) © 2004

Faktorer som påvirker nevrogenese

Løping på løpehjul, hippocampusavhengig læring, beriket miljø og elektrisk induksjon av langtidspotensering gir økt nevrogenese i gyrus dentatus hos voksne forsøksdyr (27, 29). Et «lukteriket» miljø øker nevrogenesen i luktellappen og bedrer olfaktorisk hukommelse (27). Derimot kan søvndeprivasjon, stress, sosial isolering og stort etanolinntak gi redusert nevrogenese (27). Et interessant funn er at nevrogenesen avtar med økende alder hos voksne forsøksdyr (30). Fysisk aktivitet over tid kan imidlertid bremse den aldersavhengige reduksjonen (30). Videre er det fra dyrestudier kjent at en rekke medikamenter kan gi økt nevrogenese. Dette er blant annet vist for medikamenter mot Alzheimers sykdom og for valproat, litium og selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) (31).

Nevrogenesens funksjon hos voksne

Hvilken funksjon nevrogenese i voksen alder kan ha, er foreløpig kun studert i dyreforsøk. Dyrestudiene viser at nydannede nerveceller utvikler morfologiske og elektrofysiologiske egenskaper tilsvarende andre nerveceller og at de danner funksjonelle synapser (32). Nye nerveceller er imidlertid lettere å eksitere og virker å være synaptisk mer plastiske enn eldre (33). Nydannede nerveceller integreres i eksisterende nevronale nettverk i hippocampus og i luktellappen (27). I hippocampus sender de nye cellene aksoner til samme målregion som de eldre, og nydannede nerveceller i luktellap-

pen responderer på afferent stimulering (34).

Hvilken betydning nevrogenesen har for overordnede funksjoner, er ikke klarlagt. En rekke dyrestudier indikerer at den kan ha betydning for enkelte former for hippocampusavhengig læring og hukommelse og for luktefunksjon, selv om det finnes andre arbeider som ikke viser dette (27). Flere studier har vist at spesifikk læring øker overlevelsen av nydannede nerveceller og at intervensjoner som øker nevrogenesen, f.eks. løping, bedrer læringsevnen. Videre er det interessant at et beriket miljø og eksponering for nye dufter gir økt overlevelse av de nye nervecellene. Slik bruksavhengig overlevelse indikerer at nydannede, plastiske nerveceller kan ha betydning for tilpasning til endringer i omgivelsene.

Nevrogenese ved hjerneiskemi hos forsøksdyr

Dyreforsøk indikerer at hjerneiskemi øker nevrogenesen i gyrus dentatus og subventrikulærsonen (35). Umodne nerveceller synes å kunne migrere fra subventrikulærsonen til infarserte områder i striatum (36) og cortex (37, 38). I en studie påviste man to uker etter hjerneiskemi om lag 6 300 nydannede nerveceller per kubikkcentimeter skadet striatum (36). I et annet arbeid fant man om lag 11 000 umodne nerveceller omkring infarkt i cortex en uke etter hjerneslaget (38). Over tid dør imidlertid majoriteten av umodne nerveceller, siden bare 10–20% kan

gjenfinnes etter 6–12 uker (36, 38). Det ble estimert at etter seks uker var kun 0,2% av de opprinnelige infarserte, striatale nervecellene erstattet av nydannede celler (36).

Når det gjelder cortex, er det ikke avklart om umodne nerveceller her kan gi opphav til modne, funksjonelle nerveceller. Det er imidlertid foreslått at umodne nerveceller ved blant annet sekresjon av vekstfaktorer kan stabilisere skadede celler i infarktets randsoner (38). Dyrestudier viser at infusjon av faktorer som stimulerer nevrogenesen bedrer dyrenes funksjon etter hjerneslag, mens intervensjoner som reduserer nevrogenesen svekker den (39, 40).

Nevrogenese ved sykdommer hos mennesket

En nyere studie indikerer at iskemisk hjerneslag hos mennesket stimulerer nevrogenese (41). Man påviste celler som kan representere nydannede nerveceller i den iskemiske randsonen i cortex hos voksne pasienter med hjerneinfarkt. Videre har man funnet tegn til økt nevrogenese ved Huntingtons sykdom (42), derimot er det observert redusert nevrogenese ved Parkinsons sykdom (43). Det er i den senere tid blitt advart mot at markørene som benyttes for å merke nydannede nerveceller, også kan binde seg til skadede celler og dermed gi falskt positive funn. Av den grunn bør spesielt studier om sykdomsindusert nevrogenese replikeres og man bør kontrollere for denne muligheten. Dagens kunnskap tyder imidlertid på at ulike sykdommer i sentralnervesystemet påvirker nevrogenesen.

Makrostrukturell sentralnervøs plastisitet

Med makrostrukturell sentralnervøs plastisitet menes her endringer i sentralnervøs struktur som kan måles radiologisk. Det ble i 2000 publisert en studie som antydte at spesifikk læring over tid kan endre makrostrukturen hos det voksne mennesket (44). Man undersøkte ved hjelp av MR-basert morfometri drosjesjåfører i London, som har en gjennomsnittlig opplæringstid på to år før de består en test tilsvarende den norske kjentmannsprøven. Sjåførene hadde større volum i bakre del og mindre volum i fremre del av hippocampus bilateralt sammenliknet med kontrollpersoner.

Den første prospektive studien om makrostrukturell sentralnervøs plastisitet hos mennesket ved læring ble publisert i *Nature* i 2004 (45). Friske, voksne mennesker, uerfarne som sjonglører, ble undersøkt med MR-basert morfometri. Halvparten øvde i inntil tre måneder på treballssjonglering, halvparten ikke. Når treningsgruppen hadde lært å sjonglere, ble de på nytt undersøkt med MR. Deretter avsluttet man treningen. En tredje cerebral MR ble utført tre måneder senere. Etter treningsperioden var det signifikant økt mengde grå substans midttemporalt bilateralt og i venstre sulcus intrapari-

tal i sjongleringsgruppen, som vist i figur 3 (45). Som eksempel var økningen i venstre midttemporalregion på om lag 3 %. Etter tre måneder uten sjonglering var økningen redusert til rundt det halve. På dette tidspunktet hadde de fleste i betydelig grad mistet evnen til å sjonglere. Dette indikerer en nær relasjon mellom sentralnervøs struktur og funksjon.

Den samme forskergruppen har siden vist at tilegning av abstrakt kunnskap kan gi endringer i grå substans (46). Medisinstudenter ble undersøkt med MR-basert morfometri tre måneder før en større eksamen, deretter en eller to dager etter eksamen og så tre måneder senere. MR-undersøkelse gjort rett etter eksamen påviste signifikant økt mengde grå substans i parietalcortex bilateralt. Denne økningen var til stede også tre måneder senere. Man fant videre økt mengde grå substans i bakre hippocampus bilateralt.

Sykdom og makrostrukturell plastisitet

I flere arbeider er det påvist redusert volum av grå substans i ulike hjerneregioner hos mennesker med bipolar affektiv lidelse. Andre har ikke funnet dette. I et arbeid ble det undersøkt om fire ukers litiumterapi kan gi økt volum av grå substans hos personer med bipolar affektiv lidelse type 1 (47). Cerebral MR ble utført før oppstart av litiumterapi og etter fire ukers behandling. Man påviste etter behandlingen økt totalvolum av grå substans hos åtte av ti pasienter. Tverrsnittsstudier har siden vist at litiumbehandlede personer med bipolar affektiv lidelse har større totalvolum av grå substans enn ikke-litiumbehandlede og friske kontrollpersoner (48, 49).

Det er videre kjent at pasienter med posttraumatisk stresslidelse kan ha redusert hippocampusvolum sammenliknet med friske. I en prospektiv studie med personer med posttraumatisk stresslidelse ble det påvist en økning av hippocampus' volum på gjennomsnittlig 4,6 % etter 9–12 måneders behandling med paroksetin (50).

Hva skyldes makrostrukturell plastisitet?

Substratet for endringene i makrostruktur er ikke kjent. Generelt kan en endring skyldes endret antall nerve- og gliaceller, endringer i disse cellenes størrelse, det kan være endring av ekstracellulært ekstravaskulært volum eller vaskulært volum. Som tidligere nevnt foregår sannsynligvis ikke nevrogenese i neocortex hos friske mennesker. Vi finner det mer sannsynlig at endret forgrening av dendritter og aksoner og endret antall synapser kan bidra til makrostrukturell plastisitet i neocortex. Dessuten tyder forskningen på at gliaceller nydannes i neocortex i voksen alder (26). Endret omsetning av gliaceller kan tenkes å bidra til strukturelle endringer.

I hippocampus kan også nevrogenese ha betydning for endringer i struktur. Om endringer i ekstracellulært ekstravaskulært volum eller vaskulært volum kan ligge til grunn

for makrostrukturell plastisitet, er så vidt vi vet ikke kjent.

Avslutning

Det voksne sentralnervesystemet har større potensial for endring enn det man tidligere antok. Forskningen indikerer at endret funksjon ofte ledsages av endret struktur. Strukturell plastisitet kan foreligge på synaptisk, cellulært og makrostrukturelt nivå.

Synaptisk plastisitet er et sannsynlig substrat for læring og hukommelse i voksen alder. Dyrestudier tyder på at et mindretall av synapser omsettes i hjernebarken i voksen alder. En mulig mekanisme er at læring gir synaptiske endringer, som langtidspotensering, som igjen er assosiert med endret synaptisk struktur og nydanning av spinae og synapser. Slik plastisitet kan dessuten tenkes å bidra til gjenvinning av funksjon etter skader i sentralnervesystemet. Det store spørsmålet er naturligvis om tilsvarende synaptisk strukturell plastisitet foreligger hos det voksne mennesket. Det er ikke mulig sikkert å besvare dette, siden man ikke har teknologi for in vivo-visualisering av synapser hos mennesket. Imidlertid er det forskning som tyder på at synaptisk plastisitet som langtidspotensering og langtidssvekkning kan foreligge hos det voksne mennesket. Vi finner det derfor sannsynlig at slik plastisitet kan lede til endringer i synaptisk struktur hos mennesket, slik som hos gnagere og silkeormer.

Nevrogenese i voksen alder kan ha betydning for hippocampusavhengig læring og for luktefunksjonen. Foreløpig kan det imidlertid være hensiktsmessig å anse nevrogenese hos voksne som en del av sentralnervesystemets plastiske repertoar. Nevrogenese er kanskje ikke nødvendig for læring og hukommelse, men kan bidra til dette, tilsvarende f.eks. synaptisk plastisitet. Økt nevrogenese ved iskemisk hjerneslag og ved Huntingtons sykdom indikerer en regenerativ respons. Dermed kan stimulering av nevrogenese representere et nytt behandlingsprinsipp.

Forskningen tyder på at ulike former for læring kan endre den kortikale makrostrukturen hos voksne, friske mennesker. Endringene i makrostruktur kan være reversible og bruksavhengige. Dessuten antyder flere studier at medikasjon kan gi strukturelle endringer ved enkelte sykdommer i sentralnervesystemet hos voksne mennesker.

Kunnskapen om plastisiteten i det voksne sentralnervesystemet er på mange områder ung og mangelfull. Betydningen av erkjennelser som nevrogenese i voksen alder er foreløpig ikke fullstendig klarlagt. Imidlertid har de siste års forskning avdekket nye prinsipper som vil få betydning for lærings-teori og behandling av sykdommer i sentralnervesystemet.

Vi takker Ole Petter Ottersen og Francis Odeh for gjennomlesing og gode innspill. Artikkeforfatterne er deltakere i prosjektet Tematiske Områder Psykoser (TOP).

Litteratur

- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG et al. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006; 313: 1093–7.
- Pastalkova E, Serrano P, Pinkhasova D et al. Storage of spatial information by the maintenance mechanism of LTP. *Science* 2006; 313: 1141–4.
- Chen WR, Lee S, Kato K et al. Long-term modifications of synaptic efficacy in the human inferior and middle temporal cortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996; 93: 8011–5.
- Beck H, Goussakov IV, Lie A et al. Synaptic plasticity in the human dentate gyrus. *J Neurosci* 2000; 20: 7080–6.
- Clapp WC, Kirk IJ, Hamm JP et al. Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation. *Eur J Neurosci* 2005; 22: 1135–40.
- Taylor TJ, Hamm JP, Clapp WC et al. Long-term potentiation of human visual evoked responses. *Eur J Neurosci* 2005; 21: 2045–50.
- Holtmaat AJ, Trachtenberg JT, Wilbrecht L et al. Transient and persistent dendritic spines in the neocortex in vivo. *Neuron* 2005; 45: 279–91.
- Zuo Y, Lin A, Chang P et al. Development of long-term dendritic spine stability in diverse regions of cerebral cortex. *Neuron* 2005; 46: 181–9.
- Majewska AK, Newton JR, Sur M. Remodeling of synaptic structure in sensory cortical areas in vivo. *J Neurosci* 2006; 26: 3021–9.
- Knott GW, Holtmaat A, Wilbrecht L et al. Spine growth precedes synapse formation in the adult neocortex in vivo. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1117–24.
- Holtmaat A, Wilbrecht L, Knott GW et al. Experience-dependent and cell-type-specific spine growth in the neocortex. *Nature* 2006; 441: 979–83.
- Okamoto K, Nagai T, Miyawaki A et al. Rapid and persistent modulation of actin dynamics regulates postsynaptic reorganization underlying bidirectional plasticity. *Nat Neurosci* 2004; 7: 1104–12.
- Matsuzaki M, Honkura N, Ellis-Davies GC et al. Structural basis of long-term potentiation in single dendritic spines. *Nature* 2004; 429: 761–6.
- Zhou Q, Homma KJ, Poo MM. Shrinkage of dendritic spines associated with long-term depression of hippocampal synapses. *Neuron* 2004; 44: 749–57.
- Harris KM, Stevens JK. Dendritic spines of CA1 pyramidal cells in the rat hippocampus: serial electron microscopy with reference to their biophysical characteristics. *J Neurosci* 1989; 9: 2982–97.
- Engert F, Bonhoeffer T. Dendritic spine changes associated with hippocampal long-term synaptic plasticity. *Nature* 1999; 399: 66–70.
- Nagerl UV, Eberhorn N, Cambridge SB et al. Bidirectional activity-dependent morphological plasticity in hippocampal neurons. *Neuron* 2004; 44: 759–67.
- Moser MB, Trommald M, Andersen P. An increase in dendritic spine density on hippocampal CA1 pyramidal cells following spatial learning in adult rats suggests the formation of new synapses. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994; 91: 12673–5.
- Kleim JA, Lussnig E, Schwarz ER et al. Synaptogenesis and Fos expression in the motor cortex of the adult rat after motor skill learning. *J Neurosci* 1996; 16: 4529–35.
- Knott GW, Quairiaux C, Genoud C et al. Formation of dendritic spines with GABAergic synapses induced by whisker stimulation in adult mice. *Neuron* 2002; 34: 265–73.
- Kozorovitskiy Y, Gross CG, Kopil C et al. Experience induces structural and biochemical changes in the adult primate brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102: 17478–82.
- Kozorovitskiy Y, Hughes M, Lee K et al. Fatherhood affects dendritic spines and vasopressin V1a receptors in the primate prefrontal cortex. *Nat Neurosci* 2006; 9: 1094–5.
- Glover JC. Ny kunnskap om reparasjon av hjernen. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001; 121: 3519–24.

24. Eriksson PS, Perfilieva E, Bjork-Eriksson T et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 1998; 4: 1313–7.
25. Curtis MA, Kam M, Nannmark U et al. Human neuroblasts migrate to the olfactory bulb via a lateral ventricular extension. *Science* 2007; 315: 1243–9.
26. Bhardwaj RD, Curtis MA, Spalding KL et al. Neocortical neurogenesis in humans is restricted to development. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 12564–8.
27. Lledo PM, Alonso M, Grubb MS. Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nat Rev Neurosci* 2006; 7: 179–93.
28. Kornack DR, Rakic P. Continuation of neurogenesis in the hippocampus of the adult macaque monkey. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96: 5768–73.
29. Bruel-Jungerman E, Davis S, Rampon C et al. Long-term potentiation enhances neurogenesis in the adult dentate gyrus. *J Neurosci* 2006; 26: 5888–93.
30. Kronenberg G, Bick-Sander A, Bunk E et al. Physical exercise prevents age-related decline in precursor cell activity in the mouse dentate gyrus. *Neurobiol Aging* 2006; 27: 1505–13.
31. Scharfman HE, Hen R. Neuroscience. Is more neurogenesis always better? *Science* 2007; 315: 336–8.
32. van Praag H, Schinder AF, Christie BR et al. Functional neurogenesis in the adult hippocampus. *Nature* 2002; 415: 1030–4.
33. Schmidt-Hieber C, Jonas P, Bischofberger J. Enhanced synaptic plasticity in newly generated granule cells of the adult hippocampus. *Nature* 2004; 429: 184–7.
34. Kempermann G, Wiskott L, Gage FH. Functional significance of adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2004; 14: 186–91.
35. Jin K, Minami M, Lan JQ et al. Neurogenesis in dentate subgranular zone and rostral subventricular zone after focal cerebral ischemia in the rat. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98: 4710–5.
36. Arvidsson A, Collin T, Kirik D et al. Neuronal replacement from endogenous precursors in the adult brain after stroke. *Nat Med* 2002; 8: 963–70.
37. Jin K, Sun Y, Xie L et al. Directed migration of neuronal precursors into the ischemic cerebral cortex and striatum. *Mol Cell Neurosci* 2003; 24: 171–89.
38. Ohab JJ, Fleming S, Blesch A et al. A neurovascular niche for neurogenesis after stroke. *J Neurosci* 2006; 26: 13007–16.
39. Liu Z, Fan Y, Won SJ et al. Chronic treatment with minocycline preserves adult new neurons and reduces functional impairment after focal cerebral ischemia. *Stroke* 2007; 38: 146–52.
40. Leker RR, Soldner F, Velasco I et al. Long-lasting regeneration after ischemia in the cerebral cortex. *Stroke* 2007; 38: 153–61.
41. Jin K, Wang X, Xie L et al. Evidence for stroke-induced neurogenesis in the human brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 13198–202.
42. Curtis MA, Penney EB, Pearson AG et al. Increased cell proliferation and neurogenesis in the adult human Huntington's disease brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100: 9023–7.
43. Hoglinger GU, Rizk P, Muriel MP et al. Dopamine depletion impairs precursor cell proliferation in Parkinson disease. *Nat Neurosci* 2004; 7: 726–35.
44. Maguire EA, Gadian DG, Johnsrude IS et al. Navigation-related structural change in the hippocampi of taxi drivers. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000; 97: 4398–403.
45. Draganski B, Gaser C, Busch V et al. Neuroplasticity: changes in grey matter induced by training. *Nature* 2004; 427: 311–2.
46. Draganski B, Gaser C, Kempermann G et al. Temporal and spatial dynamics of brain structure changes during extensive learning. *J Neurosci* 2006; 26: 6314–7.
47. Moore GJ, Bebchuk JM, Wilds IB et al. Lithium-induced increase in human brain grey matter. *Lancet* 2000; 356: 1241–2.
48. Sassi RB, Nicoletti M, Brambilla P et al. Increased gray matter volume in lithium-treated bipolar disorder patients. *Neurosci Lett* 2002; 329: 243–5.
49. Bearden CE, Thompson PM, Dalwani M et al. Greater cortical gray matter density in lithium-treated patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 2007; 62: 7–16.
50. Vermetten E, Vythilingam M, Southwick SM et al. Long-term treatment with paroxetine increases verbal declarative memory and hippocampal volume in posttraumatic stress disorder. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 693–702.

Manuskriptet ble mottatt 24.5. 2007 og godkjent 18.10. 2007. Medisinsk redaktør Jan C. Frich.