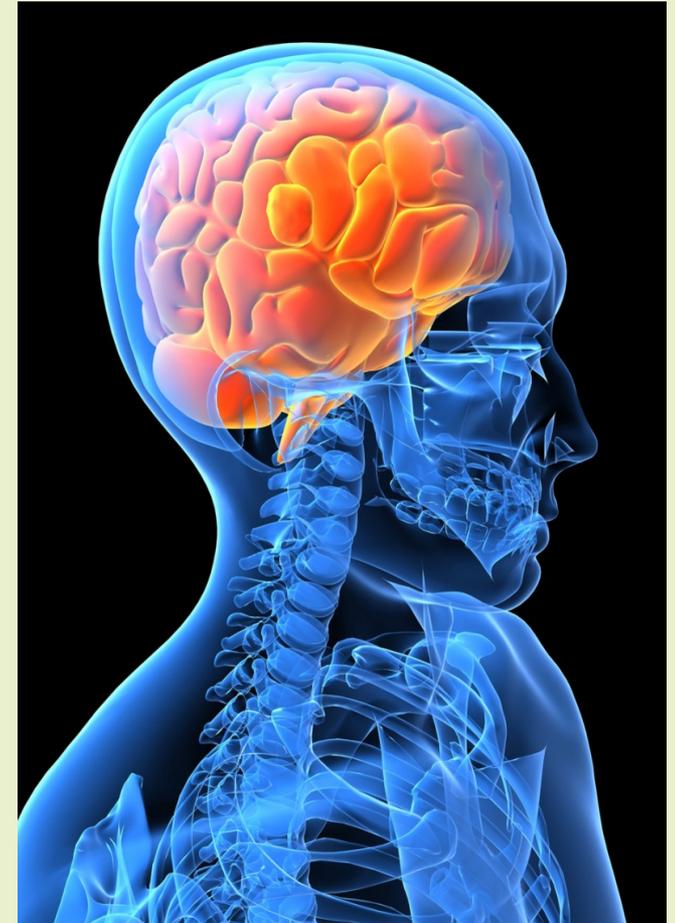


Hjärnans Plasticitet

Lars Nyberg

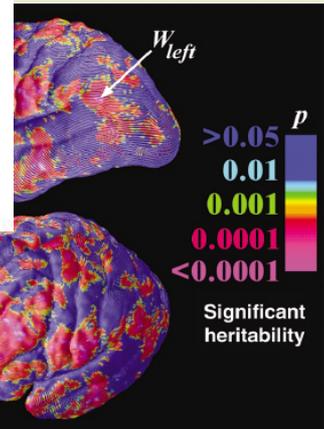
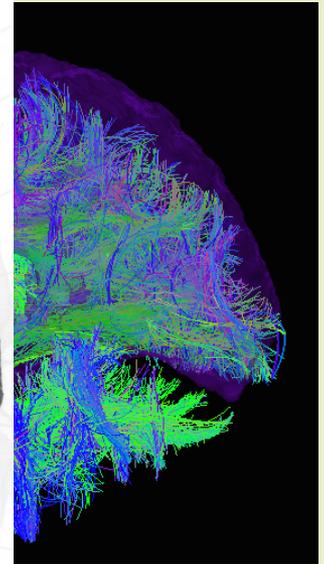
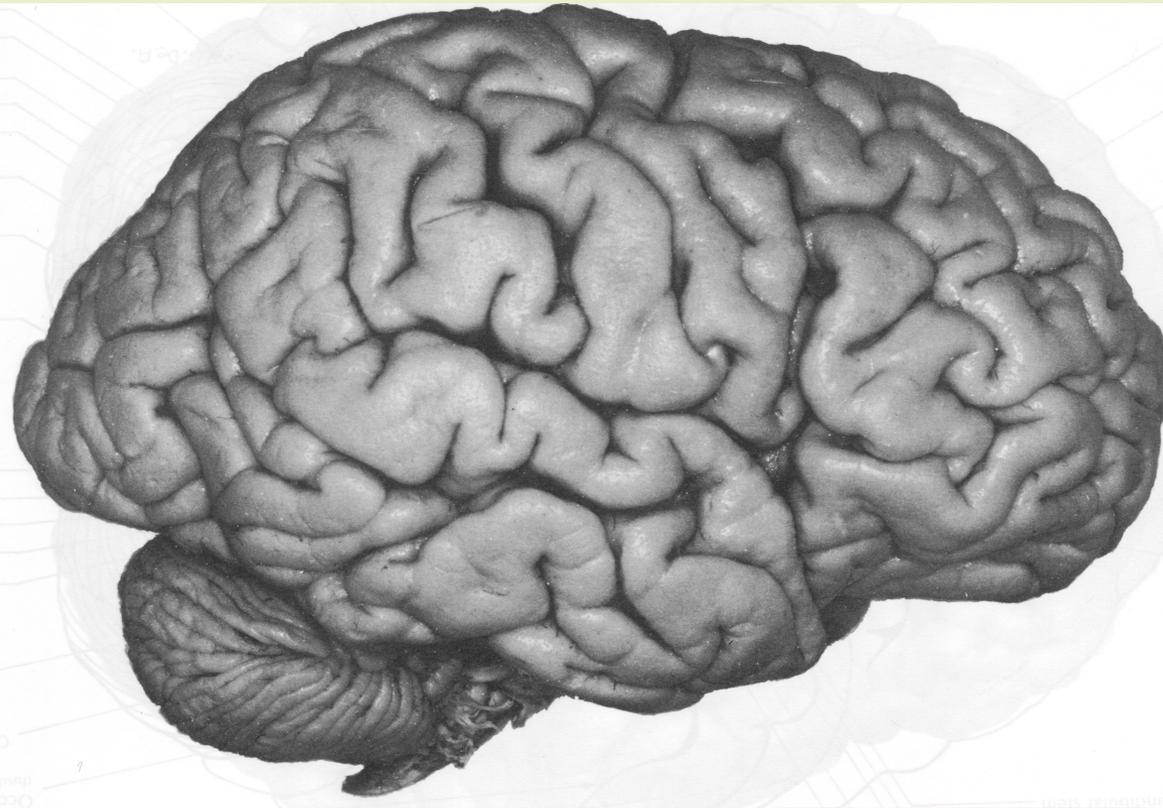
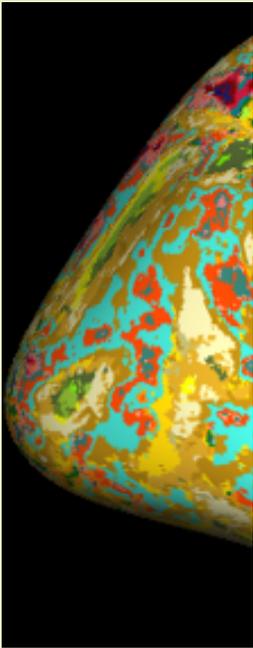
*Strålningsvetenskaper &
Integrativ Medicinsk Biologi*
Umeå Universitet



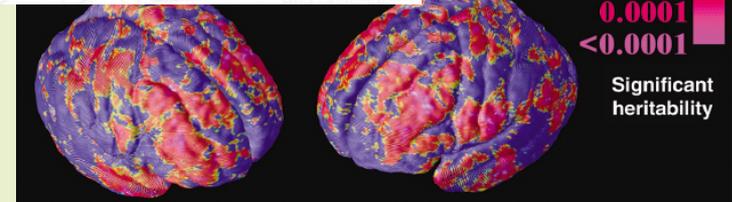
<http://www.ufbi.umu.se>



Hjärnan – stabil och komplex organisation



Många d
Detaljerat kopplingsmönster
Genetisk reglering
=> stabilitet



nature *neuroscience* • volume 4 no 12 • december 2001

Genetic influences on brain structure

Paul M. Thompson¹, Tyrone D. Cannon², Katherine L. Narr¹, Theo van Erp², Veli-Pekka Poutanen³,

Den föränderliga hjärnan

Plasticitet = förmåga att undergå förändring (fr. grekiska *plastos*)

W. James (1890): "a structure weak enough to yield to an influence,
but strong enough not to yield all at once"

S. R. Cajal (1904): "La labor de un pianista"

"The brain ... is by design molded
by environmental changes"

"The challenge we face is to learn enough about the
mechanisms of plasticity ... to be able to guide it,
suppressing changes that may lead to undesirable
behaviors while accelerating or enhancing those
that result in a behavioral benefit for the subject or patient"

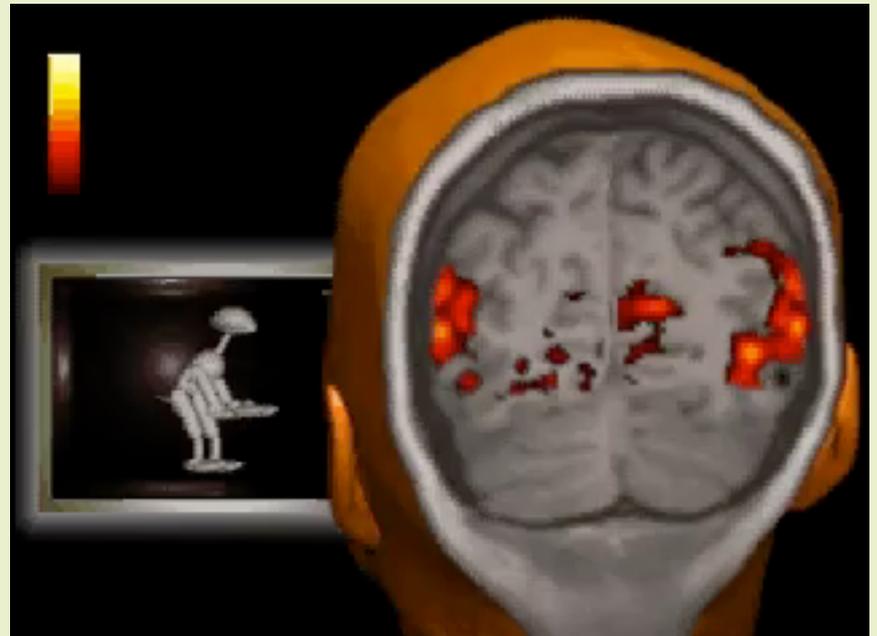
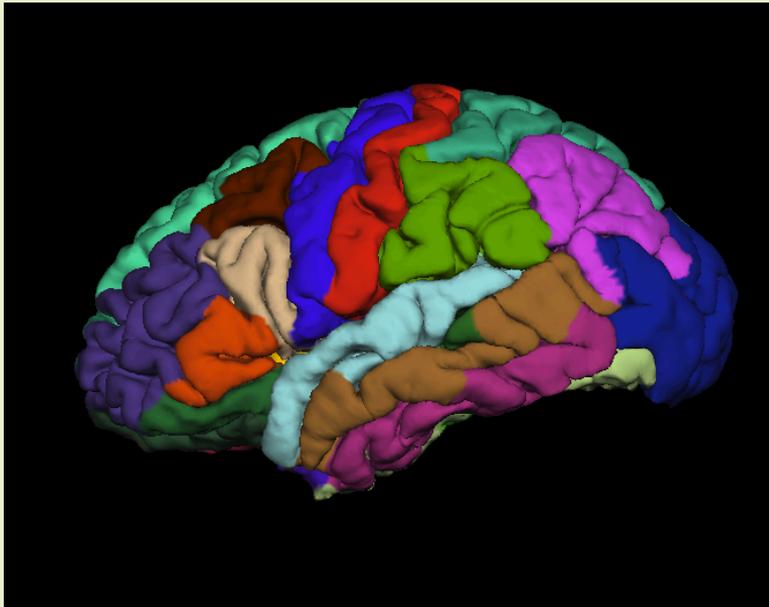
The Plastic Human Brain Cortex

Alvaro Pascual-Leone, Amir Amedi,
Felipe Fregni, and Lotfi B. Merabet

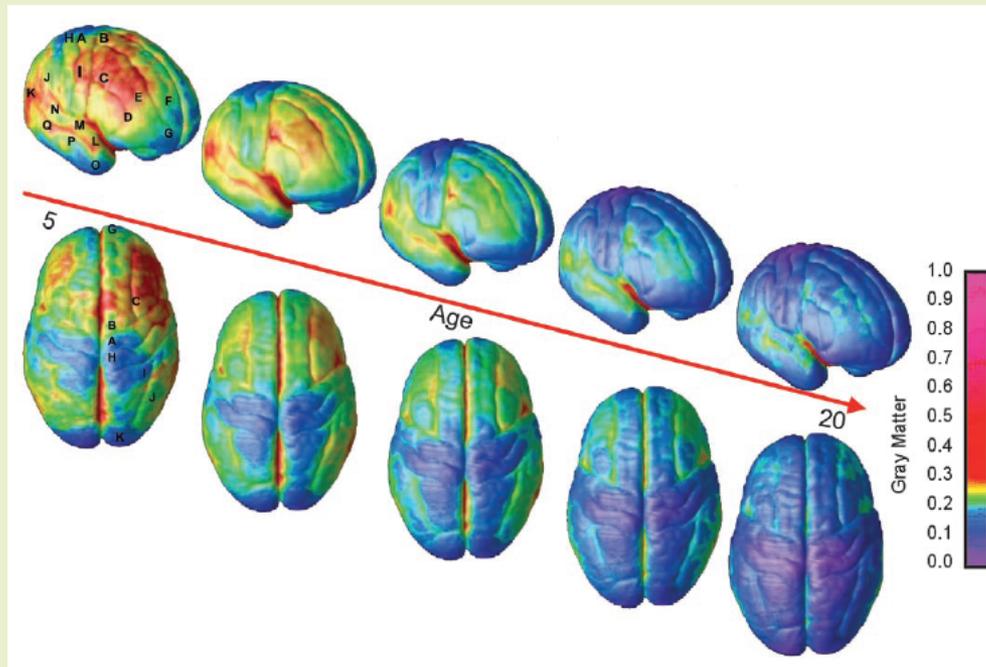
Annu. Rev. Neurosci.
2005. 28:377-401

Hjärnavbildning

- *ett fönster in i den mänskliga hjärnan*



Plasticitet \Leftrightarrow utveckling



Dynamic mapping of human cortical development during childhood through early adulthood

8174–8179 | PNAS | May 25, 2004 | vol. 101 | no. 21



1998 Nature America Inc. • <http://medicine.nature.com>

ARTICLES

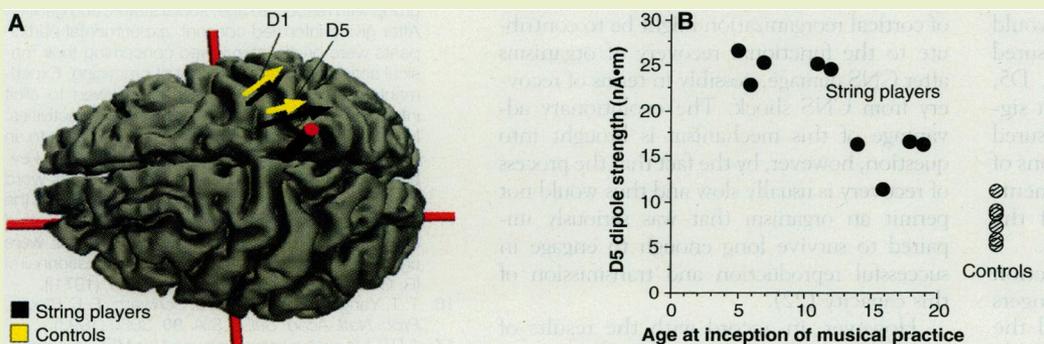
Neurogenesis in the adult human hippocampus

PETER S. ERIKSSON^{1,4}, EKATERINA PERHLEVA¹, THOMAS BJÖRK-ERIKSSON², ANN-MARIE ALBORN¹,
CLAES NORDBORG³, DANIEL A. PETERSON⁴ & FRED H. GAGE⁴

Plasticitet - Expertis



Violinister har större kortikal somatosensorisk representation för VÄNSTER hand (minst för tummen), men inte för höger hand.
Samband med *när* man började spela.

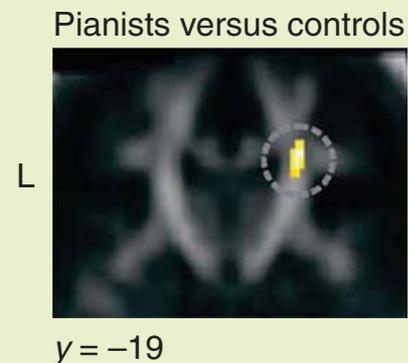


Increased Cortical Representation of the Fingers of the Left Hand in String Players

Thomas Elbert, Christo Pantev, Christian Wienbruch, Brigitte Rockstroh, Edward Taub

SCIENCE • VOL. 270 • 13 OCTOBER 1995

Även expertiseffekt på vit substans
- störst effekt i barndom
- påverkan på myelinisering



Extensive piano practicing has regionally specific effects on white matter development

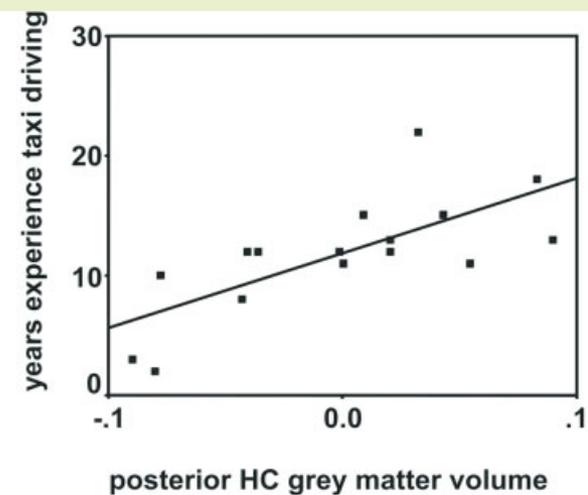
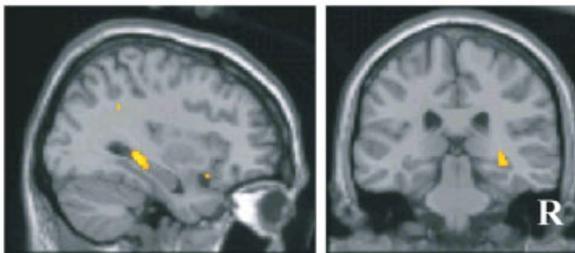
Sara L Bengtsson¹, Zoltán Nagy^{1,2}, Stefan Skare², Lea Forsman¹, Hans Forsberg¹ & Fredrik Ullén¹



HIPPOCAMPUS OF LONDON TAXI DRIVERS



A

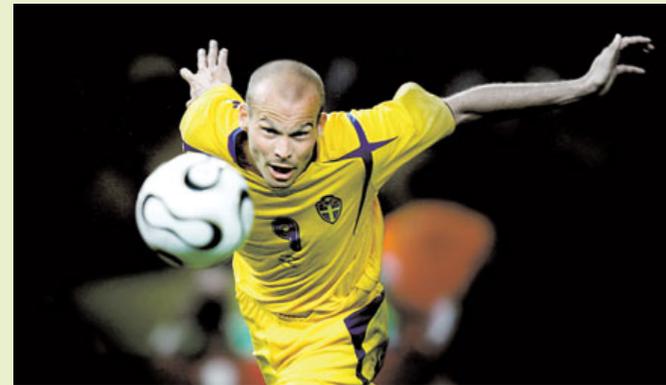


HIPPOCAMPUS 16:1091-1101 (2006)

London Taxi Drivers and Bus Drivers: A Structural MRI and Neuropsychological Analysis

Eleanor A. Maguire,* Katherine Woollett, and Hugo J. Spiers

Plasticitet nödvändigt för hjärnans olika minnessystem

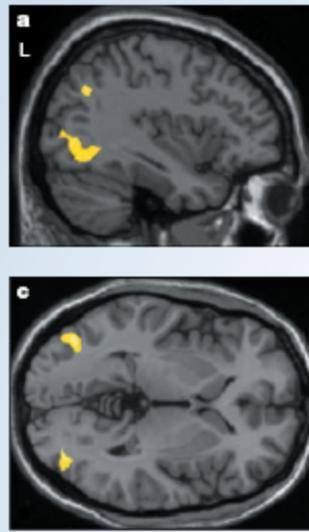


Hjärnplasticitet kopplat till att lära ny motorisk färdighet -- longitudinell studie

Träna att jonglera i 3 månader



påverkar hjärnans *struktur*
(*rörelse-sensitiva områden*)



Draganski et al (2004) *Nature*

och hjärnans *förbindelser*

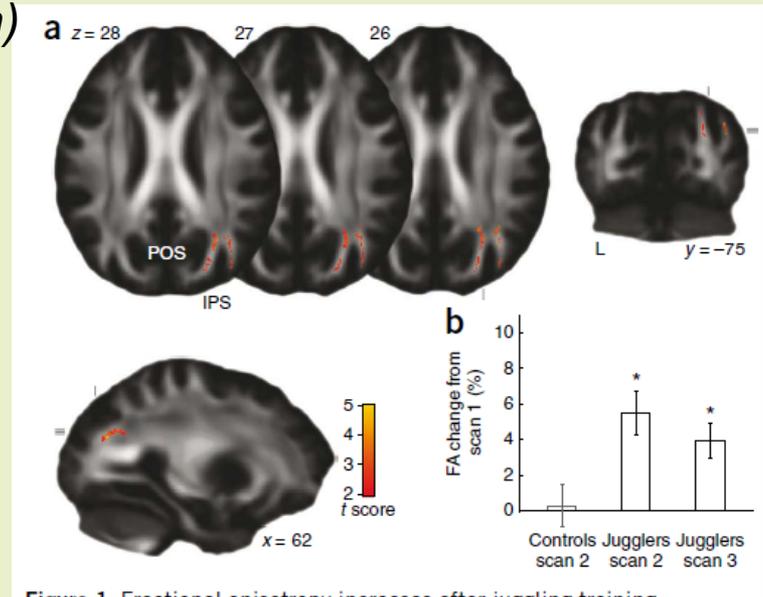
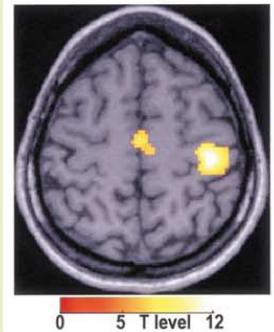


Figure 1. Fractional anisotropy increases after juggling training

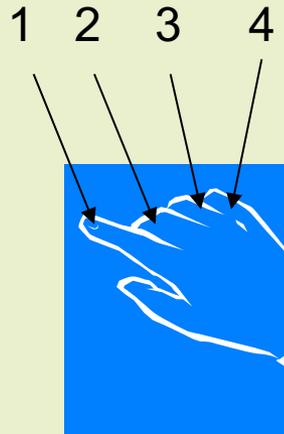
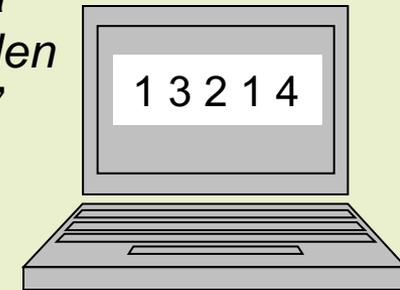
Scholz et al (2009) *Nature Neuroscience*

Motorisk träning => hjärnaktivering

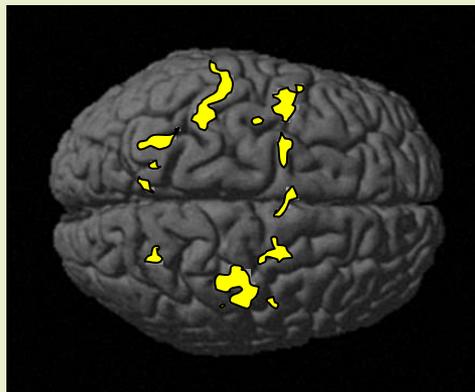
Höger motorkortex aktiveras då *enkla* handrörelser utförs med vänster hand



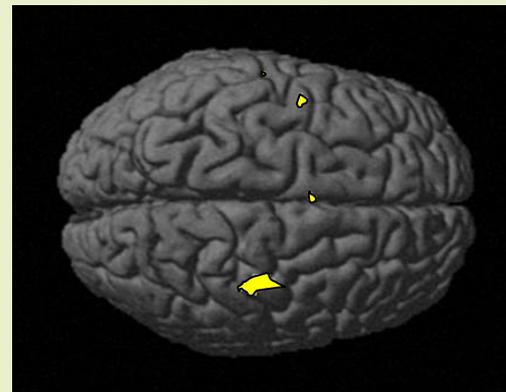
Komplex motorik
”Tryck med rätt finger på **vänster** hand så snabbt du kan enligt den sekvens som visas”



Utan träning



Efter en veckas träning

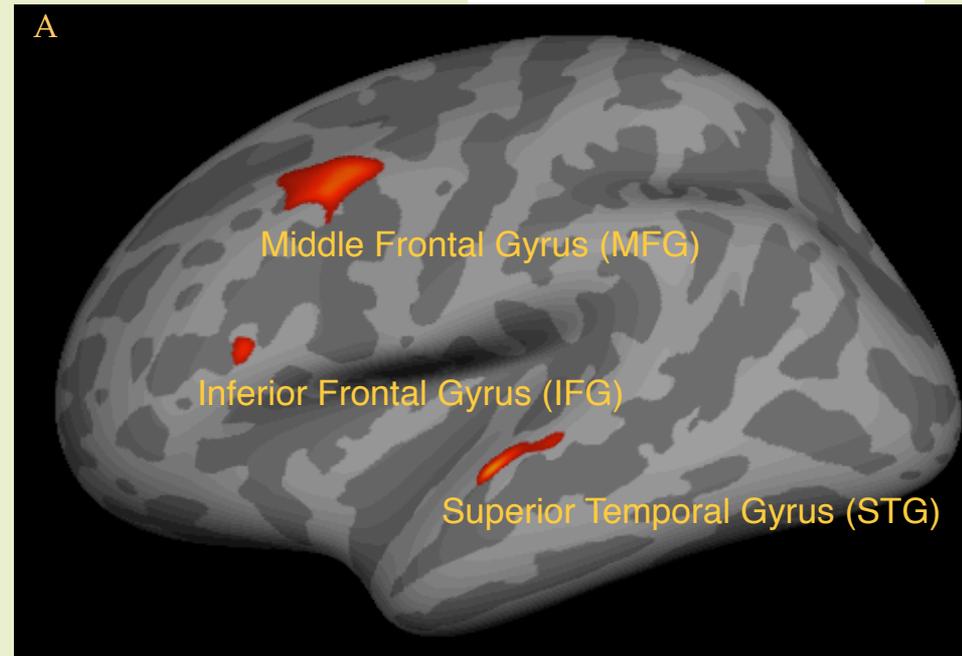


Hjärnplasticitet kopplat till att lära nytt språk



Studera militärtolkare som lär nytt språk på 10 mån (300-500 ord/ vecka)
-- longitudinell studie

Ökad kortikal tjocklek i språkareor i vänster (språkdominant) hemisfär



Growth of language-related brain areas after foreign language learning

Johan Mårtensson ^{a,*}, Johan Eriksson ^b, Nils Christian Bodammer ^c, Magnus Lindgren ^a, Mikael Johansson ^a, Lars Nyberg ^b, Martin Lövdén ^{a,c,d}

NeuroImage 63 (2012) 240–244

Minnestekniker



Först i världen memorera
1000 binära tal på 30 min
(svenskt rekord idag=5040)

Neuron
Article

Mnemonic Training Reshapes Brain Networks to Support Superior Memory

Martin Dresler,^{1,2,4,5,*} William R. Shirer,^{3,4} Boris N. Konrad,^{1,2,4} Nils C.J. Müller,^{2,4} Isabella C. Wagner,² Guillén Fernández,² Michael Czisch,¹ and Michael D. Greicius³

Neural correlates of training-related memory improvement in adulthood and aging

Lars Nyberg^{††}, Johan Sandblom[‡], Sari Jones[§], Anna Stigsdotter Neely^{*}, Karl Magnus Petersson^{††}, Martin Ingvar[‡],
and Lars Bäckman[§]

13728–13733 | PNAS | November 11, 2003 | vol. 100 | no. 23



Deltagare till minnesträningsstudie sökes!

Umeå universitet söker deltagare till en studie där vi undersöker om man kan träna upp sitt minne med hjälp av en minnesstrategi som används av minnesatleter.



Hur?

Om du vill vara med i studien får du först ladda ner en app till din telefon. Därefter utförs hela studien i appen. Du får besvara en kort enkät, och får sedan lära dig en minnesstrategi genom att titta på filmer. Strategin går ut på att visualisera det man ska minnas för sitt inre öga. Med hjälp av denna strategi får du sedan träna på att minnas bilder i ett minnesspel. Vi vill att du tränar flera gånger i veckan, helst en stund varje dag. Emellanåt kommer du att få göra minnestester. Hela studien pågår under tre månader. Efter det får du besvara en enkät igen och sedan avslutas studien.

Var?

Hela studien inklusive tester och enkäter utförs i appen.

När?

Studien pågår nu och anmälan är öppen. Från och med att du laddat ner appen och börjat träna pågår studien i tre månader.

Vem kan vara med?

Du kan vara med i studien så länge du är över 18 år, har ett intresse av att träna ditt minne under tre månader, och har en telefon och tillgång till AppStore eller GooglePlay (PlayStore). Du bör också kunna förstå talad och skriven svenska.

Mer information

Gå in på www.loci.umu.se för att läsa mer om studien och anmäla dig. Du kan också skanna QR-koden nere till höger för att komma direkt till webbsidan.

Frågor?

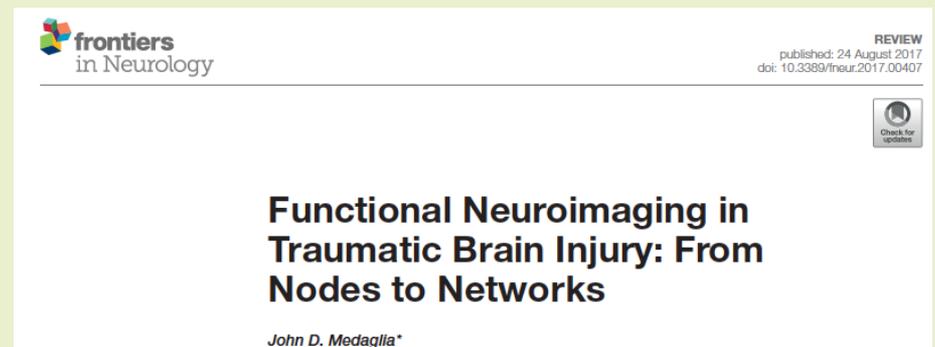
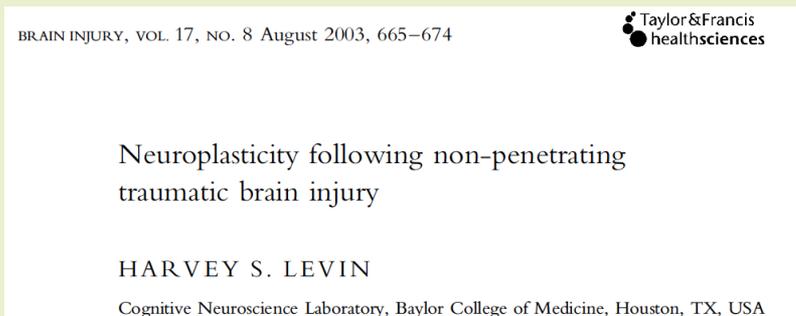
Maila oss på loci@umu.se



Alltså, mycket evidens för plasticitet - erfarenheter ändrar hjärnans struktur och funktionella svar

Forskningsintensivt område - bättre förstå underliggande mekanismer
(e.g., Zatorre et al., 2012, *Nature neuroscience*)

Hjärnavbildning kan bidra till att belysa mekanismer för plasticitet efter **skada**

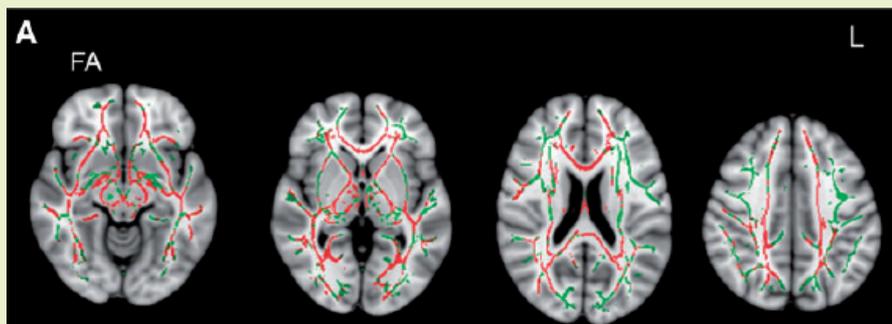


Brain Imaging Behav. 2012 June ; 6(2): 193–207. doi:10.1007/s11682-012-9173-4.

**Functional MRI of mild traumatic brain injury (mTBI): progress
and perspectives from the first decade of studies**

Brenna C. McDonald,

TBI påverkar vitsubstansförbindelser i *stora* delar av hjärnan



Red = TBI < controls

20 Moderat-svår skada; 8 mild

Kinnunen et al, (2011) *Brain*

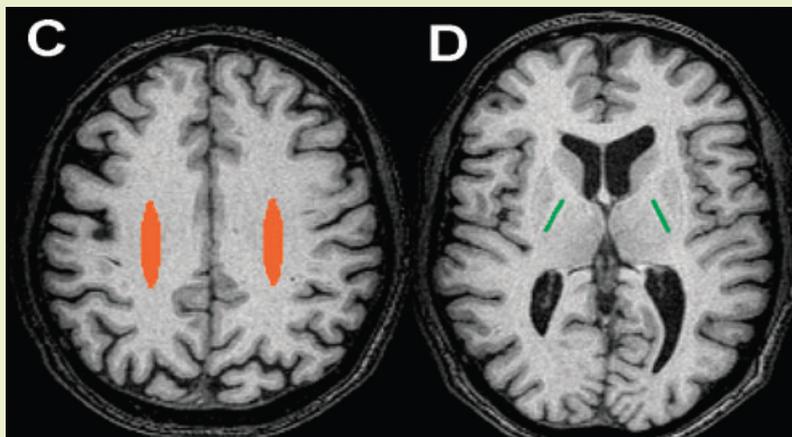
Återhämtning efter TBI korrelerar med vitsubstansförändringar (Sidaros et al, 2008, *Brain*)

Påverkan på vitsubstans efter TBI
12 v post-trauma, svår TBI, N=30



Normalisering av vitsubstans efter 12 mån
N=22; effekt ffa för de med god recovery
(- ingen effekt kontroller)

Centrum
semiovale



*“the observed FA increase over time
may represent axonal regrowth at
late stages following severe TBI”*

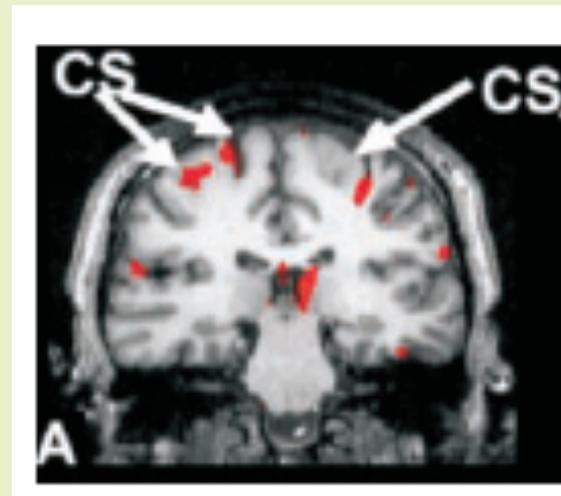
Post. Internal capsule

Hjärnplasticitet ↔ skada

Stroke & funktionella förändringar

Bilateralt aktiveringsmönster då strokepatienter utförde enkla handrörelser (dorsal premotor)

Mönstret liknade det som kontroller uppvisade då de utförde mer komplexa fingerrörelser (jfr., otränat stadium i Nyberg et al., 2006)



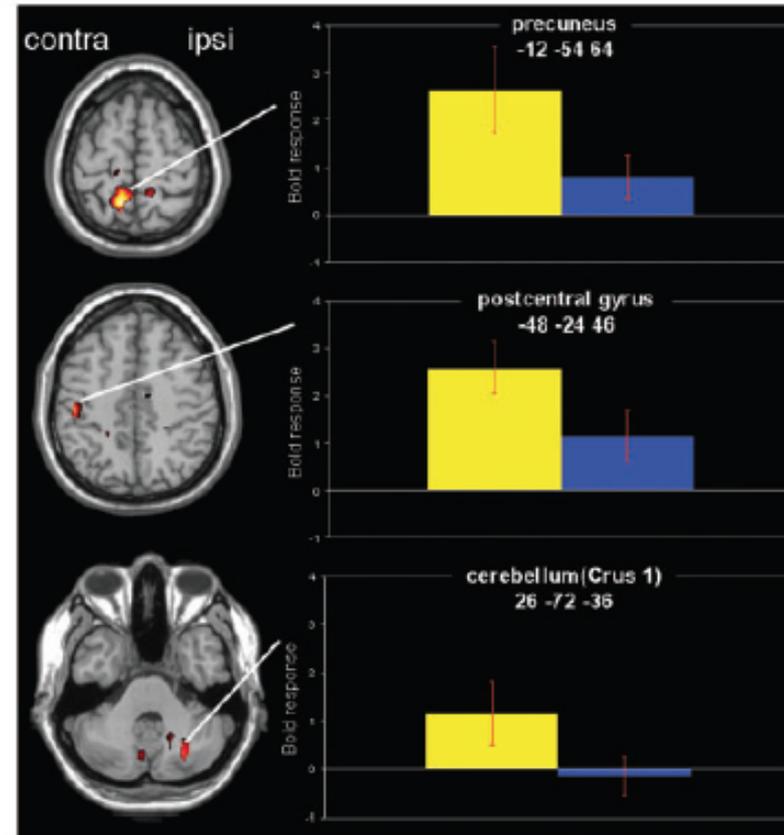
Johansson-Berg et al (2002)

Efter TBI - uppgiften svårare => mer aktivering

- Barn ca 13 år (moderat till svår skada)
- Utförde koordinerade hand-fot rörelser
- Efter skullskada aktiverades **fler** områden
- Gemensamt för TBI-grupp var påverkan på vitsubstansförbindelser (*diffuse axonal injury*)
- Skador => uppgiften krävde mer 'kontroll'
- Liknande fynd i studie av vuxna TBI patienter:
- Extra kortikal aktivering under minnesuppgift förknippades med ökad svårighet

(Turner et al., 2011, *Frontiers Neurosci*)

Brain 2009; 132; 684-694



blue = control group, yellow = TBI group

Är den extra aktiveringen av godo?

Önskvärt att på sikt återfå / normalisera aktiveringsmönstret!

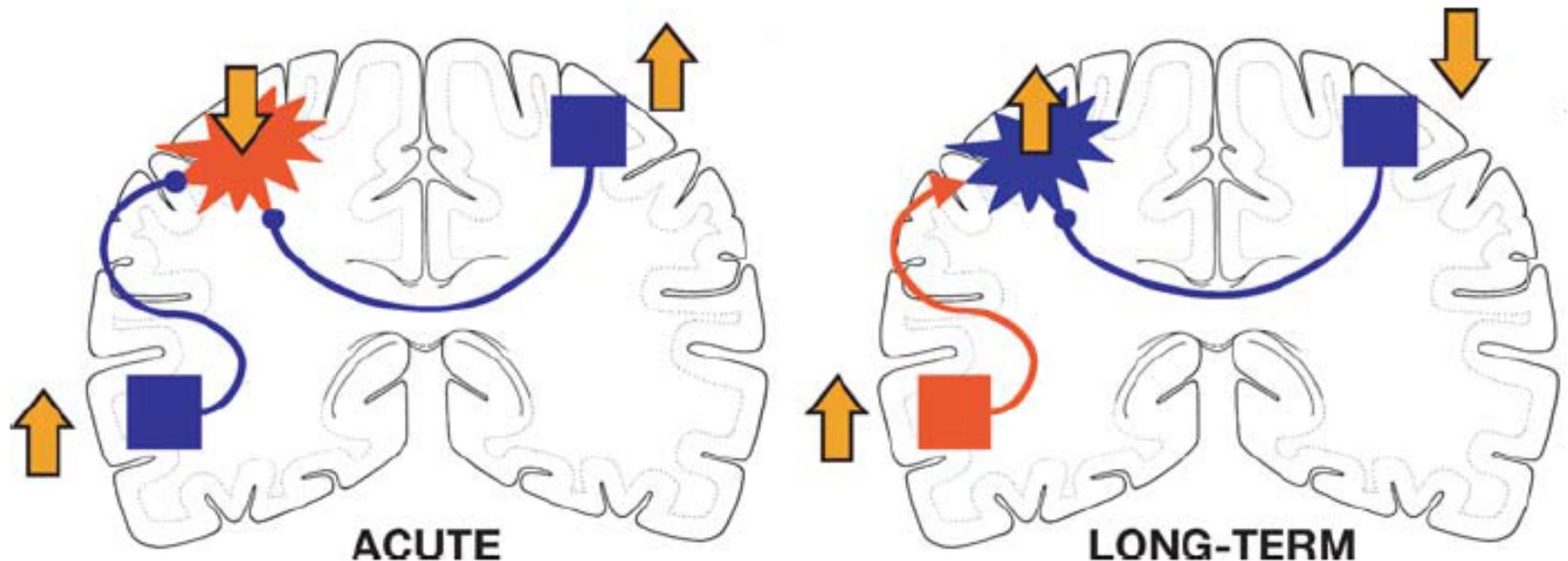


Figure 5

Schematic illustration showing that in the acute phase after a stroke, increased inhibitory input (within or

Pascual-Leone et al, 2006,
The Plastic Human Brain Cortex

activation of brain areas that are not normally recruited in normal subjects may represent a nonadaptive strategy resulting in a poor prognosis.

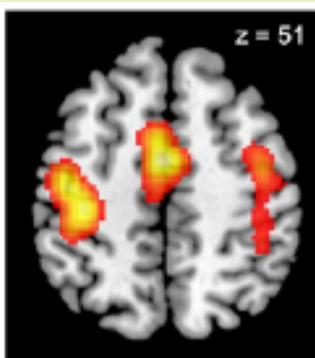


Activation likelihood estimation meta-analysis of motor-related neural activity after stroke

Anne K. Rehme ^a, Simon B. Eickhoff ^{b,c}, Claudia Rottschy ^{c,d,e}, Gereon R. Fink ^{c,f}, Christian Grefkes ^{a,f,*}

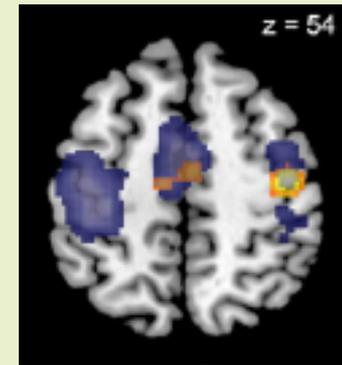
ALE – testar överensstämmelse för olika foci

1. Hjärnregioner involverade i rörelse av finger, hand, handled, armbåge hos patienter (*movements of affected upper limb*) ⇔ 54 experiment, 472 patienter



Bilaterala motoriska cortex & SMA

Patienter > kontroll:
Bilateral SMA och M1 i opåverkad hemisfär

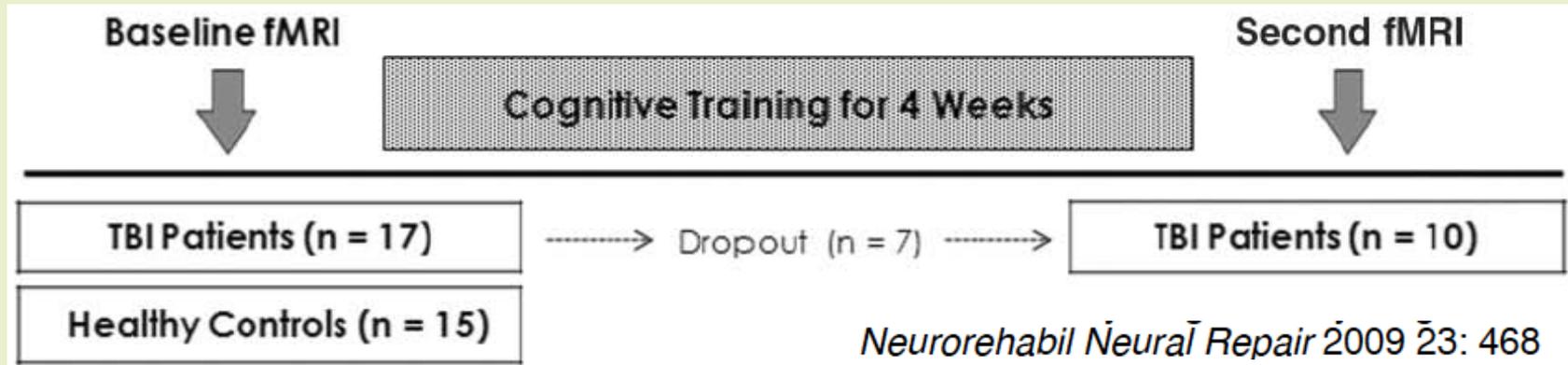


2. Hjärnregioner mer involverade hos patienter än kontroller ⇔ 20 exp, 177 patienter

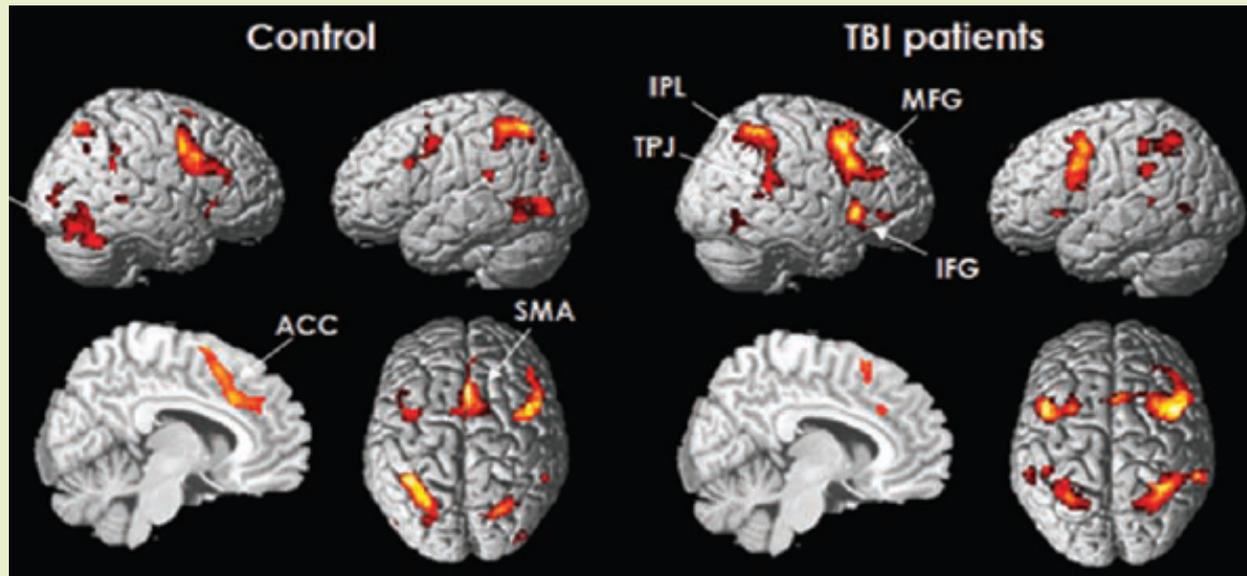
knob decreased. This meta-analysis shows that increased activation in contralesional M1 and bilateral premotor areas is a highly consistent finding after stroke despite high inter-study variance resulting from different fMRI tasks and motor impairment levels. However, a good functional outcome relies on the recruitment of the original functional network rather than on contralesional activity.

Kan normalisering av hjärnstuktur och funktion stimuleras med intervention?

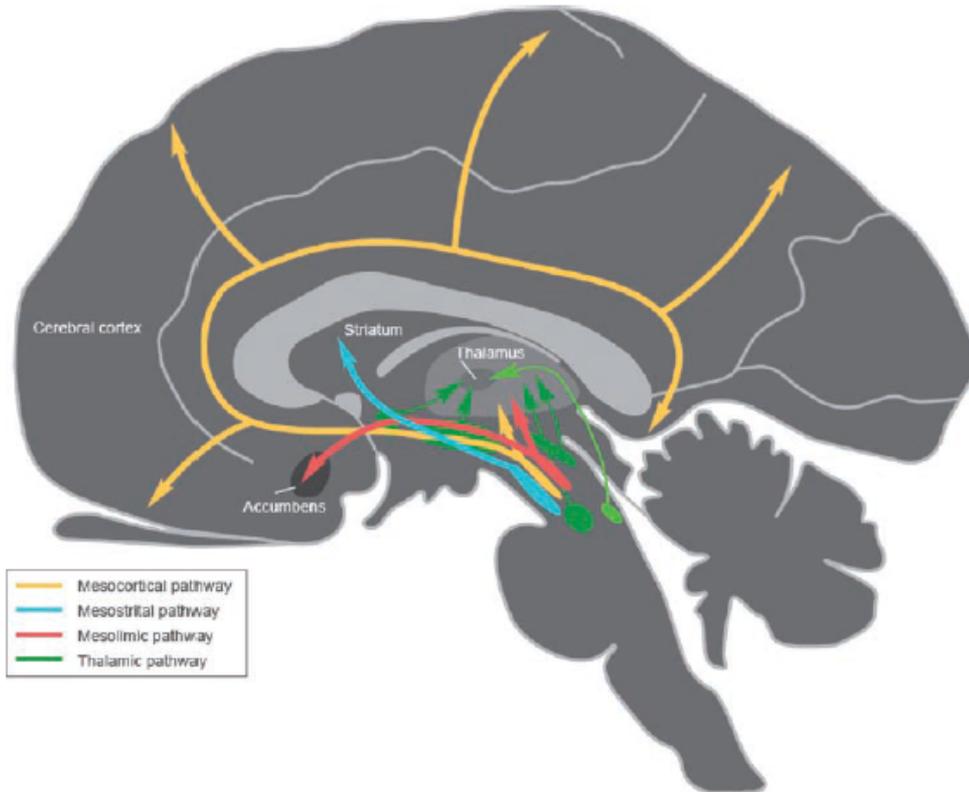
Uppmärksamhetsträning efter skallskada



Träning => ökad ACC-aktivering och förbättrad prestation & minskad frontal aktivitet



Neurotransmission: *Dopamin* – viktigt för mycket!



- Motorik
- Emotion
- Kognition

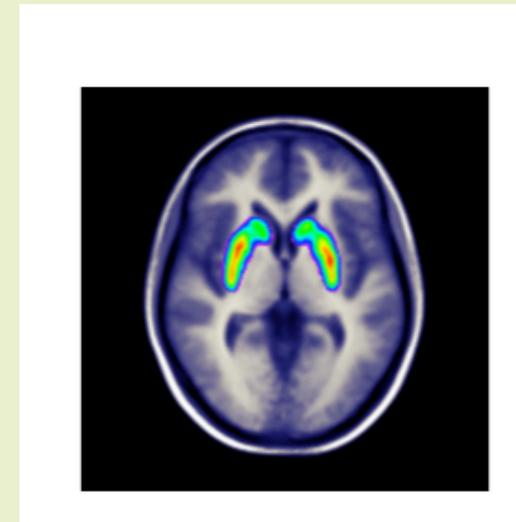
Shu-Chen Li*, Ulman Lindenberger, Lars Nyberg, Hauke R. Heekeren and Lars Bäckman*

Arbetsminnesträning påverkar aktivitet i basala ganglierna & dopaminsystemet

5-veckors träning i att uppdatera arbetsminnet => ökad fMRI-aktivitet i basala ganglierna



- och påverkar **dopamin** (D2) systemet mätt med PET-kamera



Transfer of Learning After Updating Training Mediated by the Striatum

Erika Dahlin,^{1,2*} Anna Stigsdotter Neely,³ Anne Larsson,^{2,4} Lars Bäckman,⁵ Lars Nyberg^{1,2,4}

(Bäckman, Nyberg et al. 2011 *Science*)



The Effects of (-)-OSU6162 on Chronic Fatigue in Patients With Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial

Nils Berginström, MSc; Peter Nordström, PhD; Robert Schuit, BSc; Anna Nordström, PhD

Objective: To examine the effects of the monoaminergic stabilizer (-)-OSU6162 on mental fatigue in patients with traumatic brain injury. **Setting:** Single-center Neurorehabilitation Clinic. **Design:** Randomized, double-blind, placebo-controlled trial. **Participants:** Sixty-four subjects with traumatic brain injury were randomized to treatment ($n = 33$) and placebo ($n = 31$). **Main Measures:** The effects of (-)-OSU6162 at a dose of 15 mg twice a day were evaluated using self-assessment scales and neuropsychological tests measuring mental fatigue. **Results:** No difference between groups was observed on any scale at baseline. At follow-up, both groups showed significant improvement on the Fatigue Severity Scale and the Mental Fatigue Scale (both $P < .01$). Similarly, the performance of both groups increased significantly on many neuropsychological tests. However, no significant between-group difference in changes on these scales was observed before or after adjustment for confounders except for one neuropsychological test favoring the control group. Sensitivity analyses showed significantly greater changes in levels of prolactin and folic acid and heart rate (all $P < .05$) in the treatment group. The mean plasma concentration after 4 weeks of treatment was 0.14 (range, 0.01–0.32) μM , which was lower than expected. **Interpretation:** Treatment with (-)-OSU6162 had no significant effect on mental fatigue in patients with traumatic brain injury compared with placebo. **Key words:** clinical trials, fatigue, mental, randomized, traumatic brain injury

FATIGUE is one of the most common sequelae for patients with persisting symptoms after traumatic brain injury (TBI). The reported prevalence of fatigue in patients with TBI varies widely, with some studies documenting values as high as 75%.¹⁻⁶ Fatigue is treatment of fatigue in patients with TBI is currently available.⁷ After treatment of other possible contributing factors (eg, depression, anxiety, pain, sleep changes), psychoeducation about fatigue with the aim of finding a balance between activity and rest is currently the



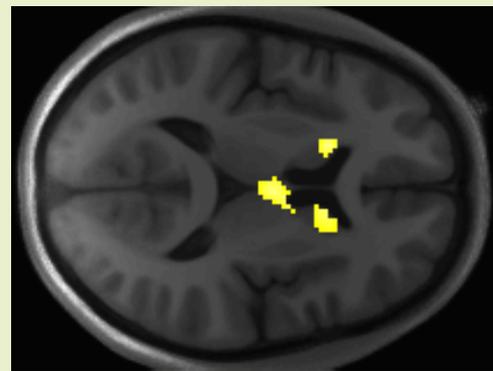
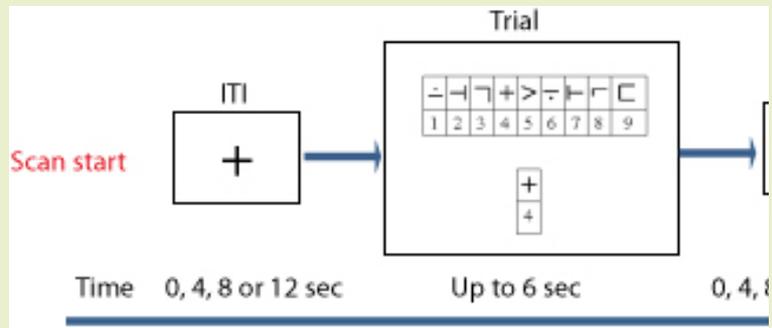
Dr Nils Berginström

Dopamin \Leftrightarrow mental trötthet efter TBI

(Moeller et al., 2012, Transl. Psychiat.; Ishii et al., 2014, Rev. Neurosci.)

Using Functional Magnetic Resonance Imaging to Detect Chronic Fatigue in Patients With Previous Traumatic Brain Injury: Changes Linked to Altered Striato-Thalamic-Cortical Functioning

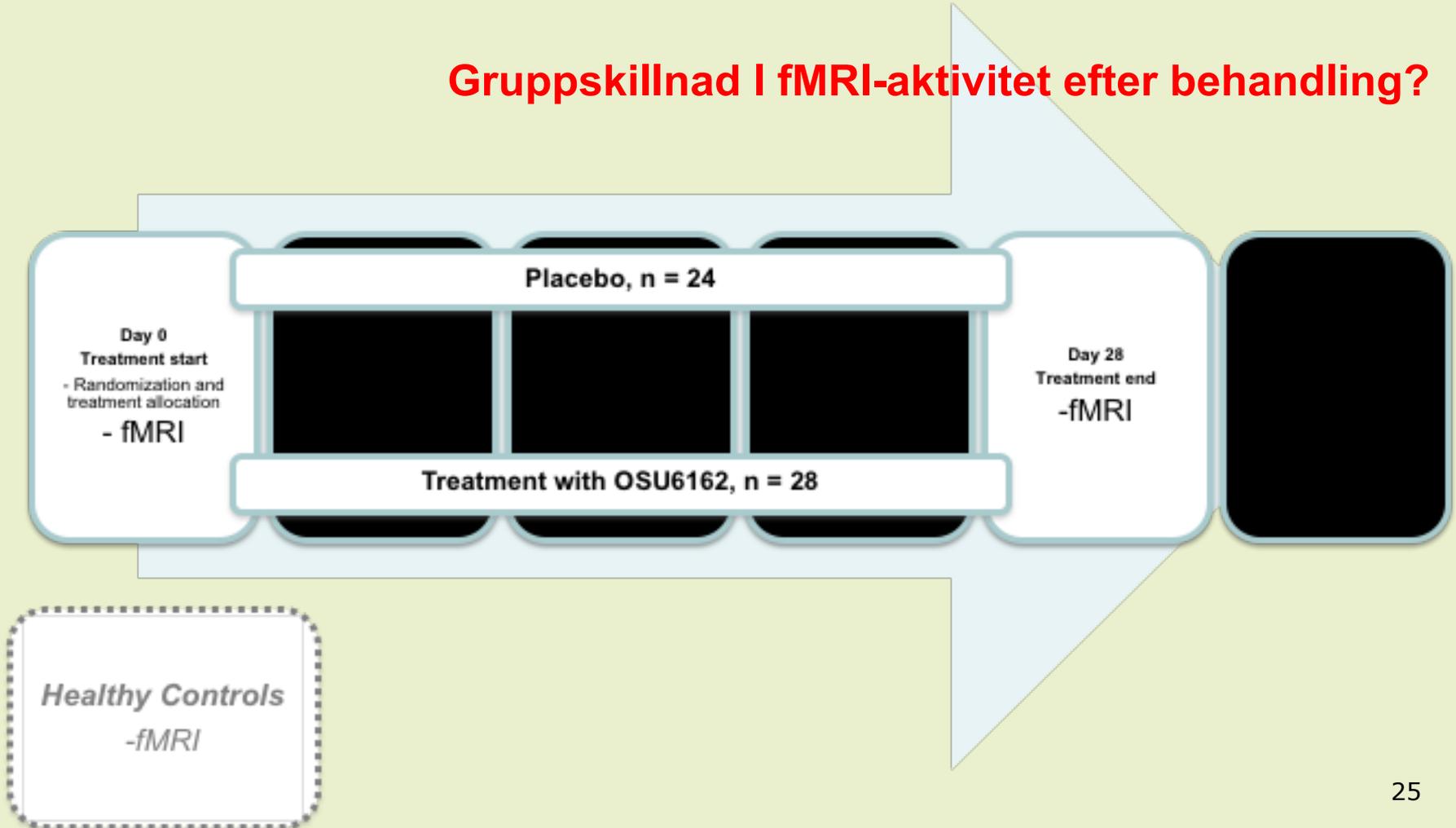
Nils Berginström, MSc; Peter Nordström, PhD; Urban Ekman, PhD; Johan Eriksson, PhD; Micael Andersson, MSc; Lars Nyberg, PhD; Anna Nordström, PhD



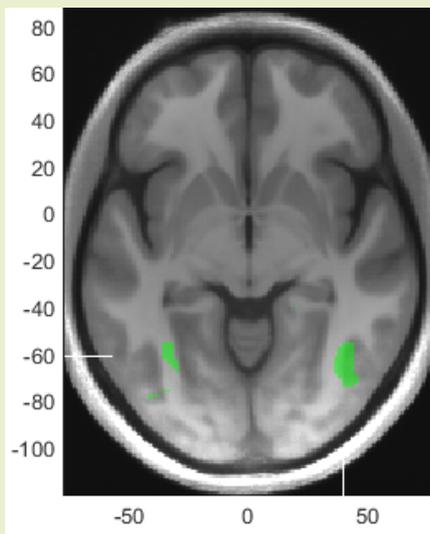
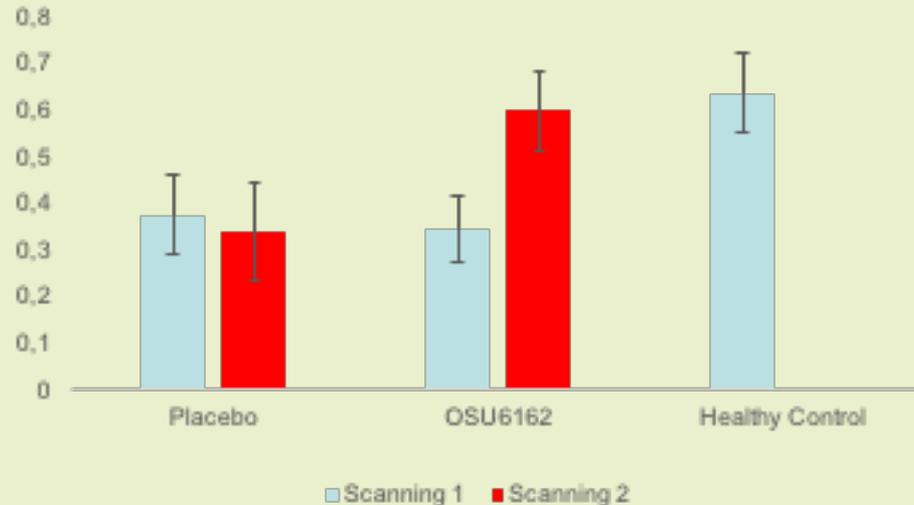
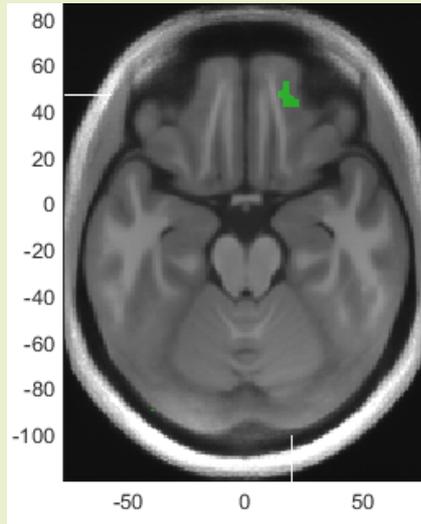
Farmakologisk intervention och fMRI

- Behandlingseffekt av OSU6162 på hjärnaktivitet?

Gruppskillnad i fMRI-aktivitet efter behandling?



Resultaten visar vissa OSU6162 behandlingseffekter (normalisering) – dock ej i basala ganglierna



J Head Trauma Rehabil
Vol. 34, No. 3, pp. 189-198
Copyright © 2018 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

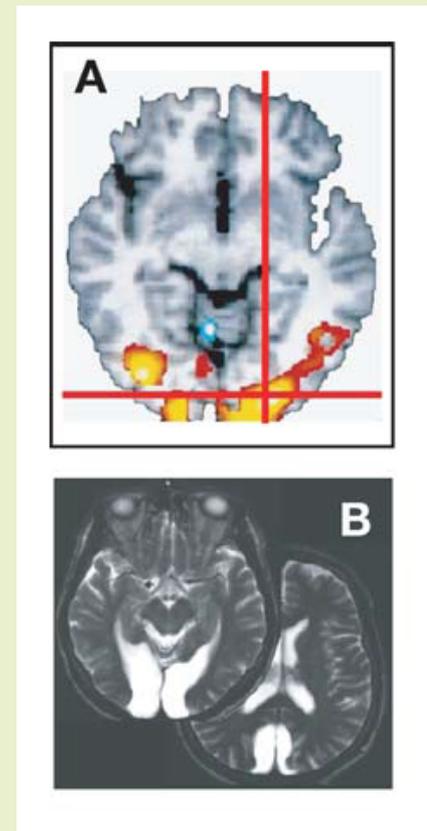
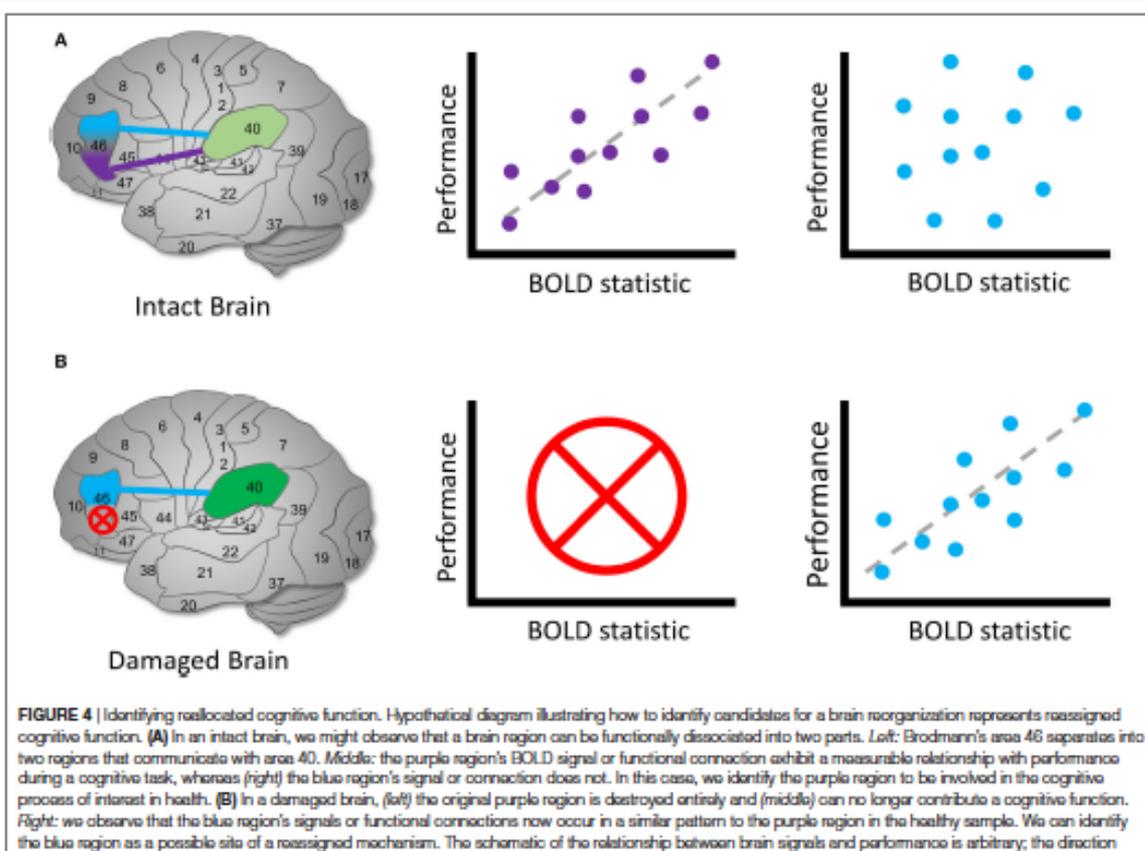
Pharmaco-fMRI in Patients With Traumatic Brain Injury: A Randomized Controlled Trial With the Monoaminergic Stabilizer (–)-OSU6162

*Nils Berginström, MSc; Peter Nordström, PhD; Urban Ekman, PhD; Johan Eriksson, PhD;
Lars Nyberg, PhD; Anna Nordström, PhD*

Funktionell re-organisation

Andra hjärnområden kan stödja funktion

”läsa med fingrarna” - aktiverar syncortex hos tidigt blinda

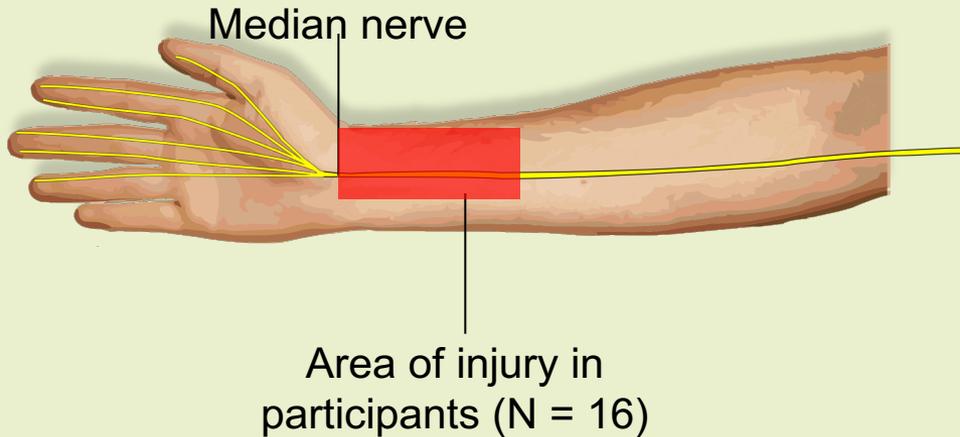


- skada (stroke) i synbarken ger nedsatt Braille-läsning

Hjärnplasticitet ⇔ skada

Perifer skada => strukturella hjärnförändringar

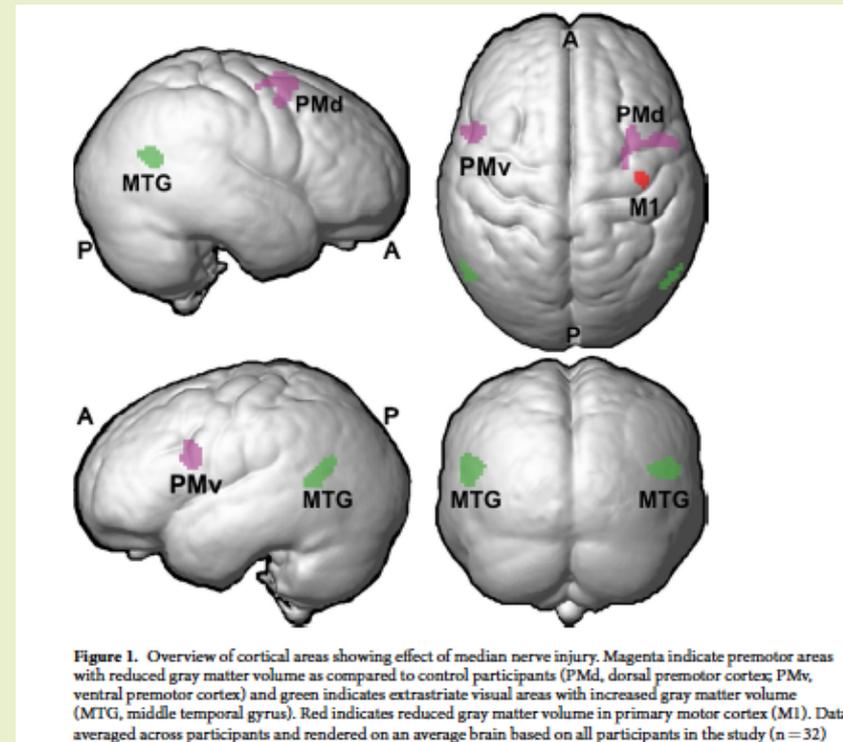
- 2 år efter skada => påverkan på grå substans i motoriska områden = mindre rik motorik & neural aktivitet



- Ökad aktivitet i synområden (rörelseanalys) = större roll av synen under handrörelser

Structural changes in hand related cortical areas after median nerve injury and repair

Per F. Nordmark^{1,2}, Christina Ljungberg² & Roland S. Johansson²



Kompensation i 'utvidgat hjärnnätverk' – en generell plasticitetsmekanism?

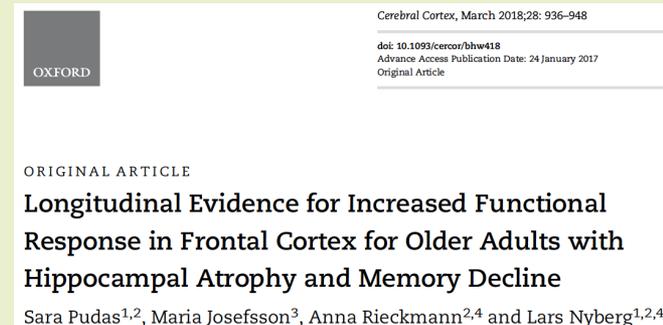
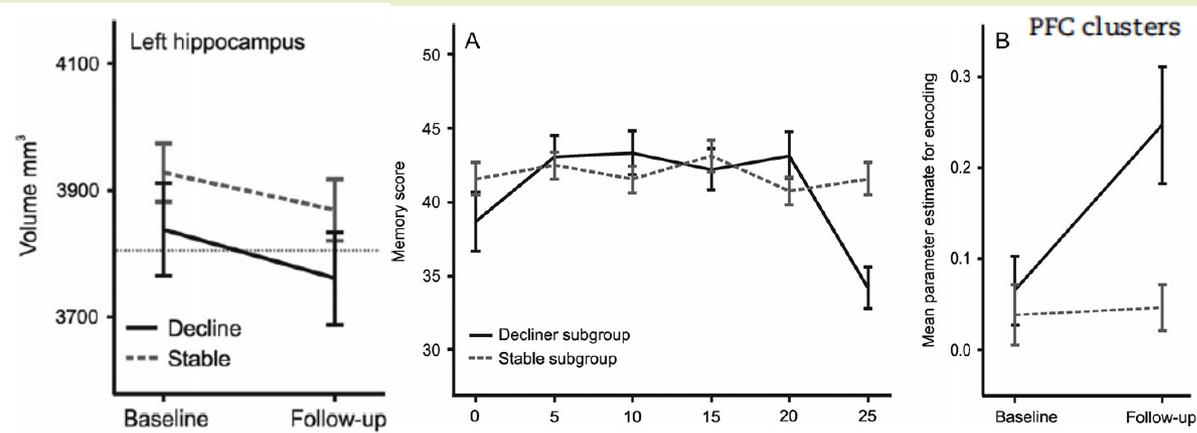
Maintenance, reserve and compensation: the cognitive neuroscience of healthy ageing

Roberto Cabeza, Marilyn Albert, Sylvie Belleville, Fergus I. M. Craik, Audrey Duarte, Cheryl L. Grady, Ulman Lindenberger, Lars Nyberg, Denise C. Park, Patricia A. Reuter-Lorenz, Michael D. Rugg, Jason Steffener and M. Natasha Rajah

NATURE REVIEWS | NEUROSCIENCE

Bästa scenariot = 'bibehålla hjärnan'
(Nyberg et al., 2012, TICS)

Hippocampus-atrofi och begynnande
minnesförsämring => ökad frontal
aktivitet => bidrar till prestation



Uppsummering

- Hjärnan uppvisar stor grad av plasticitet
 - Utveckling, expertis, minne & lärande, skada
- Hjärnavbildningsstudier av TBI
 - Påverkan på vitsubstansförbindelser
 - Förändrat (atypiskt) aktiveringsmönster
- Normalisering av hjärnavbildningssvar relaterat till återhämtning / god prognos
- Extra aktivering (funktionell re-organisation) kan också bidra till funktionalitet
 - Kompensatorisk aktivitet

Tack!



- UFBI-teamet
- Nils Berginström
- VR, KAW, Söderbergs stiftelse