

Hjernens plastisitet og mekanismer for restitusjon og rehabilitering

Per Brodal

Institutt for medisinske basalfag

Universitetet i Oslo

Rehabilitering av pasienter med hodeskader og hjerneslag

21. oktober 2020

Plastisitet

Kolb & Wishaw (1998):

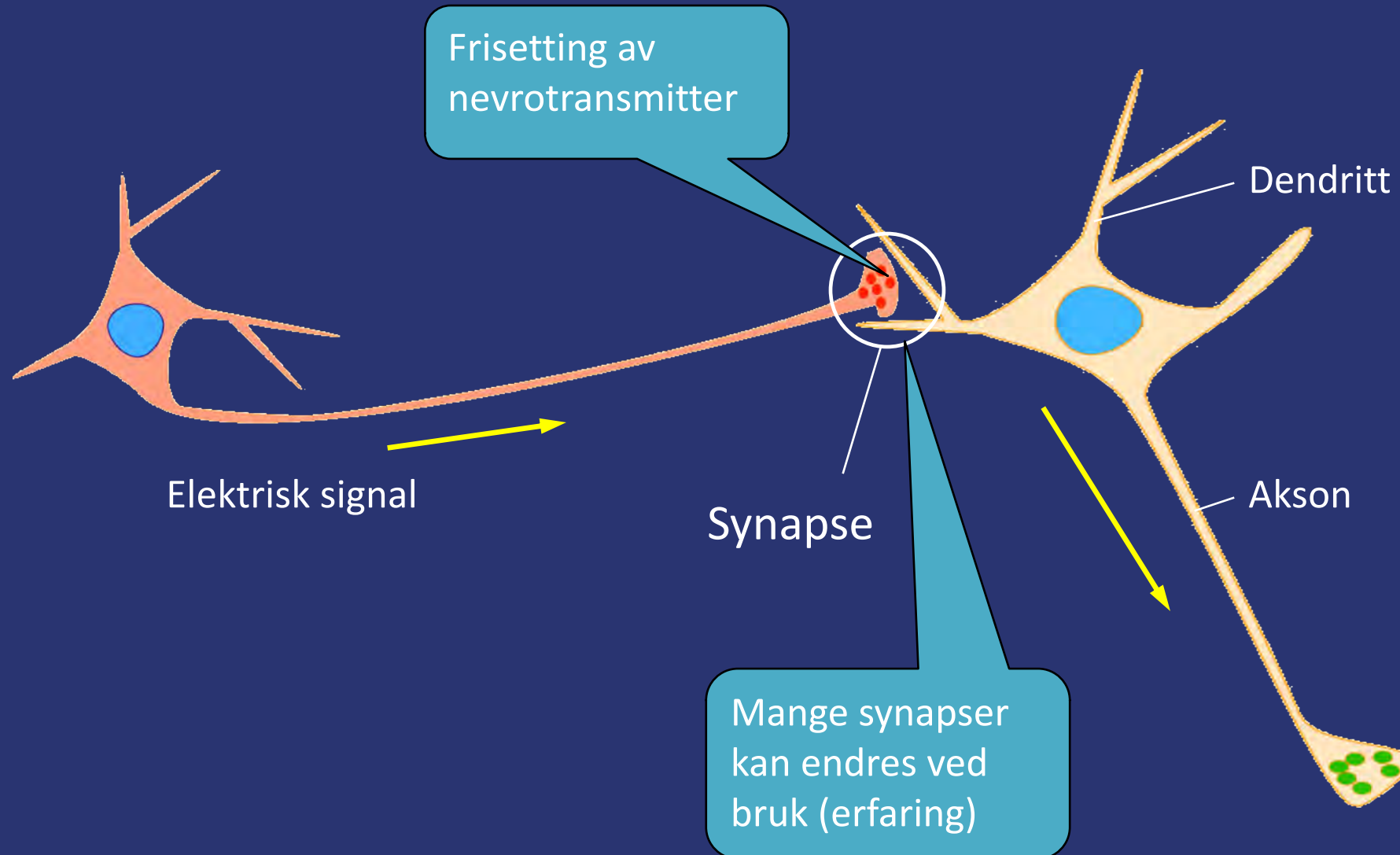
- Begrepet "hjernens plastisitet" brukes om hjernens evne til å endre struktur og funksjon
- *Erfaring* er en avgjørende drivkraft for plastisitet hos dyrearter så ulike som insekter og mennesker

Plastisitet: hva skjer?

- Betydelig omforming på det lokale plan
 - dendritter, synapser, transmittere, reseptorer
- Grunnlag for læring og hukommelse
- Tilstede hele livet
- Grunnlag for restitusjon etter skader
- *Bruksdrevet* og *homøostatisk* plastisitet

Cellulært grunnlag for plastisitet

Nerveceller kommuniserer



Synaptiske endringer ved læring

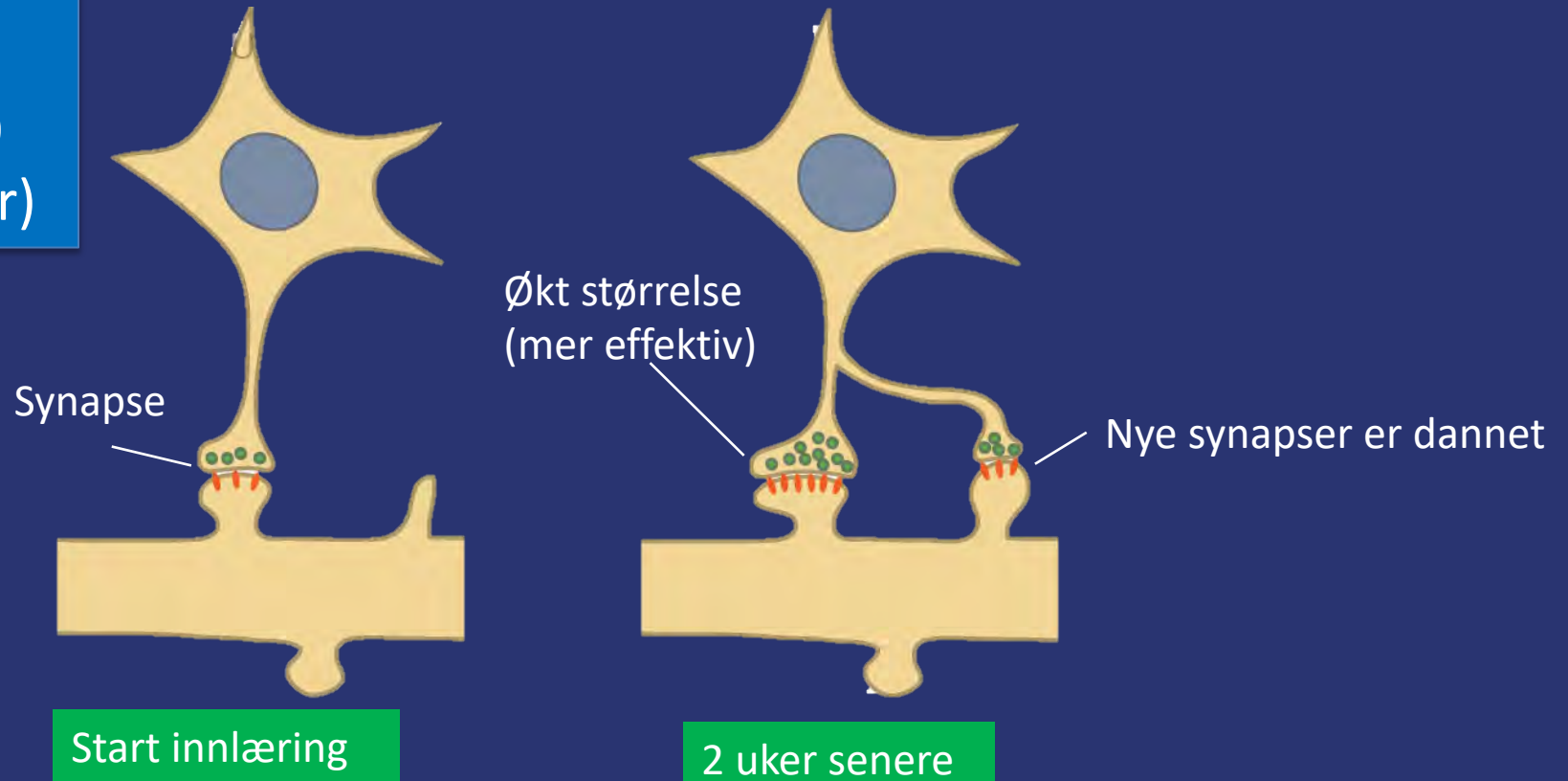
TIDSLINJE (DYREFORSØK)

- Vekst av synapser (1-2 timer)
- Selektiv styrking (12-18 timer)
- Synapseeliminering (1-2 dager)

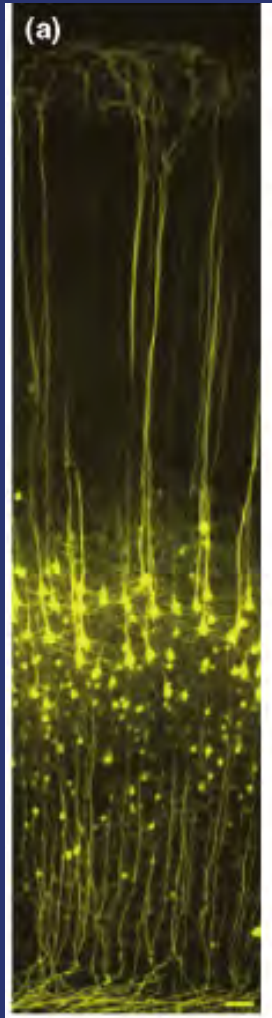
Populasjon av ustabile synapser (2-8 %)

Halveringstid dager til et par måneder

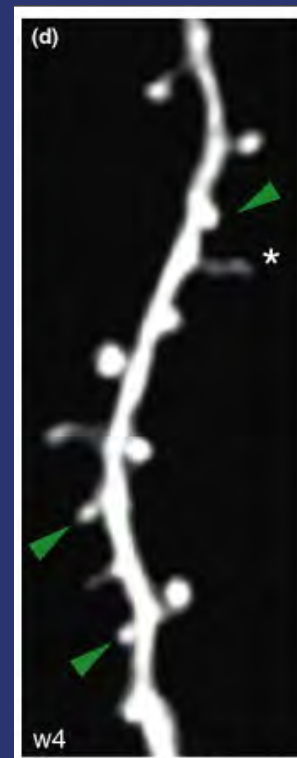
Øker ved beriket miljø



Endring av synapser i løpet av to uker



Dendritter i korteks (mus)



Uke 4



Uke 6

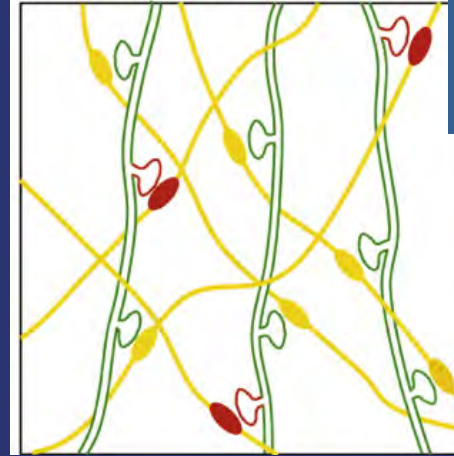
Fu & Zuo: Experience-dependent structural plasticity in the cortex. Trends Neurosci. 34:177-187, 2011.

Endringer av synapser ved motorisk læring

Før læring



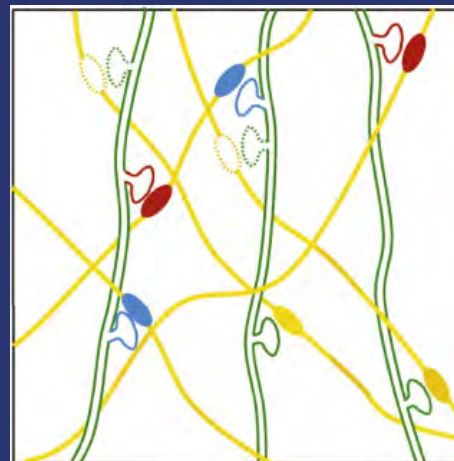
Under innlæring



Konsolidering s-fase



Læring av en ny oppgave



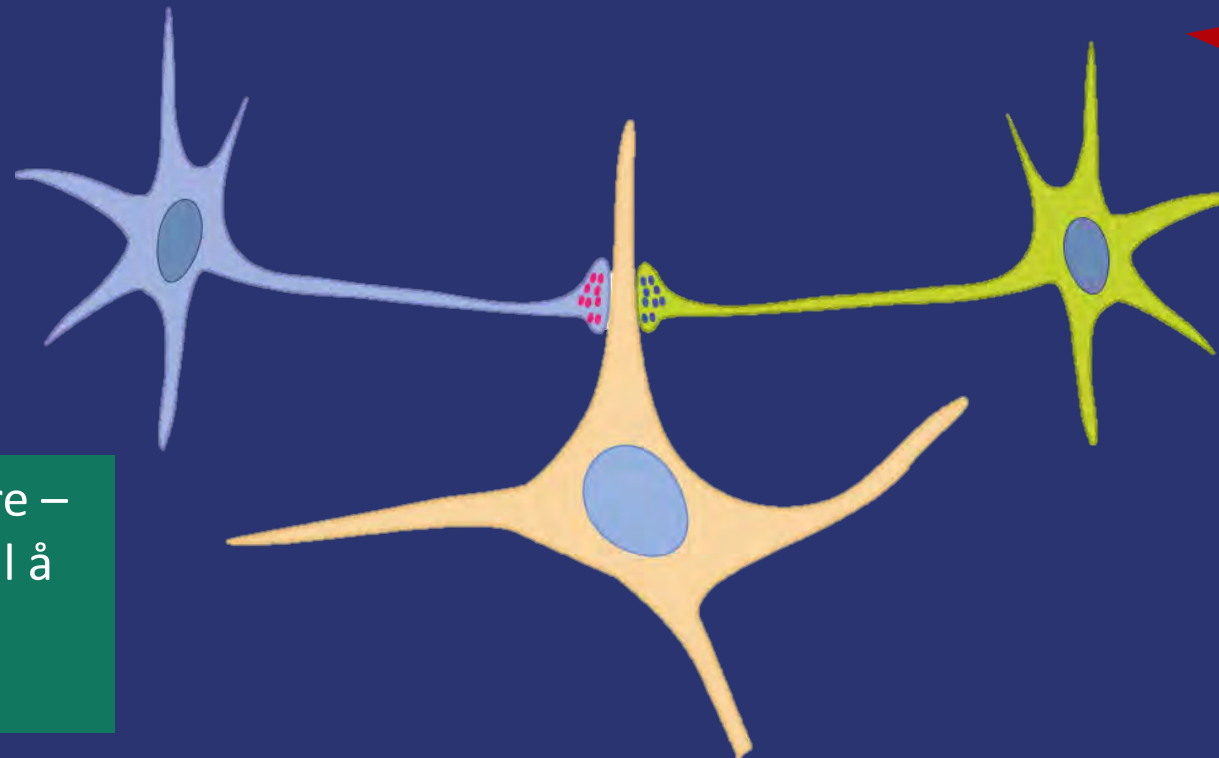
Fu & Zuo 2011

Hva skal til for at nerveceller "lærer"?

Informasjon om hendelse
(hva, hvor, når)
Glutamat, GABA

Informasjon om viktighet
Dopamin, serotonin,
noradrenalin

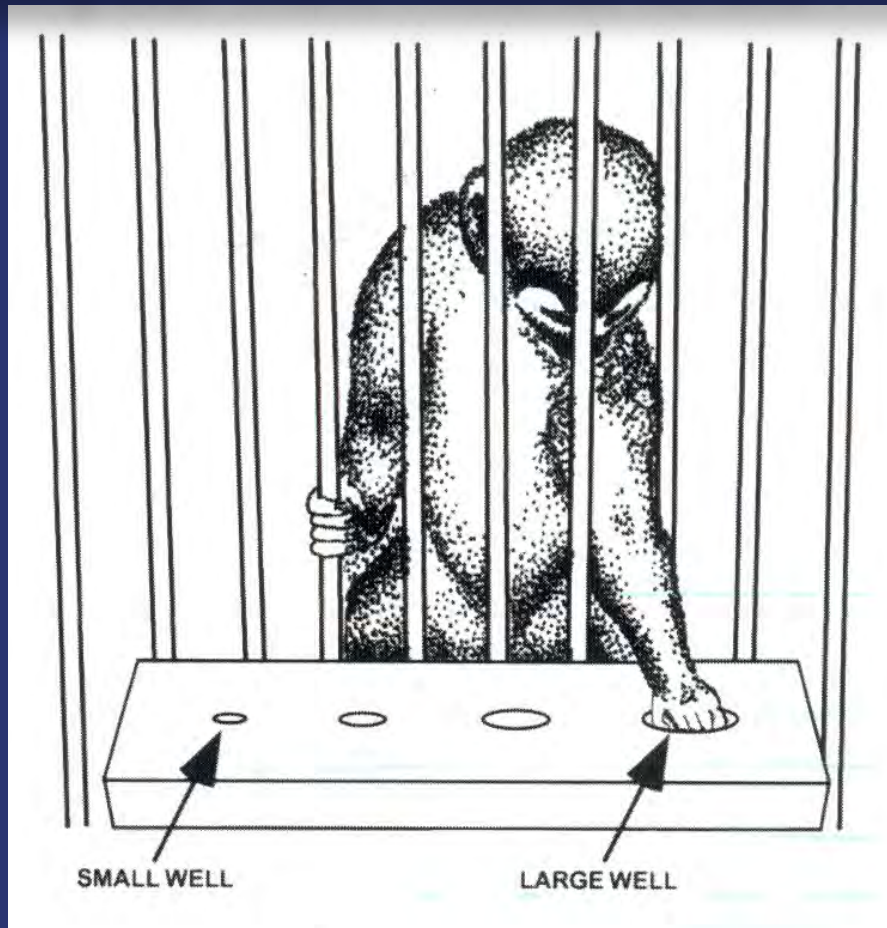
Er dette
viktig for
meg?



Du kan ikke motivere andre –
du kan bare hjelpe dem til å
finne frem til sin egen
motivasjon

Hva skal til for å fremkalle plastiske endringer?

Trening etter infarkt i motorisk korteks

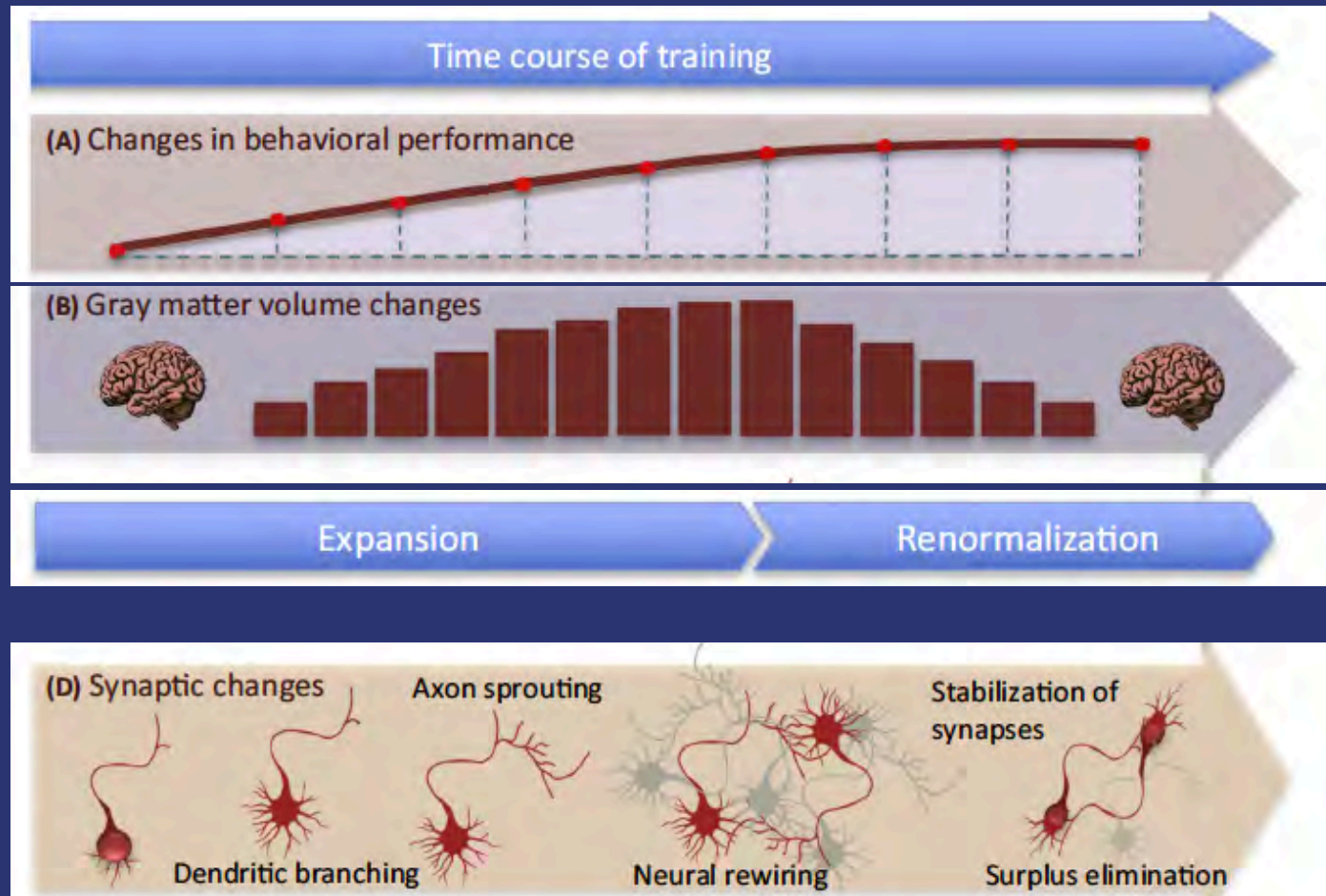


Sentrale plastiske endringer
parallelt med bedret funksjon

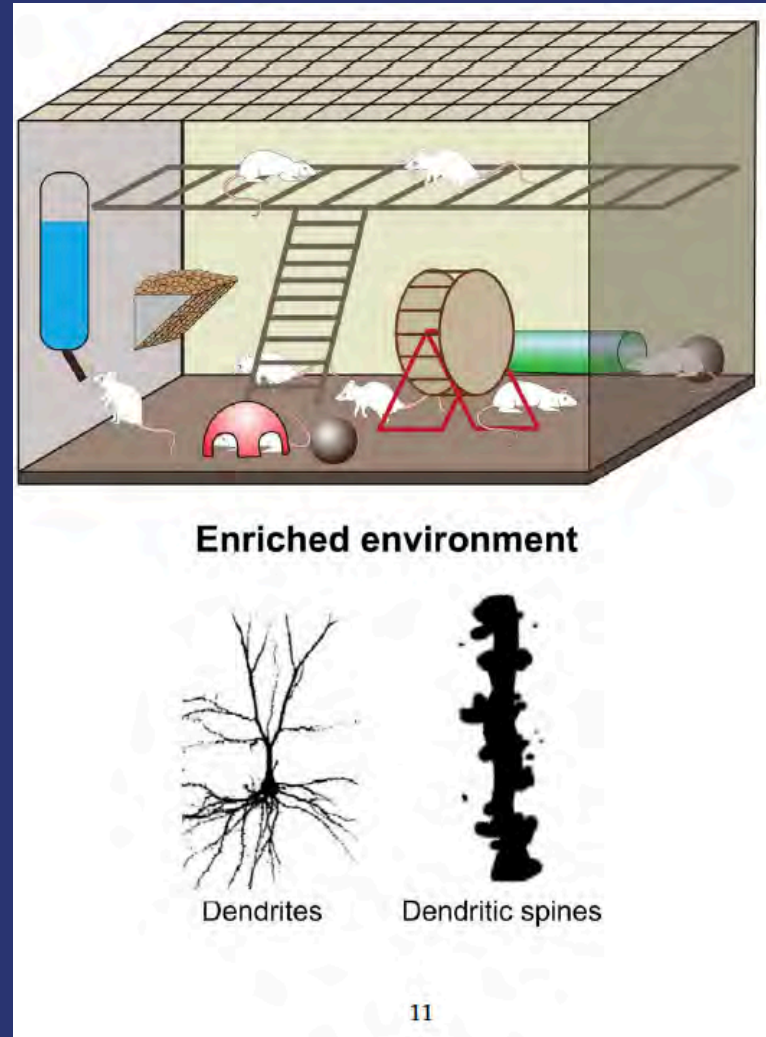
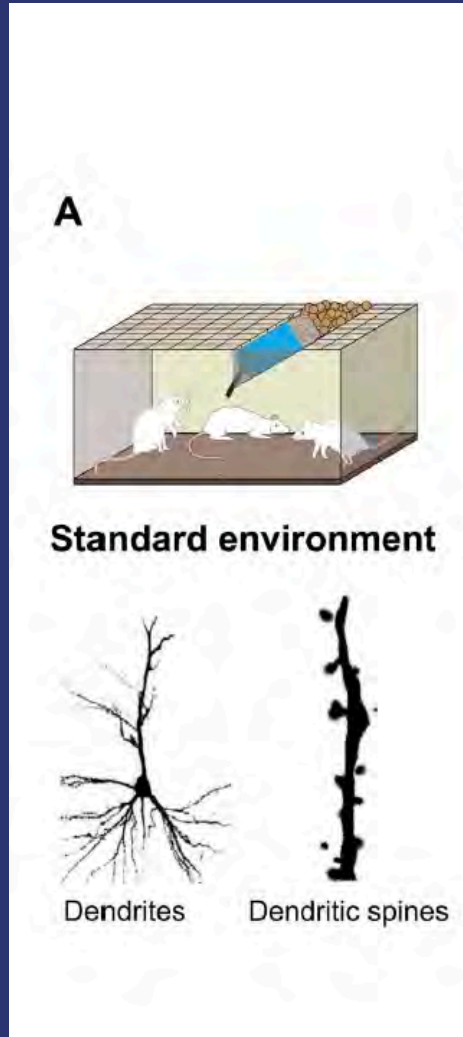
- Oppgaveorientert
- Oppmerksomhetskrevende
- Givende – dvs. oppnåelse av ønskede mål
- Mange repetisjoner (men behov for variasjon!)

Endringer i løpet av en innlæringsperiode

Wenger et al. Trends
Cogn. Sci. 2017



"Beriket" miljø



Hva er et beriket miljø i en rehabiliteringssammenheng?

Eller: Hva kjennetegner et godt læringsmiljø?

Forutsetninger for hensiktsmessige synaptiske endringer..

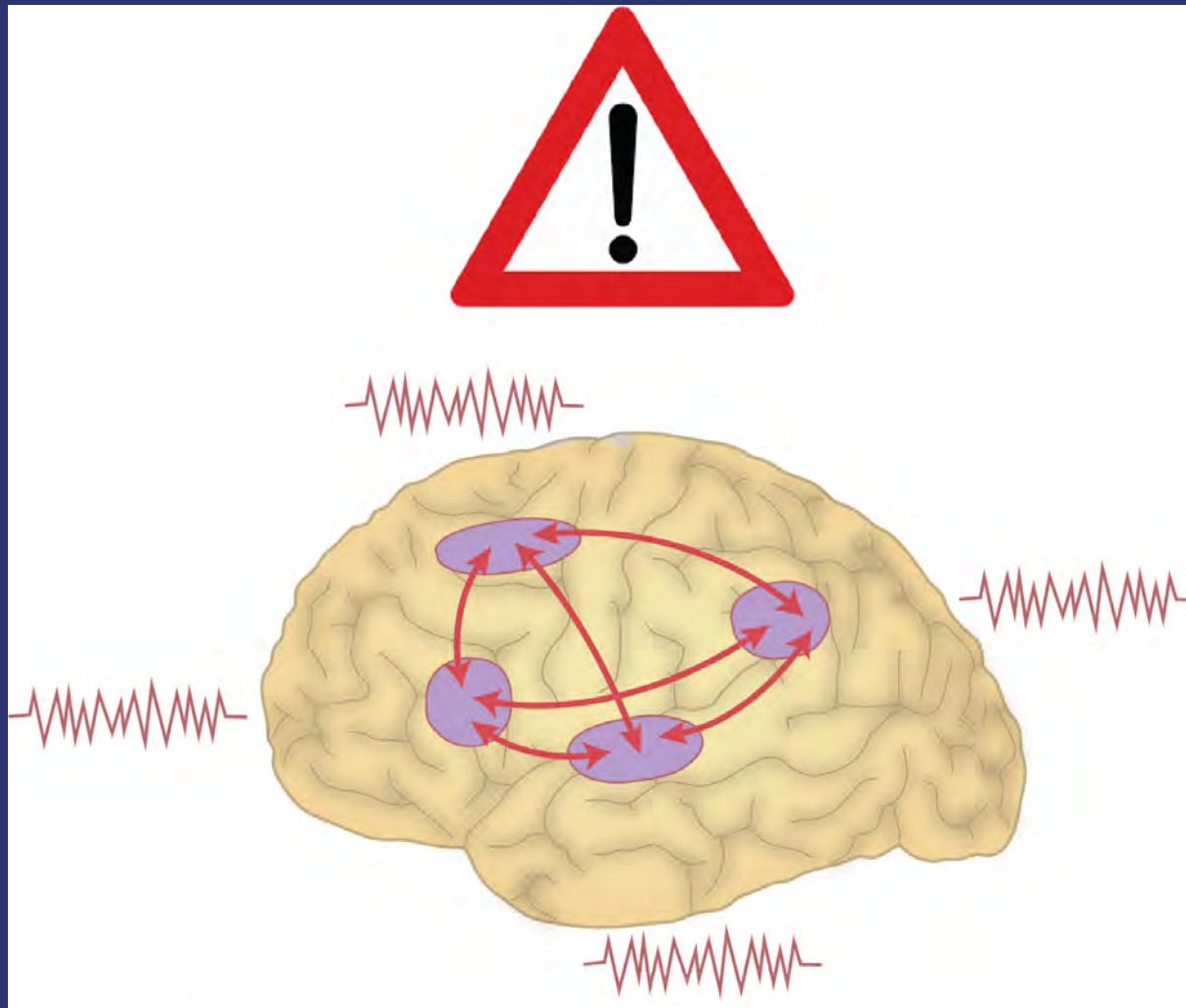
Castrén, E.: Nature Rev Neurosci March 2005

- Det avgjørende ved aktivitetsavhengig plastisitet er..
- seleksjon og stabilisering av de synapsene som formidler nyttige signaler...
- samtidig med selektiv selektiv eliminering av dem som bare formidler tilfeldig støy.

Hva er "nyttige signaler" ?

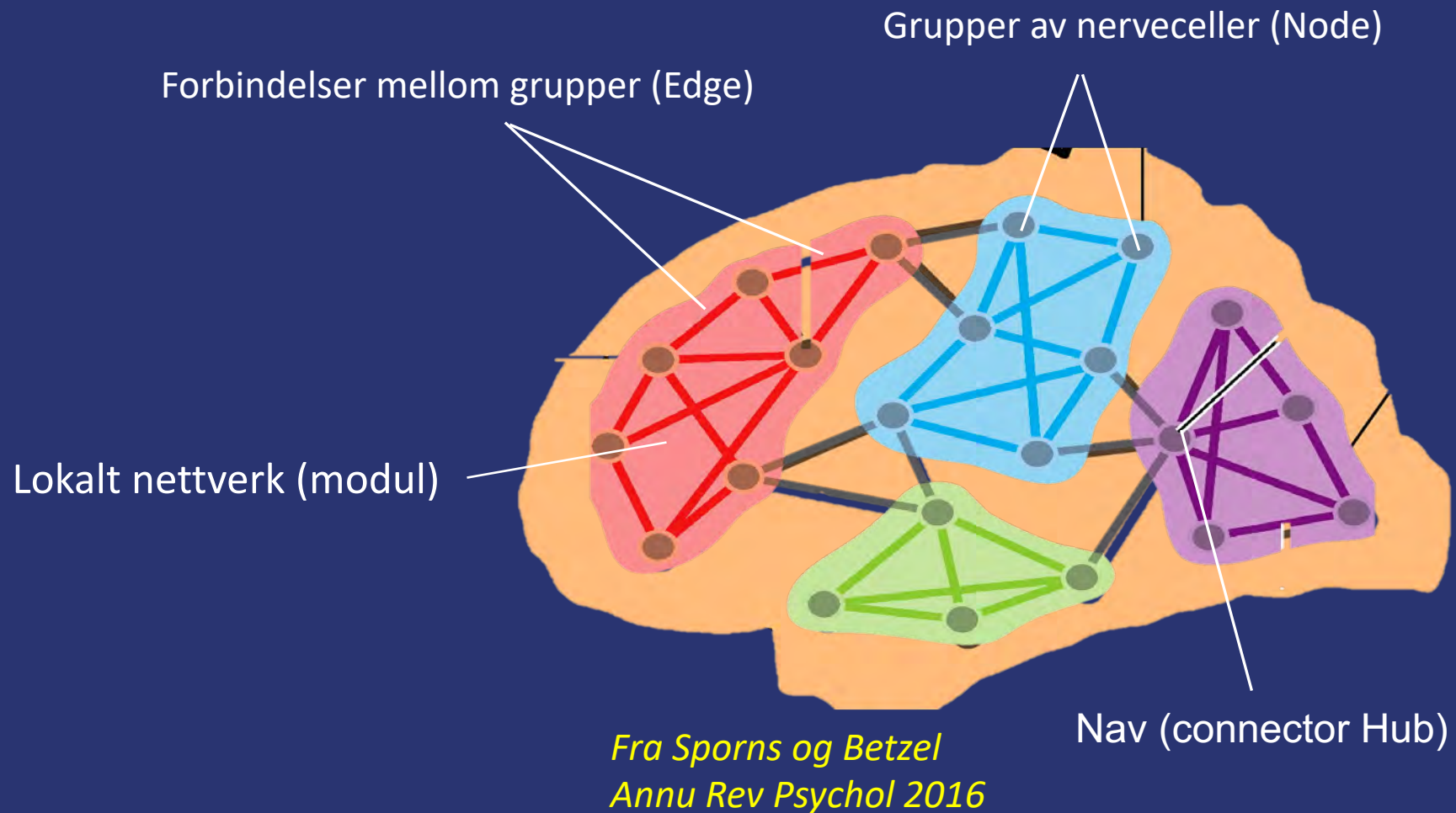
Hjernens lærende nettverk

Hjernenettverk: biologisk grunnlag for tanker, følelser og handlinger



Synkroniserte elektriske
svingninger i nettverket

Nettverk i hjernebarken



OBS! Tilsynelatende stabile strukturer, men er i virkeligheten i stadig skiftning med flytende overganger

Skade på nav (hubs) gir vesentlig større nettverksforstyrrelse enn skader andre steder (*Aerts et al. Brain 2016; 139*)

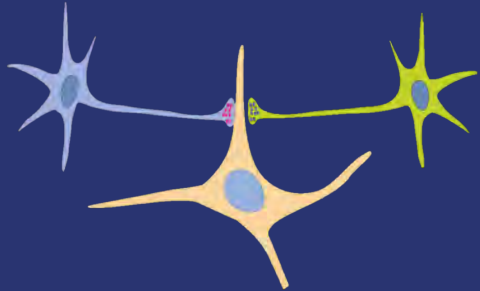
Tre grunnleggende (core) nettverk

Handlingsnettverk –

«Central Executive Network; executive functions» *Når du må konsentrere deg..*

Spesifikk informasjon
Glutamat og GABA

Informasjon om viktighet
(what's in it for me?)
Dopamin (og andre)



Viktighetsnettverk –

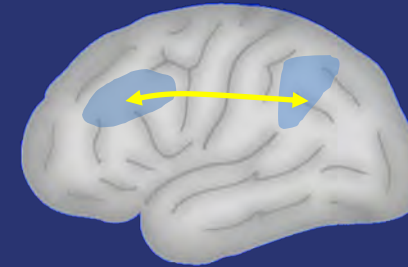
«Salience network» *What's in it for me?*

Introspeksjonsnettverk –

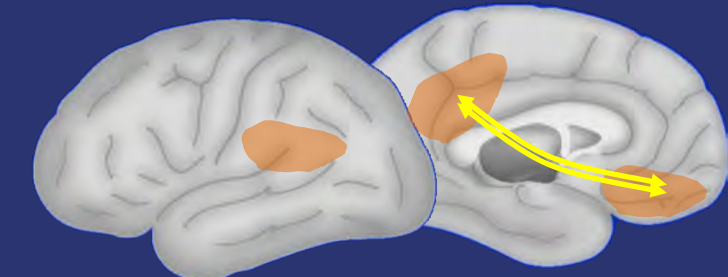
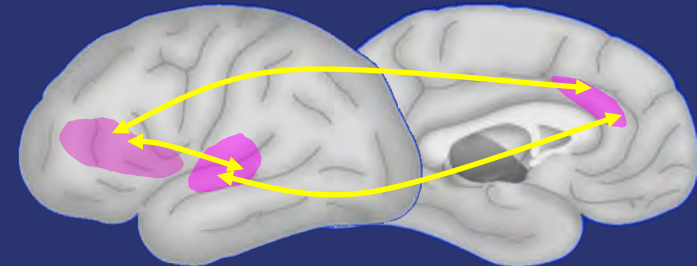
«Default mode network; resting state network..»

Aktivt i våken rolig tilstand

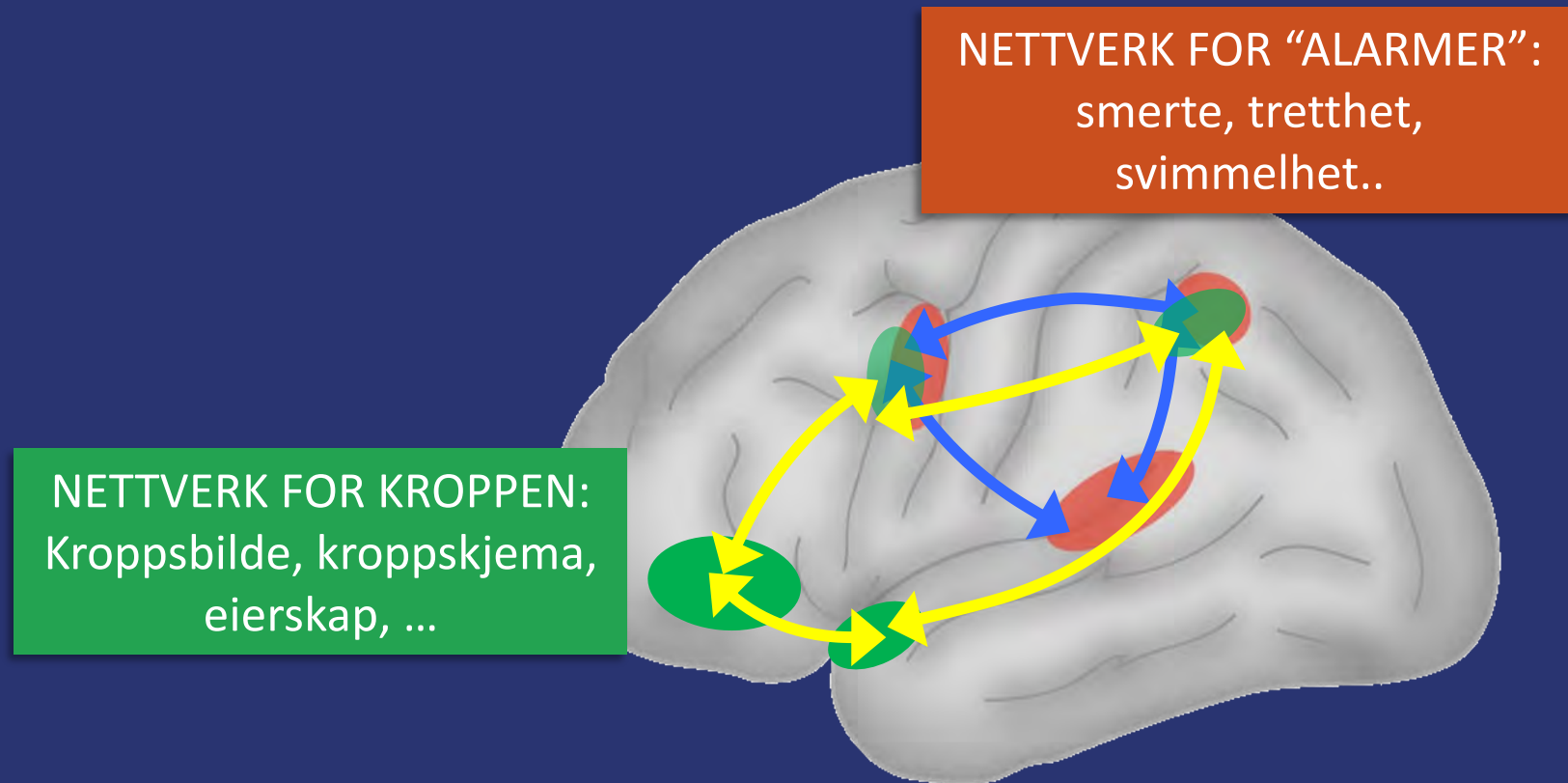
Thinking about what is not going on around us



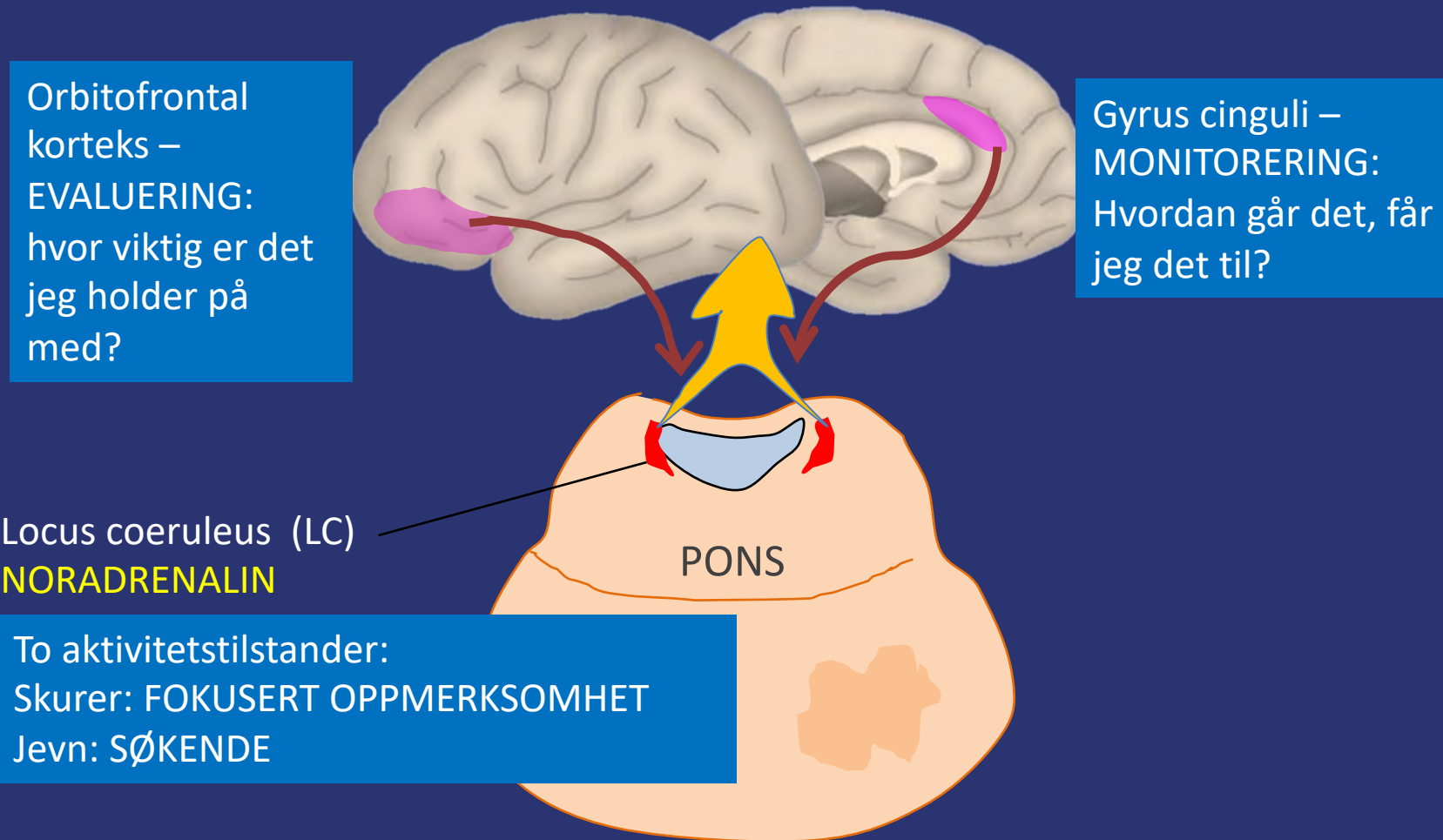
Emosjoner
aktiverer deler av
alle de tre
hovednettverkene



En nevrongruppe(node) inngår i flere nettverk



Skifte mellom oppmerksomhetstilstander



Hva skjer etter en skade?

Hva skjer i en skadet hjerne?

- Nydannelse av nerveceller?
 - Det dannes faktisk nye nerveceller enkelte steder, men...
- Knoppskyting (sprouting) fra gjenværende nevroner
- Oppgaver løses på andre måter
- Andre deler tar over og utfører tapt funksjon

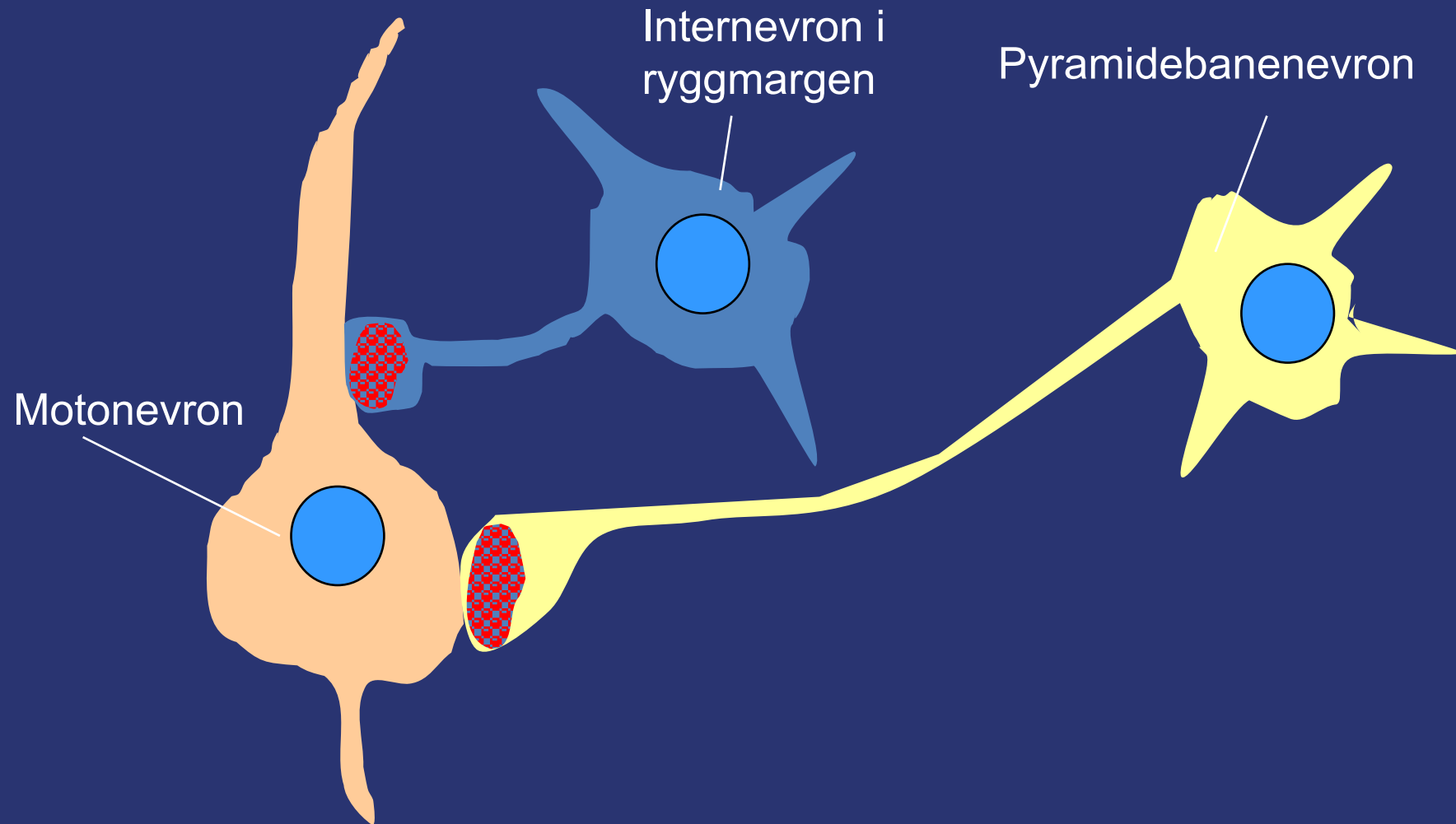
Umiddelbart etter skaden

- Endring av aktivitet i områder rundt, eks. kjøling av motorisk korteks
 - Tilsvarende ved bruk av transkranial magnetstimulering
- Fjerneffekter

Etterligner restitusjon den normale utviklingen?

- Gjenopptreden av cellulære og molekylære markører
- Korrelasjon mellom atferdsmessig bedring og størrelsen på cellulære endringer
- "Kritisk periode" en tid etter skaden?
- Konsekvenser for terapeutisk tilnærming?

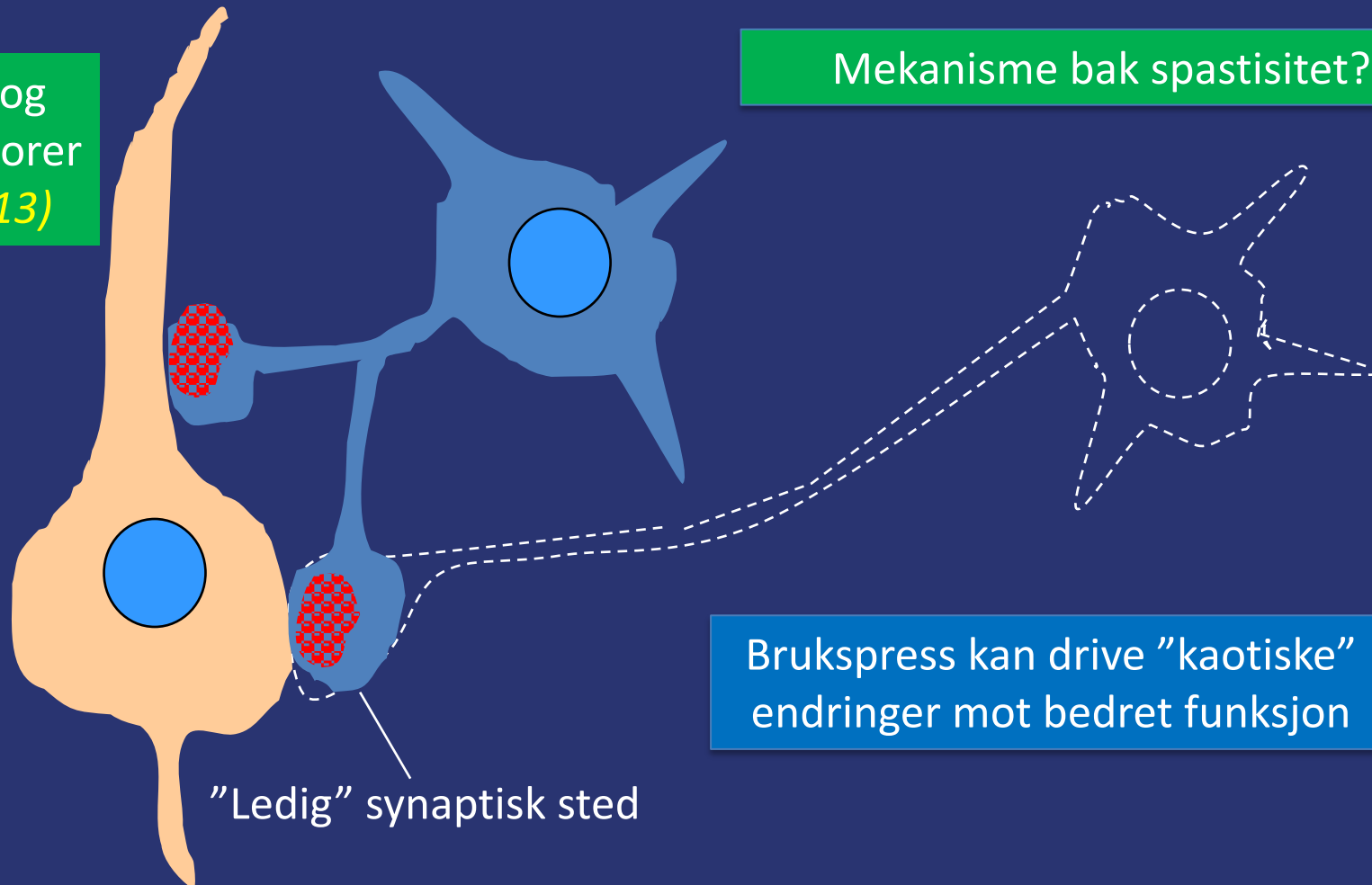
Knoppskyting (sprouting) etter skade. Homøostatisk plastisitet



Knoppskyting (sprouting) etter skade. Homøostatisk plastisitet

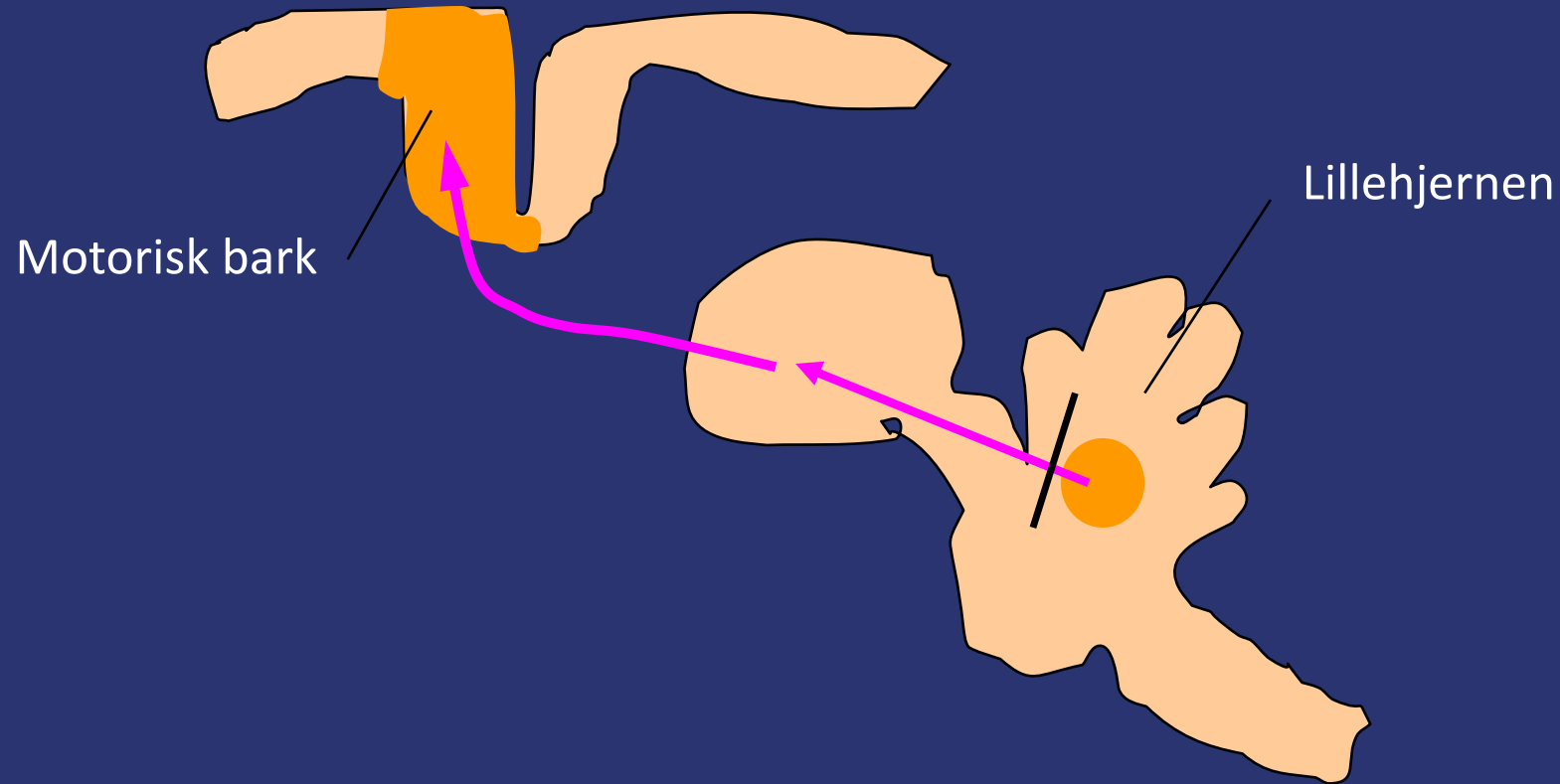
Kompensatorisk opp- og nedregulering av reseptorer
(*Beauparlant et al. 2013*)

Mekanisme bak spastisitet?

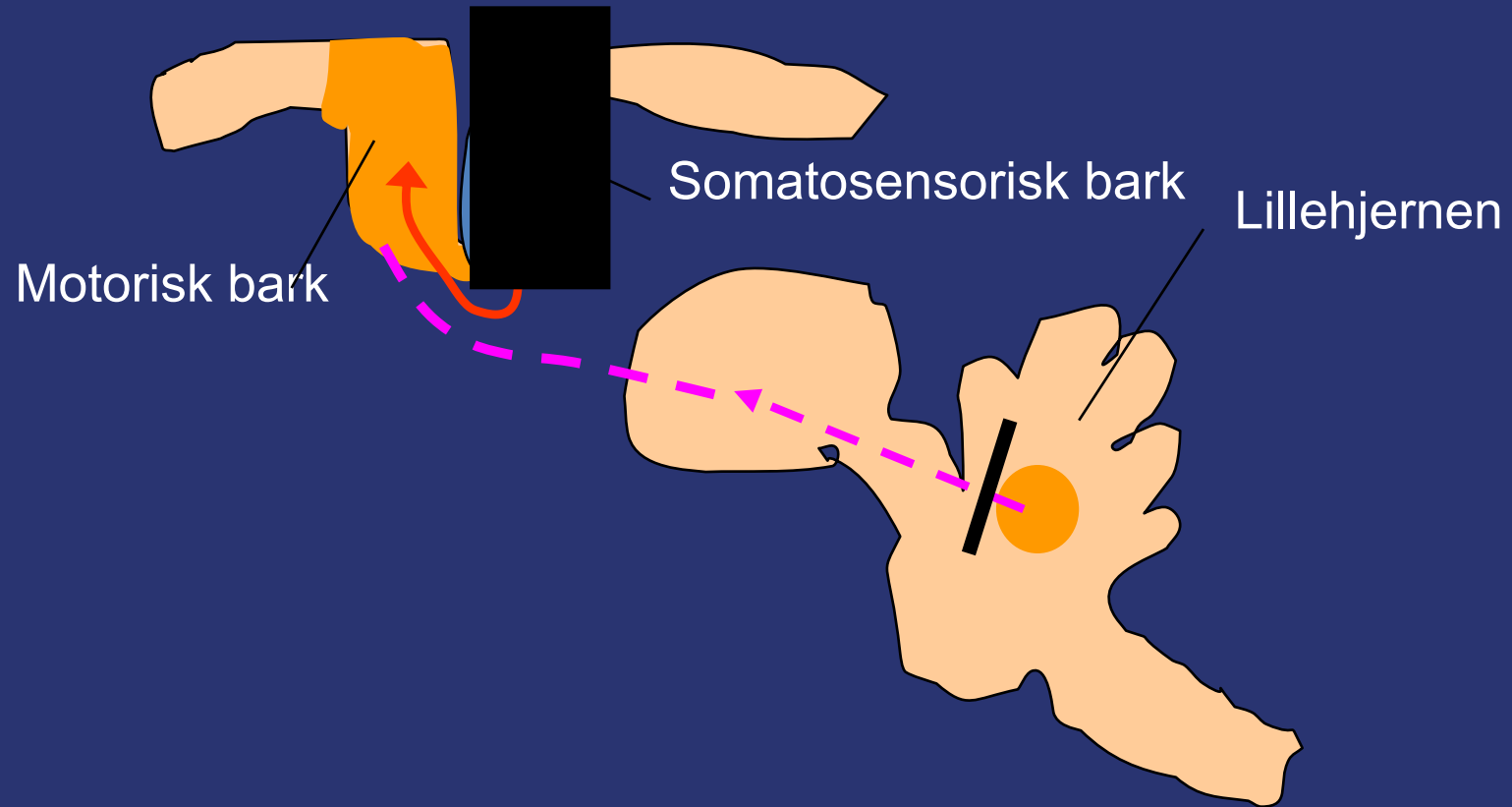


Brukspress kan drive "kaotiske" endringer mot bedret funksjon

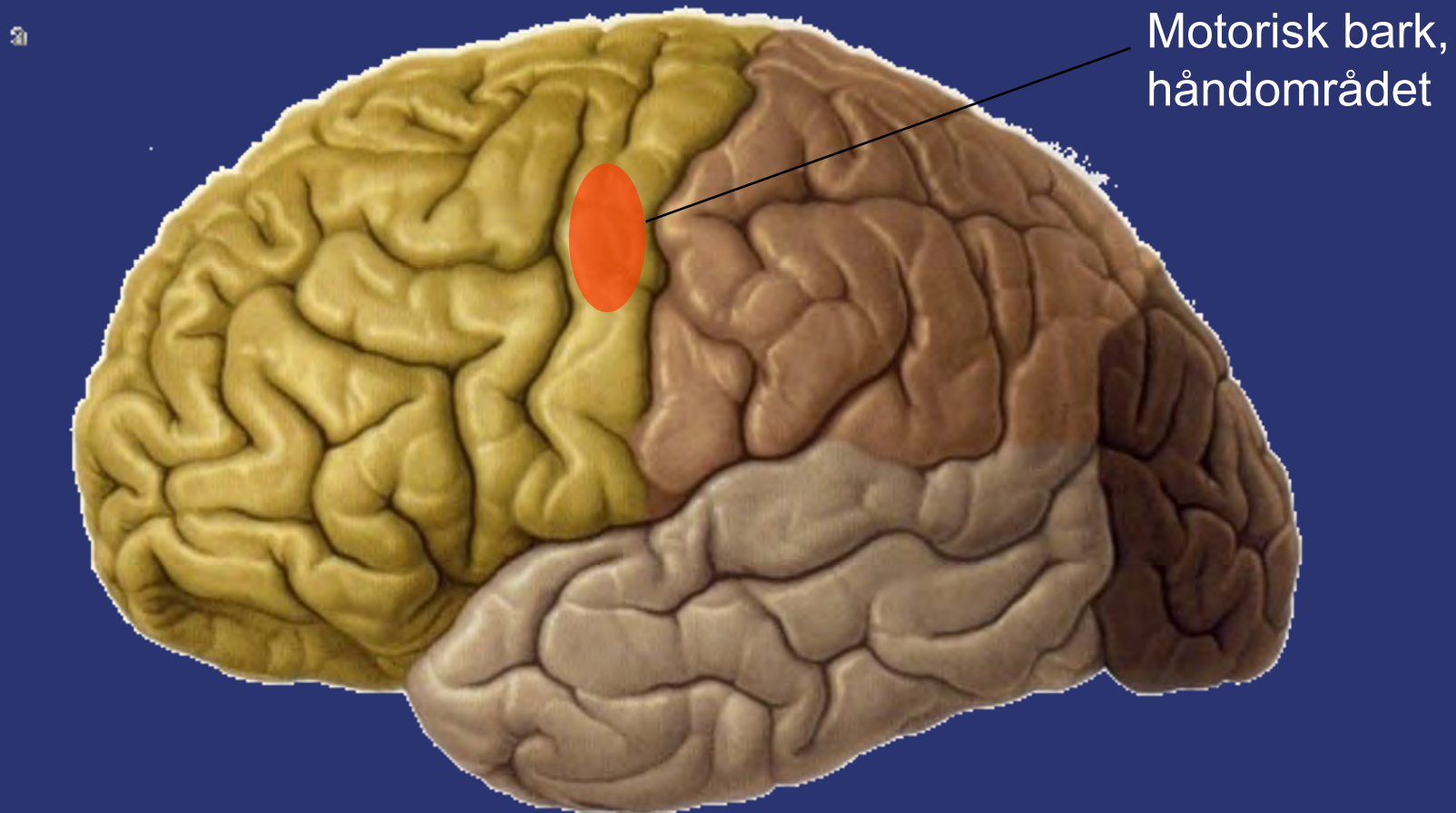
Bedring av funksjon etter skade av lillehjernen: plastiske endringer i somatosensorisk korteks



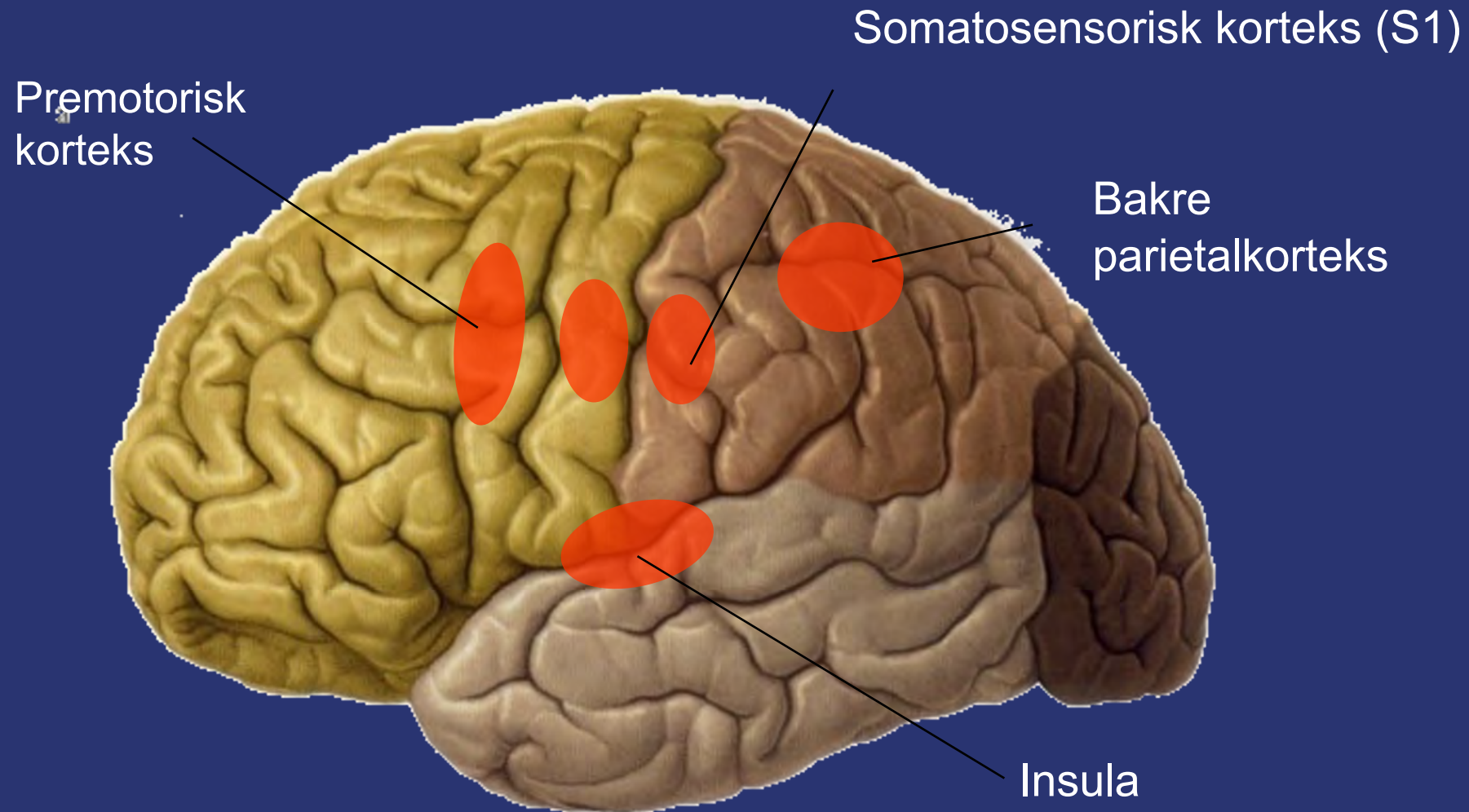
Somatosensorisk korteks overtar



Blodstrømsøkning i hjernebarken ved enkel fingerbevegelse



Blodstrømsøkning ved fingerbevegelse etter et slag



Endringer i aktivering etter en hjerneskade

- Enkle bevegelser rekrutterer mye større deler av hjernebarken enn før
- Hos noen pasienter økt bruk av den uskadete hemisfæren
- Endring av kart for kroppsrepresentasjon i hjernebarken
- Store individuelle variasjoner

Går gjenvinning av funksjon på bekostning av noe?

A. Brodal: Self-observations after a stroke. Brain 96:675-694, 1973

Fairly dense degeneration are ~~centred~~ ^{found} areas with only scattered degeneration are not marked (cf. Figs. 2 and 4). When this is done, there is only ^{at some levels} ~~a moderate~~ degree of overlapping of the sites of termination of fibers from the three parts of the pyramidal cortex. For reasons given in the companion paper on cortex, ~~the~~ slight overlappings of this kind and diffuse borders of zones of degeneration cannot be taken as evidence that the projections ~~are~~ ^{are} ~~diffuse~~ ^{diffuse} organized (see also ~~the~~ ^{the} ~~same~~ ^{same} ~~comment~~ ^{comment} on this problem see also ref. ...). There are good reasons to

B

Håndskrift før et høresidig kapsulært infarkt (ulinjert papir). Høyrehendt.

SELF-OBSERVATIONS AFTER A STROKE

681

Thank you for your letter of May 2nd. I shall be delighted to hear about your results when ~~you~~ you are in Oslo, ~~but~~ ^{although} I doubt whether I can give you much information of interest to you.

I suppose Sept. 3 will be the best day for a visit. However, Sept 2nd is the University Anniversary in Oslo, and it may be that ~~the~~ the celebrations will be moved to Sept. 2nd. In that case, this day will not be particularly well suited for a conference. I suggest that you write me, say in June or July, then I may be able to give you more exact information, the more so since 4 weeks ago I was suddenly taken ill by a left-

Håndsskrift 2 mnd etter (linjert papir).

Graziano et al 2012 (Exp. Neurol. 238:168)

The myth of the 'unaffected' side after unilateral stroke: Is reorganisation of the non-infarcted corticospinal system to re-establish balance the price for recovery?

Fellestrekk slag og andre tilstander med bevegelsesforstyrrelser?

- Ligger problemet i hjernes organisering og kontroll, mer enn i perifere faktorer eller utsjalting av spesifikke baner og nevrongrupper –
- Det vil si forstyrrelse av nettverk for oppgaveløsning..
- ...som medfører at *indre modeller* enten er ødelagt, forstyrret eller utilgjengelige?

SPEILTERAPI:
reaktivering/ normalisering
av indre modeller?

Til slutt

A.R. Luria (sitert av O. Sacks i "An anthropologist on Mars"):

- ..et nytt syn på hjernen, ikke som programmert og statisk, men som dynamisk og aktiv..
- ..hjernen [personen] prøver [ved hjelp av hjernen] å konstruere et koherent selv og en forutsigbar verden..
- ..uansett hvilke defekter eller forstyrrelser av funksjon den er utsatt for.

Det mest avgjørende er kanskje ikke hva som er skadet eller hvor stor skaden er, men hvor stort *læringspotensialet* er hos den enkelte pasient