

SAMTALER MED HJERNEN

Hvilke metoder har vi for å undersøke hvordan hjernen oppfatter og produserer språk?

Har hjernen evne til å kompensere for skade i språkområdene?

foredrag på fellesmøte
den 13. januar 2011

av Frank Becker MD PhD, førsteamanuensis, Universitetet i Oslo, Institutt for klinisk medisin og seksjonsoverlege, Sunnaas sykehus HF, Seksjon hjerneskader

Introduksjon

Denne presentasjonen skal omhandle de to hovedspørsmålene som er referert i tittelen, dvs. gi en oversikt over moderne metoder for undersøkelse av hjerneaktivitet relatert til språk og beskrive endringer av språkprosessering i hjernen som kan oppstå etter en skade. Innledningsvis gis en kort historisk oversikt over hvordan man i den nevrobiologiske tradisjonen har sett på sammenhengen mellom språk og hjernen.

Over lang tid har et sentralt diskusjonsspørsmål vært om det finnes avgrensede språksentra i hjernen, eller om hele hjernen brukes til språkprosessering. Frem til andre halvdel av det 19. århundre var den holistiske tilnærmingen ledende, dvs. hypotesen om at språk er noe som involverer hele hjernen. Det var Pierre Broca som i 1861 foreslo at det finnes et avgrenset språksenter i fremre del av venstre hjernehalvdel (1). I 1874 satte Carl Wernicke frem en hypotese om at et område i bakre del av venstre hjernehalvdel var viktig for språkforståelse (2). Samtidig hevdet han at området som ble beskrevet av Broca noen år tidligere, var viktig for språkproduksjon, og hadde dermed foreslått den første modellen for språkprosessering i hjernen (2). En videreutviklet modell ble noen år senere foreslått av Carl Lichtheim (3). Imidlertid var etter hvert den holistiske posisjonen på fremmarsj igjen og ble ledende i første halvdel av det 20. århundre (4). I 1960-årene ga den amerikanske nevrologen Norman Geschwind med noen innflytelsesrike publikasjoner nytt liv til den såkalte

”konnektivismen”, forståelsen av språk som en hjernefunksjon avhengig av flere avgrensede hjerneområder (språksentra) og av forbindelsene dem imellom (5). Det er spesielt beskrivelsen av ulike språklige utfall etter hjerne-skade (afasi) og lokalisasjonen knyttet til disse utfall, som har drevet frem denne forskningsretningen og gjort konnektivismen til den sentrale teorien de senere tiår. I tråd med dette deler den rådende beskrivelsen av språk-vansker etter hjerne-skade afasityper inn etter skadens lokalisasjon i enten fremre eller bakre språksenter eller i forbindelsene mellom disse sentrene (6).

De siste to tiårene har vi sett en rask utvikling av metoder for å studere språklige prosesser i hjernen, spesielt hvilke hjerneområder som er involvert i ulike prosesser relatert til språk. Dette har gitt ny kunnskap som leder til mer nyanserte og detaljerte modeller av det nevrologiske grunnlaget for språkprosessering (7) som har til felles at hjernebarken rundt den sylviske fissuren i venstre hjernehalvdel anses som sentral for språkprosessering.

Hvilke metoder har vi for å undersøke hvordan hjernen oppfatter og produserer språk?

Hjerneaktivitet kan måles ved å ta utgangspunkt i fysiske og kjemiske fenomener som oppstår sammen med hjerneprosesser. Signaloverføringen langs veggene til nerveceller skjer elektrisk i form av aksjonspotensialer; overføringen mellom cellene foregår biokjemisk i synapser. Felles for all hjerneaktivitet er at det forbrukes energi og surstoff, først og fremst for å gjenopprette elektrisk eller biokjemisk balanse etter at et signal har blitt overført.

De siste omtrent tjue årene har vi sett en rask utvikling av nye metoder for å synliggjøre aktivitet i hjernen. De viktigste er positronemisjonstomografi (PET), funksjonell magnetresonanstomografi (funksjonell MR, fMR), hendelsesrelaterte potensialer (event-related brain potentials, ERP) og transkraniell magnetisk stimulering (TMS). Også kvantitativ magnetresonanstomografi (som inkluderer hvit/grå substans morfometri samt traktografi (diffusion tensor imaging, DTI)) kan brukes til å studere endringer i hjernen over tid, for eksempel relatert til trening eller til gjenvinning av funksjon etter skade.

Metodene kan brukes til å studere hjerneprosessenens anatomi, det vil si hvor de skjer i hjernen, og prosessenens tidsforløp, det vil si når de skjer. De moderne metodene medfører utfordringer og har begrensninger. Felles for dem er at de involverer høyspesialisert teknologi som krever høy kompe-

tanse. Det kreves videre investering i utstyret; noen av metodene – dog ikke alle – er svært kostnadskreven. Metodene har også visse begrensninger, spesielt i forhold til undersøkelse av pasienter; bl.a. kan undersøkelsestiden være relativ lang, og det er ofte nødvendig at forsøkspersonen sitter stille over lengre tid, noe ikke alle pasienter er i stand til. Den første tiden med de nye metodene var preget av at man først og fremst konsentrerte seg om å utforske metodenes teknologiske muligheter, mens man etter hvert lyktes med å sette gode forskningsspørsmål i sentrum og så velge metodene ut fra formålet. Det tok også noe tid før et godt samarbeid mellom fysikere og teknikere på den ene og hjerneforskere på den andre siden var etablert.

PET og fMR har mange fellestrekk: De brukes for å fremstille hjerneaktivitet relatert til en oppgave. Metodene undersøker stoffskifteprosesser ved nevralt aktivitet, som regel i form av enten glukosestoffskifte (PET) eller surstoffinnholdet i blod (fMR). Begge metodene har veldig god spatial oppløsning, dvs. at de er godt egnet til å undersøke hvor hjerneprosesser er lokalisert. Siden de ikke undersøker nevralt aktivitet direkte, men stoffskifteendringer som oppstår med en viss forsinkelse, er PET og fMR mindre godt egnet til å undersøke tidsaspekter. Begge metoder er forbundet med høye kostnader; PET er svært dyrt og det finnes kun få maskiner. Funksjonell MR har blitt den verdensledende metoden for å undersøke hjerneaktivitet.

Metodens hendelsesrelaterte potensialer (ERP) er basert på hjernestrømmåling (EEG). Siden ERP er basert på å måle nervecellenes elektriske aktivitet direkte, har metoden en veldig god tidsoppløsning på millisekundnivå. Deler av den registrerte elektriske aktiviteten, såkalte potensialer, kan relateres til ulike sensoriske og kognitive prosesser. En fordel med ERP er at metoden er relativt rimelig og lett anvendelig; for kliniske studier kan det for eksempel gjøres registreringer mens pasienten befinner seg i seng og det kreves heller ikke atferdsmessige reaksjoner.

Ved transkraniell magnetstimulering appliseres et magnetfelt over forsøkspersonens hode. I behandlingssøkt kan man også prøve å øke eksisterende aktivitet, men i forskningssammenheng vil man som regel prøve å hemme aktivitet relatert til en oppgave. Jo mer magnetintensitet som er nødvendig for å undertrykke for eksempel bevegelsen av en finger, jo større antar man er aktiviteten i hjernen knyttet til denne bevegelsen. På denne måten får man et mål for størrelsen av aktiviteten og vil også kunne si noe om aktivitetens lokalisasjon, ettersom effekten av magnetfeltet er størst hvis det plasseres rett over det aktuelle hjerneområdet.

Ved kvantitativ MR kartlegger man i utgangspunktet kun anatomiske strukturer og måler dermed ikke funksjon. Metodene innenfor denne delen

av MR har den senere tid gjort det mulig å kartlegge utbredelse, forløp og størrelse av fiberbaner i hjernen og å nøye kartlegge volumet av definerte områder av den gråe substans der nervecellene befinner seg, og den hvite substans der de lange nervebanene mellom cellene forløper. Disse metodene har blitt så avanserte at det nå er mulig å fange opp mindre endringer eksempelvis før og etter en treningsperiode slik at man kan undersøke hvordan hjernen endrer seg i forbindelse med læring, eller også generelt etter en skade.

Plastisitet

Om hjernen har evne til å kompensere for en skade, har vært i forskningens fokus over lang tid. Innenfor den nevrobiologiske språkforskningen har det i over 100 år vært et viktig forskningsspørsmål hvor mye den ikke-språkdominante, høyre hjernehalvdel bidrar til bedring av afasi. Et stort antall studier har sett på dette og kommet frem til noe varierende resultater.

På Sunnaas har vi gjennomført en studie hvor vi undersøkte språklyd-prosessering ved afasi (8). 18 pasienter med afasi hørte på forskjellige toner og stavelser mens de bladde i et ukeblad, uten at de skulle reagere på lydene de hørte. I denne ERP-studien så vi på en bølgeform kalt ”mismatch negativity” (MMN) som er mye undersøkt hos friske og som oppstår ca. 120 til 180 ms etter begynnelsen av stimulus. MMN er et korrelat for hjerneaktivitet knyttet til prosesser involvert i å skille stimuli automatisk og ubevisst. Studiens resultat var at størrelsen av aktiviteten (dvs. den elektriske amplituden) totalt ikke var signifikant redusert hos deltakerne med afasi, men at aktiviteten var forskjøvet mot høyre hjernehalvdel i forhold til friske kontrollpersoner. Spesielt var hjerneaktiviteten over fremre høyre hjernehalvdel større hos de afasirammede enn hos de friske. Dette kan tolkes som kompensatorisk aktivitet i høyre hjernehalvdel på bakgrunn av skade i språksentrene i venstre halvdel (8).

Hvordan kan det skje at hjernen endrer seg? Hva er mekanismene bak at områder kan overta andres ”oppgaver” etter en skade? Svaret er plastisitet – hjernens evne til å endre struktur og funksjon. Mens man inntil for få år siden oppfattet hjernen som et nok så statisk organ som endrer seg kun i liten grad, har man de siste tiårene oppdaget at hjernen har en spesiell stor evne til å endre seg, dvs. at plastisitet forekommer i høyeste grad (9). Forskningen har vist at plastisitet ikke er noe midlertidig som kan aktiveres f.eks. etter en hjerneskade, men en stadig foregående prosess gjennom hele livet.

Plastisitet er alltid tilstedeværende og en ”innbygget” egenskap av nervesystemet. Hjernen bør derfor ikke ses på som et objekt som har evnen til å sette i gang en kaskade av forandringer som vi kaller plastisitet, men man bør heller se på nervesystemet som en struktur som stadig forandrer seg hvor plastisitet er en basal egenskap og en obligatorisk nødvendighet påfølgende enhver sensorisk input, bevegelse, assosiasjon, belønning, mental plan og erkjennelse (9).

Mange prosesser er involvert i plastisitet. Man kan studere disse prosessene på mikroskopisk nivå og oppdage mekanismer på cellenivå, og man kan undersøke mekanismer på et større nivå, det vil si nettverk av nerveceller (10). Blant mekanismene på mikroskopisk nivå er modulering av synapser (for eksempel ”long term potentiation”; LTP), dannelse av nye synapser (knoppskyting), aktivering av stille forbindelser og eliminasjon av uhensiktsmessige synapser. Også hjernens støtteceller synes å bidra i plastiske prosesser, og nydanning av nerveceller (nevrogenese) synes å forekomme i større grad enn tidligere antatt. På nettverksnivå ser man at områder i hjernebarken kan endre sin funksjon gjennom omstrukturering innenfor funksjonelle nettverk, aktivering av tause systemer, økt rekruttering av nettverket og ”omplussing” i samme eller motsatt hjernehalvdel (10).

Så fort kunnskapen om hjernens plastisitet vokste, har man selvfølgelig vært spesielt opptatt av å avdekke faktorer som påvirker plastisitet etter en hjerneskade – i håp om å kunne fremme disse faktorene og dermed bedre utfallet etter en hjerneskade. Bildet så langt er at det ikke finnes en enkeltstående nødvendig og avgjørende faktor for bedring, men at plastisitet er betinget i et komplekst samspill av mange faktorer (11). Funksjonsbedring synes å forutsette gjenoppkobling eller snarere nykoordinasjon av et nettverk av områder hvor hvert enkelt av disse områdene kan være spesialisert for et eller flere aspekter av funksjonstapet (11). Videre synes det å være sikre kliniske og eksperimentelle holdepunkter for at nevralt reorganisering etter hjerneskade er en dynamisk prosess som drives av erfaring, miljø- og treningsforhold, men at den også påvirkes av emosjonelle faktorer som motivasjon (12).

Har hjernen evne til å kompensere for skade i språkområdene?

Forskningen av endringer i språkprosessering har vært en vesentlig del av den kliniske hjerneplastisitetsforskningen. Selv om bildet er komplekst og mange faktorer bidrar til plastisitet, har man vunnet mye ny innsikt. Denne

nye kunnskapen har allerede påvirket rehabiliteringen og forventes i ytterligere grad fremover å innvirke på hvordan hjerneskaderehabilitering foregår, og hvilke metoder som brukes.

Et illustrerende eksempel på plastisitet og dens dynamiske vesen kommer fra studier av pasienter med afasi på grunn av hjernesvulst. Det spesielle med afasi forårsaket av hjernesvulst – i motsetning til f.eks. hjerneslag – er at hjerneskaden ikke oppstår plutselig, men over tid. Dermed får hjernen mulighet til å tilpasse seg over et lengre tidsrom. Man finner ved svulst i eller i nærheten av språkområdene i venstre hjernehalvdel at språkaktiviteten ofte er større i høyre hjernehalvdel enn i venstre, motsatt av det som finnes hos friske. Dette er spesielt tilfelle hos de pasientene som har mer alvorlig afasi (13). Hos enkelte svulstpasienter er det dokumentert gjennom PET-studier at aktiviteten igjen er størst over venstre hemisfære etter at pasienten er operert med fjerning av hjernesvulsten og afasien er bedret (14). Disse resultatene illustrerer for det første at plastiske endringer er reversible. Videre kan de tolkes dithen at høyre hjernehalvdel kan overta språklige funksjoner, men at dette medfører dårligere funksjon (dvs. afasi) enn hvis språkprosesseringsen skjer i venstre hjernehalvdel som normalt.

Når det gjelder aktivitetsendringer etter en hjerneskade, vil man intuitivt kunne tenke seg at det foreligger et lineært eller asymptotisk forløp: man kan forvente at aktiviteten vil være mest nedsatt rett etter hjerneskaden, og at den ved et vellykket utfall så vil øke over tid til den til slutt er tilbake på et normalt nivå. Det synes imidlertid ikke å være tilfelle. I en ERP-studie som også undersøkte MMN fant man riktignok klart reduserte MMN-amplituder hos afasirammede sammenlignet med friske kontroller tidlig etter hjerneslaget (15). Etter tre måneder var aktiviteten hos de afasirammede imidlertid *større* enn hos de friske kontrollpersonene, før den igjen la seg på et normalt nivå seks måneder etter hjerneslaget (15).

Disse funnene ble bekreftet og videreført i en tysk studie som undersøkte 14 mennesker med afasi (16). Studien undersøkte prospektivt på flere tidspunkter semantisk prosessering hos pasienter med afasi, men analyserte retrospektivt kun de pasientene som ikke lenger hadde afasi etter 1 år. Resultatet var en kompleks utvikling av aktivitetsendringer over tid: I akuttfasen var den språkrelaterte aktiviteten betydelig nedsatt, nærmest helt utslått. I den subakutte fasen, etter omtrent 2 uker, begynte aktivitetsmønsteret i venstre hjernehalvdel å ligne på mønsteret hos friske, selv om det fortsatt var redusert aktivitet. Imidlertid fant man på dette tidspunktet større aktivitet i høyre hjernehalvdel hos de afasirammede sammenlignet med friske. Etter et snaut år var aktiviteten hos pasientene omtrent som det er hos

friske i utgangspunktet, dette altså samtidig med at pasientene ikke lenger hadde symptomer (16).

På bakgrunn av disse funn har Saur og medarbeidere foreslått en modell for utvikling av språkrelatert hjerneaktivitet over tid etter et hjerneslag (16). Ifølge modellen har de to hjernehalvdelenes forskjellige mønster når det gjelder restitusjon: mens det i høyre hjernehalvdel skjer en forbigående overaktivisering som etter hvert reduseres mens pasienten blir frisk, foregår det i venstre hjernehalvdel en langsom restitusjon over tid hvor aktiviteten etter hvert oppnår et normalt nivå. Også denne modellen tar utgangspunkt i at gjenvinning av funksjon i venstre hjernehalvdel er sentral for et vellykket utfall av afasi etter en hjerneskode, mens høyre hjernehalvdel kan overta noe av funksjonen, men med et dårligere resultat.

Konklusjon

I rammen av denne presentasjonen kunne det bare gis en kort innføring i hvordan hjernen kan endre seg etter en skade. De siste 2 tiårene har vi fått en rekke nye metoder for å undersøke språkprosesser i hjernen; metodene har gitt oss mye ny kunnskap. Vi har lært at hjernen (delvis) kan kompensere for skade i språkområdene ved hjelp av plastisitet. Det er mange mekanismer som bidrar til plastisitet, og plastiske endringer er komplekse. Gjenoppbygging av språkprosessering i venstre hjernehalvdel synes å gi den beste prognosen.

Reference List

- (1) Broca P. Remarques sur le siege de la faculté du langage articulé, suivies d'une observation d'aphemie. *Bulletin de la Société Anatomique de Paris*, 1861;36:330–57.
- (2) Wernicke C. *Der aphasische Symptomenkomplex*. Breslau: Cohn & Weigart; 1874.
- (3) Lichtheim C. On aphasia. *Brain*, 1885;7:433–84.
- (4) Head H. *Aphasia and Kindred Disorders of Speech*. Cambridge: Cambridge University Press; 1926.
- (5) Geschwind N. Disconnexion syndromes in animals and man I. *Brain*, 1965 Jun;88(2):237–94.
- (6) Goodglass H., Kaplan E. *The assessment of aphasia and related dis-*

- orders*. 2 ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1983.
- (7) Hickok G., Poeppel D. The cortical organization of speech processing. *Nat Rev Neurosci*, 2007 May;8(5):393–402.
 - (8) Becker F., Reinvang I. Mismatch negativity elicited by tones and speech sounds: Changed topographical distribution in aphasia. *Brain Lang*, 2007 Jan 18;100(1):69–78.
 - (9) Pascual-Leone A., Amedi A., Fregni F., Merabet L.B. The plastic human brain cortex. *Ann Rev Neurosci*, 2005;28(1):377–401.
 - (10) Dietrichs E. Hjernens plastisitet – perspektiver for rehabilitering etter hjerneslag. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 2007 May 3;127(9):1228–31.
 - (11) Weiller C., Rijntjes M. Learning, plasticity, and recovery in the central nervous system. *Exp Brain Res*, 1999 Sep;128(1–2):134–8.
 - (12) Dobrossy M.D., Dunnett S.B. The influence of environment and experience on neural grafts. *Nat Rev Neurosci*, 2001 Dec;2(12):871–9.
 - (13) Thiel A., Herholz K., Koyuncu A., Ghaemi M., Kracht L.W., Habedank B., et al. Plasticity of language networks in patients with brain tumors: a positron emission tomography activation study. *Ann Neurol*, 2001 Nov;50(5):620–9.
 - (14) Heiss W.D., Thiel A., Winhuisen L., Muhlberger B., Kessler J., Herholz K. Functional imaging in the assessment of capability for recovery after stroke. *J Rehabil Med*, 2003 May;(41 Suppl):27–33.
 - (15) Ilvonen T.M., Kujala T., Kiesilainen A., Salonen O., Kozou H., Pekkonen E., et al. Auditory discrimination after left-hemisphere stroke: a mismatch negativity follow-up study. *Stroke*, 2003 Jul;34(7):1746–51.
 - (16) Saur D., Lange R., Baumgärtner A., Schraknepper V., Willmes K., Rijntjes M., et al. Dynamics of language reorganization after stroke. *Brain*, 2006 Jun;129(6):1371–84.

Under hovedtittelen ”*Samtaler med hjernen*” ble det holdt to foredrag. Professor Inger Moen, Universitetet i Oslo, holdt foredraget: ”*Hva kan afasi, avvikende språk som følge av hjerneskode, si oss om den normale språkevennen?*”