

**Barbro B Johansson**, professor, Wallenberg Neurocentrum, avdelningen för experimentell neurologi, Universitetssjukhuset i Lund (*barbro.johansson@neuro.lu.se*)

**Lars Dahlin**, universitetslektor (*Lars.Dahlin@hand.mas.lu.se*)

**Göran Lundborg**, professor; båda vid handkirurgiska kliniken, Universitetssjukhuset MAS (*Goran.Lundborg@hand.mas.lu.se*)

**Hans Forssberg**, professor, Astrid Lindgrens barnsjukhus, Stockholm (*hans.forssberg@kbh.ki.se*)

## Såväl frisk som skadad hjärna formas och omformas under hela livet

### Nya behandlingsstrategier inom barnneurologi, neurologi och handkirurgi

■ Hjärnans formbarhet – plasticitet – var ämnet vid Läkarsällskapets tisdagssammankomst den 6 mars. Barbro Johansson var moderator, och Lars Dahlin, Göran Lundborg och Hans Forssberg deltog i panelen. De gav exempel på hur såväl den friska som den skadade hjärnan kan formas och omformas, och hur data från grundläggande experimentell forskning resulterat i klinisk forskning och utprovning av nya rehabiliteringsstrategier. Deltagarnas autoreferat presenteras nedan.

#### Bakgrund och aktuellt forskningsläge

Utvecklingen av hjärnan och händerna – och ett otroligt fint samspel mellan dem – är en förutsättning för det samhälle vi lever i, för vår kultur och våra vetenskapliga framsteg.

Vi förändras hela livet, och så gör våra hjärnor. Vad vi ser, hör, tänker och företar oss sätter sina spår. Det finns intressanta kulturella skillnader i hjärnans aktiveringsmönster, t ex relaterade till språkets struktur och skrivtecken.

I en stimulerande omgivning som tillåter olika aktiviteter ökar antalet nervcellsförgreningar, dendriter, hos försöksdjur (Figur 1). Experimentella och kliniska data visar att omgivningsfaktorer interagerar med medicinska åtgärder, t ex operationer, transplantationer, farmakologisk behandling och rehabilitering. En stimulerande och aktiverande miljö kan påverka utfallet positivt – och ett mindre gynnsamt omhändertagande vara negativt – faktorer som vi inte bör bortse från i den kliniska vardagen.

Ett annat exempel på hjärnans formbarhet är att hjärnbarkens områden för olika funktioner, våra »hjärnkartor«, kan förändras vid ökat respektive minskat afferent inflöde. Detta visades först i en serie mycket eleganta djurförsök. Ökad sensorisk stimulering eller motorisk aktivitet kan på kort tid öka den kortikala representationen i somatosensoriska respektive motoriska hjärnbarken. Vid lokalbedömning av en perifer nerv kan man registrera förändringar inom sekunder, givetvis övergående när bedövningen släpper.

Tack vare ökade möjligheter att studera hjärnans funktion med positronemissionstomografi (PET), funktionell magnet-

#### SAMMANFATTAT

Ökat impulsflöde stimulerar till en ökning av antalet nervcellsförgreningar och synapser och kan modifiera våra »hjärnkartor«.

Om hjärnan skadas eller inkommande impulser upphör t ex efter handskador omstruktureras hjärnan.

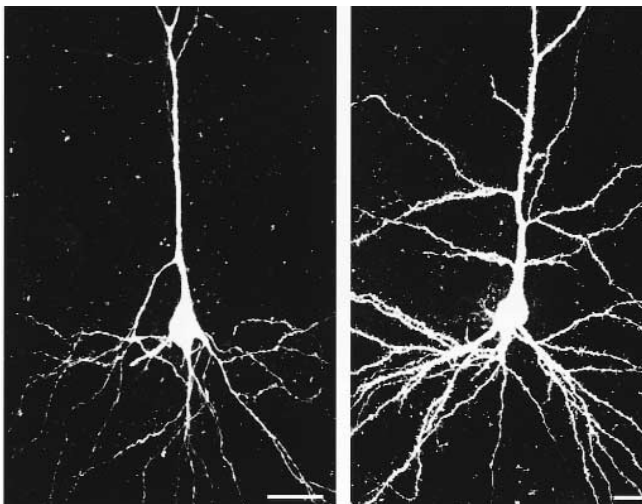
Ökad kunskap om hjärnans formbarhet har resulterat i nya behandlingsstrategier inom barnneurologi, neurologi och handkirurgi.

Med en »taktill handske«, utrustad med insydda miniatyrmikrofoner och ett stereosystem, kan vibrotaktila stimuli omformas till akustiska stimuli – individen kan »lyssna på vad handen känner«.

Rekonstruktiv handkirurgi hos barn med cerebral pares förbättrar deras förmåga att identifiera föremål med handen utan synens hjälp.

Lovande resultat ses i form av förbättrad finmotorik genom minskad tendens till spegelrörelser vid kongenital spastisk hemiplegi efter temporär immobilisering av den friska armen samtidigt som den paretiska handen tränas.

resonansavbildning (fMRI), transkranieell magnetstimulering (TMS) och magnetencefalografi (MEG) har hypoteser som bygger på grundforskning relativt snabbt kunnat testas på människa. Vi har också fått ökade möjligheter att registrera aktivering vid kognitiva hjärnfunktioner som kan studeras endast hos människa. PET och fMRI är exempel på indirekta metoder att studera hjärnans funktion medan MEG är en online-registrering av pågående aktivitet med en upplösning på



**Figur 1.** Pyramidceller i hjärnbarken har fyllts med ett färgämne så att nervcellsförgreningar (dendriter) syns. Nervcellen från en rätta som vistats i en vanlig rättbur (t v) har färre förgreningar än nervcellen från en rätta som under några veckor vistats i en större bur med möjlighet till olika aktiviteter (t h). Från Johansson och Belichenko, 2001 [2].



**Figur 2.** Fingerrepresentationen i somatosensoriska hjärnbarken hos individer med handdystoni (t h) ligger närmare varandra än hos kontroller (t v). Den gula cirkeln representerar tummen, den röda kvadranten lillfingret. Bilden baserad på fMRI och samtidig registrering av SEP (somatosensory evoked potentials). Modifierad efter Bara-Jimenez och medarbetare, 1998 [3].

delar av en millisekund. Alla metoder har för- och nackdelar, som det är viktigt att känna till vid tolkning av resultaten.

Tidig träning av speciella funktioner resulterar i en omorganisation av hjärnbarken. Vid t ex fiolspel förändras hjärnbarkens fingerrepresentation så att en signifikant sidoskillnad uppkommer med större kortikal representation i höger hjärnbark, motsvarande aktiviteten i vänster hands fingrar. Det finns också exempel på att alltför intensiv – och kanske felaktig – träning kan vara negativ. Ett exempel är de handdystonier som kan uppkomma hos musiker eller sekreterare (»spel- eller skrivkramp«). Känselbarkens områden för fingrarna och tummen, som normalt är klart skilda åt, närmar sig varandra, vilket gör det svårt att utföra isolerade rörelser (Figur 2). Man kan också påvisa defekt aktivering av motoriska nätverk hos dessa individer.

Hos patienter med långsamt växande astrocytom, ibland med avsaknad av symtom som de skulle förväntas ha med hänsyn till tumörens läge, har man kunnat påvisa en förskjutning i hjärnbarkens representation för känsel, motorik och till och med språkfunktioner. Omfattande ändringar i hjärnans aktivitetsmönster ses också efter slaganfall och trauma. Inom dessa områden behövs fler longitudinella studier för att bedöma korrelation mellan skada, omstrukturering och rehabiliteringseffekt.

### Spegelrörelser vid CP-hemiplegi kan minskas med träning

Bland de grupper av barn som får cerebral pares (CP) utgör de med kongenital hemiplegi cirka en fjärdedel. Deras symtom är halvsidiga och beror på tidiga skador under foster- eller nyföddhetsperioden och där huvudsakligen ena (kontralaterala) hjärnhalvan skadats. Barn med CP-hemiplegi uppvisar i varierande utsträckning s k spegelrörelser, dvs när de rör fingrarna på ena handen, så rör sig samma fingrar på den andra handen. Spegelrörelserna kan vara mycket hindrande, framför allt vid bimanuella uppgifter, då händerna skall utföra olika uppgifter, t ex knäppa en knapp. Spegelrörelserna är mest uttalade i den »oskadade« handen när personen använder den andra.

Hans Forssberg redogjorde för studier där man med olika elektrofysiologiska metoder (TMS, korrelogram, fMRI) kunnat visa att spegelrörelserna troligen beror på att den oskadade hemisfären tar över kontrollen även av den ipsilaterala

handen. Samma sensomotoriska neurala nätverk kontrollerar då båda händerna. Detta kan i sin tur bero på att det utvecklas en ökad mängd ipsilaterala kortikospinala bansystem efter skadan eller på att s k exuberanta (överflödiga) ipsilaterala bansystem inte tillbakabildas. I båda fallen tyder resultaten på en konkurrens mellan kontralaterala och ipsilaterala kortikospinala bansystem under utvecklingen, där det kontralaterala systemet normalt tar överhanden, men där de ipsilaterala förbindelserna förstärks i avsaknad av konkurrens från den skadade hemisfären. Barnen kan röra den »skadade« handen, men till priset av spegelrörelser.

På basen av den forskning som visat på den stora plasticiteten i primära sensoriska och motoriska barkområden, och hur träning kan påverka den kortikala representationen, har medarbetare på Astrid Lindgrens barnsjukhus genomfört en pilotstudie av s k constraint induced therapy. Ungdomar med CP-hemiplegi fick under en tio dagar lång lägervistelse s k vantbehandling då de fyra timmar om dagen fick bära en vante på den »oskadade« handen och samtidigt träna den paretiska handen. Alla ungdomar fick en förbättrad finmotorik på grund av att tendensen till spegelrörelser i den paretiska handen minskade, och effekten kvarstod sex månader efter träningen.

### Rekonstruktiv kirurgi kan väcka handens slumrande känsel

Om en extremitet inte används sker en funktionell reorganisation i somatosensoriska hjärnbarken på grund av att det afferenta inflödet från periferin minskar. Oliver Sachs beskriver i sin bok »The man who mistook his wife for a hat« en från födseln blind kvinna med cerebral pares som var övertygad om att hon inte kunde göra något med sina händer. Hon hade en lindrig spasticitet men inga objektiva tecken till nedsatt sensibilitet i händerna. Föremål som placerades i hennes händer kunde hon inte identifiera, dvs hon hade en defekt stereognosi, sannolikt beroende på att hon växt upp i en miljö där normal användning av händerna förhindrats.

Patienter med cerebral pares av hemiplegisk typ har vanligtvis en typisk felställning: armbågen flekterad, underarmen pronerad, handleden ulnardevierad och flekterad samt tummen adducerad, vilket gör det svårt att använda extremiteten i dagliga aktiviteter. Handen och fingrarna förhindras därmed att exponeras för olika stimuli från omgivningen och från fö-

remål. Defekt stereognosi kan förekomma hos 30–97 procent av patienterna med cerebral pares.

Felställningar hos barn med cerebral pares kan korrigeras med hjälp av sentransfereringar med efterföljande intensiv träning. Lars Dahlin har visat att en effekt av sådan rekonstruktiv kirurgi, utöver en av många beskriven allmänt förbättrad handfunktion, är en viss förbättring av stereognosin [4]. Orsaken kan vara ett förändrat afferent inflöde från den hemiplegiska extremiteten till följd av den rekonstruktiva kirurgin, vilket skulle kunna leda till en funktionell reorganisation av somatosensoriska hjärnbarken. Det centrala nervsystemet kan då bättre tolka impulserna från periferin. För att effekten skall bli bestående krävs givetvis en »livslång« träning av den hemiplegiska extremiteten, vilket kräver en hög motivation hos individerna. Yngre barn uppvisade en något större ökning i stereognosipoäng efter genomgången rekonstruktiv kirurgi än äldre barn.

### Hörseln kan ersätta känseln efter handskador

Känsel, syn och hörsel samverkar till vår upplevelse av omvärlden. Om något av dessa sinnen fallit bort kan ett annat sinne ta över delar av funktionen. Ett välkänt exempel på sådan sinnessubstitution är hur den synskadade läser med fingertopparna i punktskrift (brailleskrift) – känsel ersätter synen. Vissa hörselskadade patienter kan uppleva musik genom att placera händerna på högtalarna och registrera vibrationer – känsel ersätter hörsel.

Men kan hörsel ersätta känsel? Känselbortfall i handen kan vara ett stort problem efter skador inom det perifera och det centrala nervsystemet. En avskärning av medianusnerven i handledsnivå innebär ett komplett känselbortfall inom en större delen av handen. Motsvarande projektiomsområde i hjärnans känselbark »friställs« plötsligt – ett »svart hål uppstår«. Genom funktionella omorganisationer expanderar snabbt angränsande kortikala områden och tar över handens ursprungliga projektiområde. Efter reparation av nerven sker utväxt av axoner, emellertid i hög grad till fel sensoriska målområden i handen. Resultatet blir en ny fas av funktionell omorganisation i sensoriska hjärnbarken, handens »kartbild« förändras helt. »Handen talar ett nytt språk till hjärnan« i och med att den ursprungliga programmeringen för formuppfattning gått förlorad [5]. I rehabiliteringen sätts speciella känselträningsprogram in. En vuxen patient får som regel aldrig tillbaka normal funktionell känsel i handen medan ett barn, sannolikt på grund av överlägsen cerebral plasticitet, oftast återfår normal känsel.

Göran Lundborg och medarbetare undersöker effekten av en tidigt insatt »artificiell känsel« – en alternativ input till hjärnans känselbark – i den initiala fasen efter nervskada, när handens känsel är helt bortfallen. Patienten använder en »taktill handske« med miniatyrmikrofoner insydda dorsalt på fingertoppsnivå. Vibrotaktila stimuli, som uppstår när handen berör ytor och texturer, omformas i ett stereosystem (av ett armbandsurs storlek) till akustiska stimuli som patienten registrerar med hörtelefoner av freestyle-typ. Efter en mycket kort inlärningsperiod kan patienten, utan synens hjälp, identifiera och känna igen ytor och texturer som handen berör – patienten »lyssnar på vad handen känner«. Handen levandegörs och upplevs som en verklig och vital del av kroppen. Hypotesen är att det alternativa »sensoriska« inflödet i tidigt skede efter nervavskärning motverkar eller modifierar den funktionella omorganisationen inom sensoriska hjärnbarken och att detta har en gynnsam effekt på återetableringen av handens centrala projektiomsområden. Pilotfall visar på en mycket snabb och påtagligt god återkomst av handens funktionella sensibilitet. En multicenterstudie har inletts i Sverige i form av en prospektiv randomiserad studie för att utvärdera effekten av den

taktila handsken (»känselfhandsken«) efter reparation av nervus medianus.

Även förlust av ett finger, en hand eller en hel extremitet medför en omfattande funktionell omorganisation i sensoriska hjärnbarken. Det finns data som visar att detta sker mycket snabbt: redan 24 timmar efter amputation av en arm har den angränsande kortikala representationen av ansiktet expanderat in över det område som tidigare motsvarade armens representation. Det kliniska resultatet blir bl a att beröring av ansiktet ger upphov till känselsensationer som förläggs till den amputerade armen – fantomarmen. Sådana fantomfenomen kan vara mycket besvärande och kan ibland också vara förknippade med svår smärta.

Amputationspatienter kan många gånger ha hjälp av en handprotes, antingen en kosmetisk protes eller en sk myoelektrisk protes med möjlighet till viss viljemässig kontroll: EMG-signaler i amputationsstumpen gör att protesens mekaniska hand kan öppna eller sluta sig. Avsaknad av känsel i protesen är emellertid alltid ett stort problem. Även i dessa fall kan artificiell känsel, baserad på miniatyrmikrofoner i protesens fingrar, göra det möjligt för protesanvändaren att »lyssna på« vilka ytor och strukturer som protesen berör.

Hörsel kan alltså under vissa betingelser ersätta känsel, men principen väcker många frågor. Var är den kortikala representationen belägen för de signaler som genereras – i hörselcentrum eller i känselcentrum? Hypotesen är att signalerna i första hand når hörselcentrum, men att en förskjutning med tiden sker mot känselcentrum. Denna fråga kommer att studeras med användande av fMRI- och MEG-tekniker. Det är väl känt att kortikala områden för hörsel respektive känsel kan samverka och interagera. Det finns också visat att personer med medfödd dövhet utnyttjar hörselcentrum för att bearbeta vibrotaktila stimuli från handen.

### Diskussion och konklusion

Den diskussion som följde efter föredragen gällde bl a ålderns betydelse. Som framgår av Lars Dahlins inlägg är effekten av rekonstruktiv kirurgi bäst hos yngre barn med CP-hemiplegi. Detta gäller också graden av funktionell reorganisation av somatosensoriska hjärnbarken vid fiolspel. Hos barns som föds blinda eller förlorar synen tidigt ökar aktiviteten i synbarken vid punktskriftsläsning – då man »läser« med fingrarna – medan de funktionella förändringar som sker hos vuxna begränsas till fingerrepresentationen i somatosensoriska hjärnbarken. Det är utan tvivel så att formbarheten är störst hos barn, men en frisk hjärna kan sannolikt bilda nya förgreningar och kontaktpunkter livet ut. Att klarlägga ålderns betydelse vid omstrukturering av kortikala representationsområden efter skador, och i vilken utsträckning vi kan stimulera denna process, är ett aktuellt forskningsområde. Så kallad constraint induced therapy, som Hans Forssberg beskriver använd på unga individer med hemiplegi, prövades först på vuxna individer efter slaganfall. Metoden har i flera studier visat sig kunna förbättra hand-/armfunktionen till och med år efter insjuknandet, och en randomiserad multicenterstudie av behandlingens roll i vuxenrehabiliteringen pågår i USA.

Andra frågor rörde tänkbara mekanismer bakom hjärnans formbarhet. Den ökning av nervcellsförgreningar och synapser som illustreras i Figur 1 sker troligen på ett likartat sätt som vid inläring och minne. Orsaken till förskjutningar i den kortikala representationen kan vara tidsberoende. De förändringar som sker mycket snabbt – inom sekunder efter bortfall av afferent inflöde – beror sannolikt på en ändrad balans mellan inhibitoriska och excitoriska impulser. Mycket talar för att en hämning av GABA-aktivitet kan spela en avgörande roll.

En minskning av hämmande impulser har också ansetts

vara en viktig faktor för omorganisation efter hjärnskador. Vid experimentella hjärnskador på mus kan man påvisa en minskning av GABA-receptorer och ökad excitabilitet i skadans omgivning upp till ett år efter en skada. De ändringar i den kortikala representationen som är träningsinducerade beror enligt experimentella data i huvudsak på ökad aktivitet i de horisontella nervbanor som förbinder olika delar av hjärnbarken med varandra. Signalsubstansen glutamat spelar där en viktig roll för induktion av sk långtidspotentiering, LTP, som har betydelse för långtidsminnet. Denna hypotes styrks av att man kan förhindra omstruktureringen genom att blockera NMDA-receptorer (en typ av glutamatreceptorer).

Vilken roll nya nervförbindelser spelar för den kortikala reorganisationen är oklart. Man har experimentellt kunnat visa att efter amputation av en hand kan nervtrådar från amputationsstumpen och från ansiktet forma nya förbindelser med nervceller i det hjärnstamsområde som normalt mottar information från handen. Små förändringar på den nivån kan få stora konsekvenser för representationen i hjärnbarken.

Även om många frågor återstår att besvara tillåter dagens forskningsläge oss att vara optimistiska inför möjligheten till bättre rehabilitering och kompensatoriska åtgärder vid skador i hjärna och händer. Ett intressant nytt område som inte berörts är påvisandet av att signaler från motoriska hjärnbarken kan användas för att styra robotarmar. Men här är steget mellan forskning och klinisk tillämpning sannolikt ganska långt.

#### Referenser

1. Johansson BB. Hjärnan formas av stimulans och utmaningar. Läkartidningen 2000; 97:440-3.
2. Johansson BB, Belichenko PV. Environmental influence on neuronal and dendritic spine plasticity after permanent focal brain ischemia. In: Bazan NG, Ito U, Marcheselli VL, Kuroiwa T, Klatzo I, editors. Maturation phenomenon in cerebral ischemia IV. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2001. pp 77-83.
3. Bara-Jimenez W, Catalan MJ, Hallett M, Gerloff C. Abnormal somatosensory homunculus in dystonia of the hand. Ann Neurol 1998;44:828-31.
4. Dahlin LB, Komoto-Tufvesson Y, Sälgeback S, Lundborg G. Waking up a sleeping sensibility. Lancet 1998;352:328.
5. Lundborg G. Brain plasticity and hand surgery: an overview. J Hand Surg 2000;25:242-52.

## Särtryck Läkartidningen

**B**oken "Mannen bakom syndromet" har fått en efterföljare: "Kvinnorna och männen bakom syndromen" med 70 artiklar som publicerats i Läkartidningen under 1990-1996. Den tar upp namn som Asperger, Bichat, Fanconi och Waldenström. Här finns också män "bakom metoden", exempelvis Doppler och Röntgen.

Denna nya bok omfattar 248 sidor och är rikt illustrerad, även med färgbilder. Därtill finns en sammanställning (i förminskat utförande) av de uppskattade tidningsomslag som hör till serien. Priset är 190 kronor + porto (60 kronor).

## Männen och kvinnorna bakom syndromen



Beställer härmed.....ex  
av boken

.....  
namn

.....  
adress

.....  
postnummer

.....  
postadress

Insändes till Läkartidningen  
Box 5603  
114 86 Stockholm

Faxnummer: 08-20 74 35

www.lakartidningen.se  
under särtryck, böcker