

Nevropsykologisk forskning ved Universitetet i Oslo

Hjernen som hjartesak

Arne Olav L. Hageberg

Journalist og nettansvarleg i Psykologtidsskriftet

Der ektepar flest nøyer seg med å bygga ein heim saman – med born, eit par bilar og kanskje ei campingvogn – har Kristine Walhovd og Anders Fjell i tillegg bygd opp eit internasjonalt anerkjent hjerreforskingsmiljø.



VIL UT: Å formidla forskinga er avgjerande for psykologane Kristine Beate Walhovd og Anders Martin Fjell, det vere seg gjennom oppslag i riksdekkande aviser, eller foredrag for ei handfull barnevernspedagogar ved ein lokal behandlingsinstitusjon.

Foto: Arne Olav L. Hageberg

Begge har publisert over hundre vitskaplege artiklar før fylte 40. Arnestaden for all denne nye kunnskapen har dei kalla *Research Group for Lifespan Changes in Brain and Cognition* – eit miljø for nevropsykologisk hjerneforsking ved Universitetet i Oslo.

– Gode psykologar er opptekne av barndomen, smiler Anders Martin Fjell.

– Vi er opptekne av heile livet, inkludert barndomen, men òg det som kjem endå tidlegare, supplerer Kristine Beate Walhovd.

Dei to sit på kontoret hennar på toppen av den langstrakte blokka til Psykologisk institutt i Oslo. På kontor og laboratorier rundt dei sit drygt 15 fulltidstilsette stipendiatar, post doc-ar og vitskaplege assistenter.

Superorganet

Hjernen er meir kompleks enn alle andre delar av kroppen. Kvar av dei 100 milliardar hjernecellene våre kan danna forbindelsar med opp til 100 000 andre nerveceller. I dei siste 50 åra har menneskeheita teke sjumilssteg på vegen mot større forståing av prosessane i dette superorganet. Forskarar over heile verda bidreg med stadig ny kunnskap. Spørsmålet Walhovd og Fjell har via livet sitt til å finna svar på, er dette: Korleis utviklar hjernen og dei kognitive evnene våre seg gjennom livet, frå vi er foster til vi blir gamle?

– Grunnlaget for dei endringane vi ser i vaksne hjernar, blir lagt veldig tidleg, jamvel i fosterlivet

– Vi starta med å studera vaksne hjernar, fortel Kristine Walhovd. – Men vi blir meir og meir fokuserte på at grunnlaget for dei endringane vi ser i vaksne hjernar, blir lagt veldig tidleg, jamvel i fosterlivet. Dette er viktig, òg når målet er å forstå aldring.

Dei aller største miljøinnflytsane ein kan sjå, ser ein i fosterlivet. Mest fordi hjernen på dette stadiet gjennomgår endringar som påverkar alt som skjer seinare. Mange av desse prosessane blir lukka for resten av livet, og konsekvensane kan vera store fordi effekten akkumulerer.

Latter og symbiose

Dei to ler mykje, gjerne av spøk og fjas, men mest i delt fasinasjon over faget og funna. Kristine Walhovd finn det for eksempel ganske fornøyelag at noko så endeframt som fødselsvekta kan predikera forskjellar i kognitiv utvikling hjå vaksne. Kan henda forskar ein på vaksne individ og freistar å skilja ei risikogruppe frå ei frisk gruppe basert på kognitiv funksjon, gjerne i samband med studiar av utvikling av hukommelse. Kva om det då er effektar av fødselsvekta ein ser, meir enn tjue år seinare? Men dette er eit apropos. Fødselsvekt er bare ein av mange variablar dei er opptekne av å sjå konsekvensane av. Viktigare for psykologane er kognitive studiar av hukommelsen gjennom heile livet, og ikkje minst treninga av den. Miljøet deira forskar òg på svikt i hukommelsen og korleis minner blir bevarte over dagar, veker, månader og år, fortel Anders Fjell.

– Ikkje bevart, eigentleg, men utvikla, sufflerer ho.

Slik snakkar dei, tar ordet og fullfører setningar for kvarandre, supplerer og korrigerer og tenker høgt i ein konstant dialog. Snart verkar den eine skarpast, snart den andre. Når han snakkar litt laust, kan ho summa saka opp i ein punchline, og omvendt. Dessutan snakkar dei fort, veldig fort. Eg må rett som det er spørja opp att. Men dei forstår kvarandre. Det er noko symbiotisk over det, som om to hjernar er opphøgd i andre potens. Morgenbladet sin jury som kåra dei til ein av ti framifrå forskrarar under førti, må ha hatt ei liknande oppleving då dei skreiv dette i grunngjevinga for nominasjonen av Walhovd og Fjell:

Sammen er de bemerkelsesverdige forskere. De har studert sammen, arbeider sammen, publiserer sammen, er gift og har tre barn. Det er umulig å nominere den ene uten den andre, og de er derfor nominert som én kandidat.

Juryleder Camilla Stoltenberg i Morgenbladet 31. august 2012

Kjempefordel å vera psykolog

Fagfeltet nevrovitenskap har si rot i biologien, men er i dag tverrfagleg. Walhovd og Fjell samarbeider med medisinlarar og biologar, statistikarar, fysikarar, kjemikarar og radiologar, men psykologien er framleis det som gjev dei retning. Anders Fjell kallar det til og med ein kjempefordel å vera psykolog når ein skal studera nevrovitenskap.

– Vi nærmar oss ting frå eit menneskeleg synspunkt. Det er veldig viktig at forsking også blir gjort på meir basale nivå, for eksempel med celleforsking, som er heilt avgjerande. Men eg trur at vi, med ein psykologisk bakgrunn, har spesiell føresetnad for å studera dei menneskelege aspekta ved hukommelse, som ikkje er så lett å studera hos dyr.

Han kallar det å forstå mennesket ovanfrå og ned. I motsetnad til det mange nevroforskaran freistar, å starta med den enkle hjernen, og forsøka å forstå kognisjonen frå det perspektivet. Det psykologiske perspektivet er også viktig fordi mykje av kunnskapen vi i dag har om hjernefunksjon og hukommelse, er basert på dyreforsøk.

– Vi synest det er eit poeng å visa det i menneske, seier Kristine Walhovd.

Veksande tru på vitskapen

Føler dei at mennesket blir meir eller mindre forståeleg etter som kunnskapen om hjernen aukar? Kristine Walhovd er mykje meir positiv til kva ein kan finna ut no, enn ho var før.

– Vitskapstrua mi har heilt klart vakse gjennom livet. Eg ser at vi kan finna ut ting, og at det er stadig fleire høve til å finna ut ting.

– Feltet vårt er på eit heilt anna kunnskapsnivå no enn for ti år sidan. Vi kan utruleg mykje meir, konstaterer Fjell.

– *Eg har lese at nokon har kalla det ein «brain plasticity revolution»?*

– At det som skjer no, er ein revolusjon? Den har gått litt meg hus forbi, seier Walhovd.

– At hjernen er plastisk, har vi visst heile tida. Det er føresetnaden for læring. Og sjølv sagt, det er ein balanse mellom plastisitet og stabilitet i hjernen; det er ei grense for kor plastiske vi kan vera, i og med at vi er menneske og skal trekka på erfaringane våre. Men teknikkane vi brukar for hukommelstrening i våre studiar, er fleire tusen år gamle. Det går på mentale reiseruter og sånt.

Ein har altså visst lenge at det er råd å bruka slike teknikkar for å hugsa betre, og så studerer vi det no eksperimentelt og tar bilet av hjernen til folk før og etter, men det er jo ikkje ein revolusjon i seg sjølv.

Revolusjon eller ikkje, spanande er det uansett, synest dei. Anders Fjell fortel om folk som går igjennom forskingsprogramma ved senteret og oppnår resultat som går på tvers av det forskarane veit er normalt.

– Hjernen deira endrar seg på ein annan måte enn venta. Det å forstå kvifor nokon har stort utbytte av intervensjonar og er gode til å endra seg og forbetra seg, og andre ikkje er det … det må jo ha noko med hjernen å gjera. Klarar vi å observera det, kan vi forstå litt av grunnlaget for kvifor det er som det er.

Kunnskap om at hjernen held seg plastisk gjennom livet, er nok meir utbreidd i dag enn for ti år sidan, ikkje minst takk vera Fjell og Walhovd si forsking og formidling, men å kalla det ein revolusjon, vil ikkje dei to vera med på.

– Men det morosame er at hjernen er i endring heile tida, same kva ein gjer, i delvis predikerbare mønster, seier Anders Fjell. Det er ikkje sånn at hjernen er i utvikling frå ein blir født til ein er tjue, og så er den «ferdig» og fast fram til ein blir 60 og gamal. Endringane er gradvise og går føre seg heile tida, gjennom heile livet, frå fosterstadiet til vi dør.

Hjernetrim verkar

– *Kva for funn har overraska mest?*

– Eg blei litt overraska over kor store positive endringar vi fann ved hukommelестrenings. Sjølv om dette var hypotesen og vi skreiv i alle søknadane at det var det vi venta å finna, så var eg aldri sikker på det, ler ho.

– *Er effektane dei same uavhengig av kva tid i livet ein trener hukommelsen?*

– Det er det vi undersøker no, seier ho, og makkeren fullfører setninga med å fortelja at dei har fokusert på dei eldre først. Ingen hadde tidlegare sett på eldre si evne til å utvikla hjernen gjennom kognitive oppgåver. Studiar av motorisk utvikling var gjort, men ikkje reine kognitive. Funna var altså tydelege. Så gjekk dei vidare til å sjå på folk midt i livet.

– Det spennande er no om unge hjerner viser same plastisitet.

Men der har dei ingen ferdige resultat å visa til, sidan dei er midt i studien. Før dei er ferdige, skal 300 personar ha vore innom MR-trommelen på Rikshospitalet.

Vi spør Anders Fjell kva som har overraska *han* mest i arbeidet.

– Det er veldig interessant å sjå på samanhengen mellom aldring og Alzheimers sjukdom og kvifor det nesten bare er eldre som får denne lidinga. Mange av endringane ein ser ved Alzheimers, ser ein også i friske hjernar, bare i mykje mindre grad. Det ser altså ut til, i større grad enn det eg hadde tenkt meg, å vera eit kontinuum. I staden for at ein kan seia at dette er ein som er sjuk og dette ein som er frisk, så ser ein gradsforskellar.

Det same gjeld utvikling; åtferdssymptom hos friske born har hjernekorrelat som liknar det ein ser hos born med ADHD. Når det er slik, at ein god del forstyrningar og avvik ligg langs ein dimensjon heller enn å vera kvalitatativt forskjellige, blir det ekstremt viktig å forstå det normale livsløpet. Det gjeld nok mange tilstandar. Alzheimer er det ekstreme, fordi den sjukdomen er så alvorlig, men det grunnleggande prinsippet er det same.

– Dei fleste modellar som ligg til grunn for forståinga av Alzheimers i dag, er veldig sjukdomsspesifikke, fortel Anders.

– *Eg las ein plass at om ein trenar hjernen godt medan ein er frisk, så kan ein utsetta eit eventuelt utbrot av Alzheimers?*

– Nja, det er ein litt omstridd konklusjon, og den er ikkje vår, understrekar Kristine. Men ein kan halda seg på eit nivå der sjukdom ikkje er detekterbar.

– *At hjernen kompenserer?*

– Det veit vi ikkje. Det er nokre studiar som tyder på at folk med høgare utdanninga kan tåla større mengder plakk, for eksempel, før det blir detekterbart.

– *Om du skal vera nyvinnande, så hjelper det ikkje å sitta der og venta. Då må du setta i gang og få ting ut og vera produktiv og effektiv*

Enkelt forklart: Om ein skårar under 50 på ein test, så har ein Alzheimers. Om ein då byrjar på 150, så tar det lengre tid å koma ned til 50 enn om du startar på 100, men du kan vera like sjuk. Får

Bjørn Dæhlie ein lungesjukdom, tar det mykje lengre tid før han er så dårleg at han ikkje orkar å gå på butikken, enn med andre lungesjuke.

Trim for eldre

Når det gjeld det å forhindra Alzheimers sjukdom, så har Walhovd og Fjell ein fersk artikkel som ser på effektar på hjernebarksendringar. Kristine Walhovd fortel at dei har målt samanhengar med fysisk trening, ulike ernæringsmarkørar, kroppsmasseindeks og blodtrykk i det vaksne livsløpet.

– Vi følgjer personar over tid og skannar dei kvart tre og eit halvt år. Dei som har meir fysisk aktivitet, har mindre reduksjon i pannelappen i løpet av dei åra. Det er jo andre ting som kan påverka dette, men vi har regregert ut fanden og hans oldemor her, så eg veit ikkje kva for ukjente faktorar det skulle vera.

Det er mykje nevrobiologisk grunnlag for å tenka seg at det å trena både kognitivt og fysisk vil kunna utsetta Alzheimers sjukdom, fortel dei to.

– Men det kan sjølv sagt vera at alt er genetisk, og at det er dei som likar å røra på seg, som er beskytta mot Alzheimers sjukdom, flirar Fjell.

– Sjølv sagt, kvitterer ektemaken.

– Stemmer det at de har brote nytt land i utvikling av metodar?

– Vi er psykologar, ikkje metodeutviklarar, så det blir feil å seia at vi har utvikla nye metodar, men vi har kanskje brukt eksisterande metodar på litt nye måtar, seier Fjell.

– Vi har vore veldig gode til ... det vi har vore bra på, er å implementera nye ting, og å kombinera dei. Som då vi begynte med MR i 2002. Då var vi ved Harvard i nokre månader, ved laben Anders M. Dale og Bruce Fischl, og lærte oss nokre verktøy for å studera hjernen som ikkje var tilgjengelege for andre. Og det samarbeidet har vi halde fram med, fortel Walhovd.

– Verktøy for å studera hjernen, kva meiner du med det?

– Dataprogram som gir måtar å analysera bileta på for å undersøka forskjellige aspekt ved hjernen, rett og slett. Analysemetodar. Og nokre gongar har vi kombinert dei litt kreativt. Men ein del av desse labane er jo reine metodelabbar som likar å samarbeida med folk som brukar metodane deira til noko ...

– Og som validerer dei! skyt Fjell inn.

– ... som validerer dei og kjem med innspel på kva som ikkje fungerer og kva som fungerer. Dei samarbeida har vore ekstremt viktig.

Kognitive korrelat

Korleis kontrollerer ein for eventuelle feil i analyseverktøyet? undrar vi.

– Vi kan ikkje kontrollera for det i kvart ledd av programmet, men når vi bruker desse metodane, for eksempel til å studera aldersendringar, og får ut data som verkar fornuftige og som korrelerer med kognitive endringar, så er det i seg sjølv ei validering av verktøyet.

I tillegg har dei fleste programma endå ei validering i botnen, forklarar Walhovd, og brukar måling av tjukkelsen på hjernebarken som døme.

– Der har dei først målt med programmet og deretter snitta opp hjernen hos den døde og målt tjukkelsen for å samanlikna dei to. Det blir gjort heile tida. Eller når ein studerer rørsla til vassmolekul, som blir brukt for å seia noko om mikrostrukturen til kvit substans, då har ein dyremodellar og gjer studiar av dette. Deretter snittar ein opp dyrehjernane for å sjå korleis det ser ut. Ikkje det at ein har

full kontroll, absolutt ikkje, mykje av det som ligg til grunn, er ikkje godt nok kjent, men ein vel i alle fall noko som har eit slags fysisk korrelat.

- Og vi kan finna kognitive korrelat til dette her, supplerer Walhovd.
- *Ja, de må vera verdifulle å samarbeida med fordi de er psykologar i eit slikt felt?*
- Ja, det er viktig, samstemmer dei.

Sampelstørrelse

Anders Fjell fortel om den første tida, som då dei var stipendiatar i 2002 tok billigaste bussen heim frå forskingskonferanse i Stockholm for å få råd til å skanna endå ein hjerne.

- No får du det til å høyrast ut som om alt var mykje betre før, smiler Kristine.
- Nei, men vi var veldig dedikerte. Det var ein helvetes buss.

På grunn av metodeutviklinga i feltet er krava til utvalsstorleik heilt andre i dag enn dei var då Walhovd & Fjell sette namnet på sine tidlegaste papers. Den første større studien deira blei med 70 deltagarar kategorisert som *large sample study*. I dag ville dei blitt blankt avvist i seriøse tidsskrift på grunn av eit altfor lite utval. Når moderne metodikk kan krevja 1000 deltagarar, har det store konsekvensar for arbeidsmåten og organiseringa av forskinga. To iherdige stipendiatar hadde snart møtt veggen, same kor mange humpete bussar dei heldt ut, og kor mykje luft og kjærleik dei levde på. I dag er ein avhengig av å koma inn i eit større miljø og samarbeida, også på tvers av fag. Også forskingsfinansieringa bygger opp under dette, fordi det ikkje lenger lar seg gjera å få utløyst midlar til små prosjekt som dei Fjell og Walhovd drog i gang.

Kul miks

For å illustrera kor tverrfagleg feltet faktisk er, og kor viktig det er blitt med samarbeid og tilgang til store datamengder, fortel Anders Fjell om ein artikkel dei held på med for tida om normal aldring og Alzheimers relatert til utvikling og evolusjon.

- I denne studien inkluderer vi data frå utviklingspsykologi, aldringsstudiar, og to ulike studiar med skanningar av apehjernar. Det blir ein veldig kul miks. Studien er basert på mengder av data frå heile verda, som det ville vera umogleg å henta inn sjølv. Det er så gøy!
- *Og så handlar det kanskje òg om verktøyet, at datamaskinene er blitt så sterke at dei kan behandla så store datamengder?*

– Ja sjølv sagt, det hjelper jo det òg, men det har dei eigentleg vore ei stund. Det byrja å koma rett etter at vi kom inn i feltet, seier Fjell.

Kristine Walhovd fortel at dette er noko dei har snakka om av og til, korleis dei har vore heldige og kome litt i forkant av utviklinga heile tida.

– Som då vi var på Harvard hausten 2002, då var den typen analyseverktøy som vi lærte å brukta, eigentleg ikkje offentleg tilgjengeleg endå. Vi var omtrent dei første utanfor Boston som brukte programmet FreeSurfer, vi tok det med oss og kom litt heldig ut. Slik har vi generelt vore litt heldige med å vera tidleg ute. Og det er viktig. Det ser vi no òg, at når vi har tenkt på noko, så er det nokon andre som har tenkt på det same samstundes. Og det er fint det der med tidsanden, men det betyr òg at om du skal vera nyvinnande, så hjelper det ikkje å sitta der og venta. Då må du setta i gang og få ting ut og vera produktiv og effektiv. Det er klart det på ein måte var lettare for oss fordi vi var to og kunne sitta på labben heile kvelden, eller kva som helst, for vi hadde jo kvarandre og ...

Her tar Anders over:

- Det var nok ein fordel at vi var veldig kjappe fordi vi var bare to ...
- Ja, og så hadde vi ikkje behov for å vera alle moglege andre stadar, fordi vi var saman òg. Det var ein spesiell situasjon, som var heldig for å koma i gang.

Ein god idé er sjeldan god

Anders siterer James Watson, som oppdaga DNA-molekylet, for å ha sagt at om du har ein god forskingsidé som ingen andre har tenkt på, så er den ikkje god. Poenget er: Kjem du på noko smart, så er det ofta nokon andre som har kome på det same. Det handlar om at du alltid bygger på den forskinga som er – gode idear følgjer naturleg frå der vi er i verda nett no.

- Så er det nokon som har evne til å følgja dei opp, og andre som ikkje får det til, eller som bare er litt treige – eller ikkje så raske.

Difor må ein som forskar alltid ha pengar til å begynna å implementera og vidareutvikla ting fortløpende, utan å måtta søka forskingsrådet etter midlar først, poengterer Kristine Walhovd. Dagens system for forskingsfinansiering tar ikkje høgd for dette.

- Ein skal detaljplanlegga eit prosjekt som ein set i gang eitt år etter. Det er urealistisk, ingen jobbar slik. I realitetten skriv du om eit prosjekt som du har begynt å pilotera og få inn data på. Vi er heilt avhengige av å ha lause midlar til å setta i gang å undersøka og grava etter ting i data vi har og ...

Mannen bryt inn:

- Viss vi plutseleg får ein kjempegod idé, må vi kunna setta i gang med ein gong. For det er garantert nokon andre som held på med akkurat det same. Slik får vitskapen også litt fart i seg. Ikkje at ein konkurrerer, men ein jobbar mot å løysa dei same problemstillingane.

- Eigentleg skulle ein bare sendt inn CV-en sin: Dette er det eg har gjort dei siste åra. Eg veit ikkje kva eg skal gjera dei neste fire, men eg søker om pengar til å halda fram med å utvikla denne forskinga. Og faren for misbruk er minimal. Ei løying gir eigentleg bare dobbelt opp med jobb til den som søker, for den same løna.

- Det er jo ikkje pengane som driv oss. Det er ønsket om å gjera morosame ting, understrekar Anders Fjell.

- Interessante ting, kan vi seia, eller så høyrest vi ut som born som gjer alt for å ha det gøy, flirar kona.

- Ja, spanande ting.
- *Viktige ting.*
- Ja, viktige ting. Alvorlege, vaksne ting, seier han.
- Vi tullar ikkje, vi forskar her, konkluderer ho.

KRISTINE B. WALHOVD OG ANDERS M. FJELL

- Psykologar og professorar i nevropsykologi ved Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo
- Grunnleggjarar av *Research Group for Lifespan Changes in Brain and Cognition*
- Mottok i 2006 Fridtjof Nansens belønning for yngre forskarar, og blei i 2012 kåra av *Morgenbladet* sin jury til å vera blant dei ti beste norske forskarane under førti