

Hjernens funksjonelle plastisitet med særlig fokus på pasienter med epilepsi

Hjernen er alltid i forandring. Disse endringsprosessene foregår i tett interaksjon med omgivelsene. Denne evnen til erfaringsbasert forandring er uttrykk for hjernens plastisitet.

TEKST

Helge Bjørnæs

PUBLISERT 1. september 2008

ABSTRACT:

Functional plasticity of the brain, with special emphasis on epilepsy

The term «functional plasticity» refers to the brain's ability to change as a function of experience as well as its capacity to recover, both structurally and functionally, from illness or damage. A high degree of functional plasticity is found in the young brain. Recent research also suggests a greater degree of brain plasticity in adult and elderly individuals than previously believed, and describes how plastic processes can in fact be enhanced. These results may provide a foundation for new treatment opportunities in both children and adults with brain damage or brain disease. Unfortunately, there are still significant limitations to functional recovery, and these are also briefly discussed.

Keywords: Functional plasticity, stem cells, brain damage, early vulnerability, epilepsy

Begrepet plastisitet brukes til å beskrive endringer som skjer både som ledd i normal utvikling og om de tilpasninger og forandringer som foregår etter en skade eller sykdom i hjernen. En enkel definisjon av cerebral plastisitet kan da formuleres slik: «Cerebral plastisitet er hjernens evne til å forandre seg som følge av erfaring og til å restituere seg etter skade eller sykdom. Dette omfatter både struktur og funksjon.» En sentral drivkraft for plastisiteten, både den strukturelle og den funksjonelle, synes å være individets behov for å forbedre sine funksjoner, bli flinkere, mestre oppgaver og omgivelser bedre. Sosialt samspill, anledning, lyst, motivasjon og å lykkes spiller viktige roller her (Siegel, 2001).

Plastisiteten kommer til uttrykk på det genetiske, molekylære og nevronale nivå, dessuten på system- og adferdsnivå (Raymont & Grafman, 2006), og den kan følgelig studeres og måles på mange forskjellige måter. Det vil føre altfor langt å komme inn på alle disse nivåene, dessuten er mye av stoffet vanskelig tilgjengelig for oss som ikke er involvert i basalforskning på disse områdene. Jeg vil nevne noen eksempler på plastiske

prosesser på ulike nivåer, men bare gå nærmere inn på reorganisering av funksjon, som er mest studert av nevropsykologer, dessuten si litt om nevrogenese.

- Nevrogenese, dannelse av nye nevroner (og gliaceller), foregår mest før fødsel, men fortsetter trolig gjennom hele livet.
- Apoptose, programmert celledød, som bl.a. rammer nevroner som ikke kommer i bruk, og som foregår mest i tidlig barnealder.
- Endringer i forbindelse med læring, «long term potentiation» (LTP): En varig økning i synaptisk transmisjon etter en høyfrekvent simultan nevronal stimulering, foregår hele livet.
- Synkronisering av nevronale baner som er i aktivitet samtidig, prosesser som foregår hele livet.
- Erfaringsavhengig «pruning», som består i en eliminering av dendritter, aksoner og synapser som ikke blir effektive, noe som trolig foregår opp til ca. 16 års alder.
- Modulering av nevronal aktivitet fra gliaceller, foregår trolig hele livet.
- Myelinisering, som foregår opp til 25 års alder.
- Strukturelle endringer/økning av dendritter, spinae, aksoner og synapser, foregår også hos voksne.
- Intra- og interhemisfærisk reorganisering av funksjoner etter skade, også i voksen alder.

I denne artikkelen vil jeg legge mest vekt på plastisitet etter hjerneskader og sykdommer, ettersom det ligger nærmest opp til det nevropsykologer jobber med, og bare komme inn på plastisitet i normalfungerende hjerner i den grad det er relevant. Mye av stoffet er hentet fra forskning på pasienter med epilepsi, men en regner med at de prinsippene for plastisitet som fremkommer her, likevel langt på vei har generell gyldighet.

Barn

Forestillinger fra frenologenes dager om at hjernen består av en rekke sentra med avgrensede og spesialiserte oppgaver, ble radikalt endret da forskning på dyr antydte at hjernen er utpreget fleksibel. Et dyrs nedsatte evne til å lære etter eksperimentelt påførte skader i hjernen ble gjenvunnet etter forholdsvis kort tid. Det var av mindre betydning hvor i hjernen skaden ble påført, derimot hadde skadens størrelse noe å si. Slike forskningsresultater ga opphav til hypotesene om at hjernen fungerer i kraft av sin masse, og at forskjellige områder har potensial til å understøtte ulike funksjoner etter skade, ekvipotensialitet, egenskaper som ble funnet å være sterkest uttrykt hos unge individer (Lashley, 1929).

Større plastisitet i hjernen til yngre individer ble også demonstrert gjennom studier av fokale traumatiske hodeskader hos aper av forskjellig alder. Kennard fant at yngre aper kom seg forttere og viste mindre sekvele enn voksne (Kennard, 1942). Disse funnene ga opphav til det som av Hans Lukas Teuber ble kalt «The Kennard Principle» (Se Kolb, 1995).

Overbevisende evidens for plastisitet i den unge hjernen også hos mennesker ble demonstrert gjennom oppfølging av barn som hadde gjennomgått hemisfærektomier. Dette er en kirurgisk behandling som oftest tilbys for barn med katastrofal epilepsi og en høyresidig hemiplegi. Behandlingen bestod i begynnelsen av at en fjernet så å si hele cortex på den syke siden. På grunn av mange komplikasjoner gjøres inngrepet i dag på en mer modifisert måte, men på omtrent de samme indikasjonene. Selv om det var venstre hemisfære som ble fjernet, utviklet disse barna et tilsynelatende normalt språk. Når de ble satt til å løse språklige oppgaver, viste det seg likevel at språket deres ikke var fullgodt, enten de ble sammenlignet med friske barn eller med barn operert i høyre hemisfære (Dennis & Whitaker, 1976; Dennis & Kohn, 1975). Sammenlignet med de varige språkproblemene en kunne observere hos voksne slagpasienter, var dette likevel en bemerkelsesverdig utvikling, og slike funn bidro til stor optimisme på barns vegne når det gjelder de langsiktige kognitive effektene av hodeskader. Teuber er i denne sammenhengen tillagt følgende utsagn: «If you are going to have a brain damage, have it early».

Hemisfærektomi er fremdeles en aktuell behandlingsform for særlig selekterte grupper av barn med epilepsi. Uansett inngrepsside utvikler de et funksjonelt språk, forutsatt at operasjonen gjøres i riktig alder. Det er flere forskere som finner at barn med inngrep på høyre side oppnår et noe bedre språk enn dem med inngrep i venstre hemisfære (Brown, 2006), noe som tolkes som et uttrykk for at venstre hemisfære fra naturens side synes å være best skikket for språkutvikling (Curtiss & Schaeffer, 2005).

Hemisfærektomi er et drastisk inngrep, og en kan undre på hva som skjer med generell kognitiv utvikling med bare halve cortex intakt. Når en studerer intellektuelt funksjonsnivå hos barn som gjennomgår en slik operasjon, ser en at de både på kort og lang sikt stort sett holder seg på sitt preoperative nivå, som oftest er et mer eller mindre retardert nivå. Noen barn går noe tilbake over tid, andre kan gå noe fram (Devlin et al., 2003; Pulsifer et al., 2004).

Ved lang tids oppfølging ser en at de plastiske prosessene ikke synes å være like gunstige for alle funksjoner. Språkfunksjoner tenderer mot å bli bedre jo lengre tid som har gått siden operasjonen, mens det samme ikke gjelder for intellektuelt funksjonsnivå (Curtiss & Schaeffer, 2005).

Lignende funn er rapportert fra studier av barn med unilaterale hjernesker som har oppstått omkring fødselstidspunktet (perinatale skader). Slike barn utvikler også et langt på vei normalt språk, og det gjør de uansett på hvilken side skaden sitter. Men også her ser en at barna har problemer med krevende språkoppgaver, for eksempel grammatiske, sammenlignet med friske barn. Forskerne finner imidlertid ikke forskjeller mellom barn med venstresidig og barn med høyresidig skade (Bates et al., 2001)

Ved hemisfærektomier, særlig når det gjelder de eldre seriene som er rapportert, hvor inngrepet var svært omfattende, er det liten grunn til å tvile på at språk utviklet seg i den ikke-opererte hemisfæren, ettersom det neppe var vev igjen som kunne understøtte

språk i venstre hemisfære. Dette ble imidlertid ikke konkret påvist. Når det gjelder barn med venstresidige skader eller inngrep av mindre omfang, er det også en mulighet for at språk kan utvikle seg i atypiske områder på samme side som skaden. Etter hvert som det er blitt mulig å studere omorganisering av språk mer direkte, har en vist at det ofte er tilfelle.

Jeg skal gå noe nærmere inn på tre av metodene som brukes for å lokalisere kognitive funksjoner i hjernen, Wada-test, elektrisk språklokalisering og funksjonell MRI.

Wada-test

Wada-testen er oppkalt etter japaneren Juhn Wada, som innførte metoden i human epileptologi i 1949 (Wada & Rasmussen, 1960). Dette er en invasiv prosedyre der en gjennom et kateter som føres inn via en arterie i lysken, sprøyter inn et hurtigvirkende sovemiddel, amycal (natrium-amobarbital), i den ene hjernehalvdelen, noe som medfører at denne delen blir bevisstløs, eller sovner, mens den andre halvdelen er våken. I den tilstanden tester nevropsykologen pasientens språk og hukommelse. Bedøvelsen går ut etter 5-10 minutter, og etter minst 30 minutter gjentas prosedyren i den andre hjernehalvdelen. På den måten får en ganske sikker informasjon om hvilken side av hjernen det er som bl.a. forestår språk og hukommelse, eventuelt om begge sider bidrar.

Selv om prosedyren kan høres skremmende ut, er det få pasienter som ved intervju etterpå synes det var særlig ubehagelig. Det virker som det oppstår mangelfull sykdomsinnsikt, anosognosi og/eller halvsidig nedsatt oppmerksomhet, neglekt, som gjør at pasienten registrerer lite fra perioden der bedøvelsen virker. Prosedyren kan derfor også brukes på barn.

Denne prosedyren har vært brukt ved epilepsikirurgisk virksomhet de fleste steder i verden og har gitt et stort materiale for vurdering av plastisitet. Hos oss foregår denne virksomheten hovedsakelig ved Rikshospitalet i et samarbeid mellom Radiologisk avdeling og Seksjon for klinisk nevropsykologi og psykiatri ved SSE. Jeg vil kort referere noen av våre funn:

Hos pasienter som har epileptisk fokus i venstre hemisfære (n = 106), finner vi at 22% har atypisk språklokalisering (høyresidig el. bilateralt, mot ca. 3% i normalbefolkningen). Prosentandelen øker jo tidligere epilepsien har startet, til 31% hos dem med debut før 5 års alder (n = 29) (upubliserede data ved Epilepsisenteret-SSE, Rikshospitalet). Våre tall stemmer noenlunde med andre undersøkelser. For eksempel fant Janszky og medarbeidere (Janszky et al., 2003) at 24% av deres pasienter med venstresidig temporallappsepilepsi hadde atypisk språklokalisasjon (n = 100). I tilsvarende pasientgrupper er det rapportert en noe høyere andel atypisk språklokalisasjon hos kvinner enn hos menn (Helmstaedter, Brosch, Kurthen & Elger, 2004).

Hjernens plastisitet for omorganisering av språk er størst i de første leveårene og avtar gradvis, slik at muligheten for en atypisk lokalisering er liten dersom epilepsien

debuterer i voksen alder, i hvert fall slik språklokalisering evalueres med Wada-testen. Hvor lenge en slik plastisk omorganisering er mulig, er det ikke full enighet om. Hos epilepsipasienter finner en atypisk språklokalisasjon ved debutalder opp til 12-13 år, muligens med et noe kortere tidsvindu for piker enn for gutter (Strauss, Wada & Goldwater, 1992).

Derimot ser det ut til at visse aspekter av hukommelsesfunksjoner har et lengre tidsvindu for eventuell omorganisering. Helm-staedter og Elger (Helmstaedter & Elger, 1998) finner indikasjoner på at konsolidering av hukommelsesinntrykk og gjenkalling, som i stor grad er avhengig av mesiale temporale strukturer med hippocampus som den viktigste, synes å kunne gjennomgå en funksjonell reorganisering også i voksen alder, mens de antatt mer kortikale aspektene av hukommelsen, læring/tilegning, ser ut til å ha kortere tidsvindu.

Det er altså mulige kjønnsforskjeller når det gjelder hjernens plastisitet for omorganisering av språkfunksjoner, der tidsvinduet synes å være lengre for gutter enn for jenter, noe en tror kan komme av at jenter modnes noe raskere enn gutter. Til gjengjeld kan det hende at enkelte plastiske prosesser er mer effektive hos kvinner enn hos menn: Blant voksne pasienter med epilepsi som debuterte i barneårene og som har språkfunksjoner knyttet til venstre hemisfære, ser det ut til at kvinners verbale hukommelse tåler et epilepsikirurgisk inngrep i venstre temporallapp bedre enn menns: Menns verbale hukommelse går tilbake postoperativt, i motsetning til kvinners (McGlone, 1977; Trenerry, Jack, Cascino, Sharbrough & Ivnik, 1995; Bjornaes, Stabell, Roste & Bakke, 2005). En tolker dette som tegn på at disse kvinnene har en funksjonell reserve for verbal hukommelse som menn ikke har. Sammenligning med hukommelsesresultater hos kvinner og menn som opereres i høyre hemisfære, tyder imidlertid ikke på at kvinner generelt har mer bilateralt fordelt verbal hukommelse enn menn. Resultatene tas derfor til inntekt for en hypotese om at kvinners hjerner, eller rettere jenters, er mer plastiske når det gjelder verbal hukommelse ved tidlig innsettende skade eller dysfunksjon i venstre hemisfære (Trenerry et al., 1995). Jeg må tilføye at disse tolkningene er noe kontroversielle og avventer verifisering gjennom mer forskning.

Elektrisk stimulering

Wada-testen gir gode holdepunkter for å bestemme språkside, men den kan ikke lokalisere språkområder nærmere. I tilfeller der et kirurgisk inngrep planlegges i nærheten av klassiske språkområder, Broca eller Wernicke, er det mulig å lokalisere språkområder mer nøyaktig ved elektrisk stimulering direkte på hjerneoverflaten. Dette kan gjøres gjennom elektrodene i en elektrodematte som er lagt inn på hjerneoverflaten i den hensikt å registrere og lokalisere et epileptisk fokus (ekstraoperativt), eller det kan gjøres med pasienten våken under selve operasjonen (intraoperativt). Strømmen lammer eller forstyrrer aktivitet i et lite område, og ved å variere stimuleringspunktene systematisk mens pasienten utfører benevningsoppgaver, kan en kartlegge ganske nøyaktig yttergrensene for essensielle språkområder. Dette gjøres for å beskytte mot

språkskader på grunn av inngrepet, men det gir samtidig innblikk i individuell variasjon med hensyn til lokaliseringen av slike språkområder. Resultatene viser at språkfunksjoner, i tillegg til å kunne «flytte» over i motsatt hemisfære og utvikle seg der ved skader i venstre hemisfære, alternativt synes å kunne utvikle seg i atypiske områder innenfor den samme hemisfæren. Ekstraoperativ språkkartlegging hos barn har vist at språkfelter kan ligge betydelig foran det en normalt regner som fremre språkområde eller Brocas område (Kadis et al., 2007).

Egne resultater fra språkkartlegging i forkant av epilepsikirurgisk behandling har vist at områder av essensiell betydning for språk (benevning) kan ligge langt fram mot temporalpolen på venstre side, langt foran det en vanligvis regner som bakre språkområde, eller Wernickes område. Ojemann og medarbeidere (Ojemann, Ojemann, Lettich & Berger, 1989) har vist at språkpunkter der kortikal stimulering gir afasi eller benevningsvansker, kan forekomme over store deler av venstre hemisfære hos epilepsipasienter. En tror dette er uttrykk for den plastiske forflyttingen av funksjon innenfor samme hemisfære på grunn av epileptiske forstyrrelser i de tradisjonelle språkområdene, men ettersom slike undersøkelser ikke kan utføres på friske personer, kan en ikke utelukke at dette er varianter en kan finne også i en normalpopulasjon.

Funksjonell magnet-tomografisk «imaging», fMRI

Begge metodene som er nevnt ovenfor, er invasive og derfor bare forbeholdt nevrokirurgiske pasienter. Men det finnes i dag en rekke andre metoder, som ikke er invasive, hvor en også kan studere hvor kognitive funksjoner foregår i hjernen. Av disse vil jeg her bare omtale fMRI.

fMRI kan brukes til å studere endringer i blodgjennomstrømning i større eller mindre områder i hjernen. Blodgjennomstrømningen gjenspeiler det relative aktivitetsnivået i de områdene som studeres. Aktivitetsnivået øker når et område engasjeres i en kognitiv oppgave eller aktivitet. Når en gir språkoppgaver, ser en derfor en relativ økning av aktiviteten i de områdene som bidrar til språkfunksjonen. Metoden kan brukes både på barn og voksne pasienter, og den kan brukes i forskningsøyemed på friske kontrollpersoner.

Akkurat hvordan omorganiseringen av språk foregår, er lite kjent. Ved å studere kortikal aktivisering til språkoppgaver hos friske barn og voksne ved hjelp av fMRI viste Brown og medarbeidere (Brown et al., 2005) at det skjer endringer over tid når det gjelder utbredelse og lokalisasjon av aktivitet: barn viser mer utstrakt aktivisering enn voksne, både i venstre og høyre hjernehalvdel. Det er da mulig at det som skjer ved skader i klassiske språkområder hos barn, er at språkfunksjoner fortsetter å utvikle seg i disse utstrakte områdene, og at en ikke får den mer fokale lokaliseringen til temporoparietale og frontale områder som en normalt ser hos voksne.

fMRI viser hvilke områder som deltar i en funksjon, men metoden kan ikke si om vedkommende område er essensielt for funksjonen, om det kan unnværes, og heller ikke noe om kvaliteten i vedkommende funksjon. En annen begrensning er at avgrensningen av aktivitetsområder i forhold til omliggende områder skjer på statistisk

grunnlag, det vil si at områdene snevres mer inn jo høyere signifikanskrav en setter. Det betyr at grensene kan settes for snevre, slik at en ikke omfatter alt som er nødvendig for funksjonen, eller for løse, slik at ikke-nødvendige områder kan komme med. Metoden kan derfor vanskelig erstatte stimuleringskartlegging.

Voksne

Det var tidlig klart at den cerebrale plastisiteten hos barn avtok med alderen. Selv om en ikke har hatt eksakte grenser for når funksjonell omorganisering er mulig, har en antatt at det hos voksne var liten eller ingen mulighet for at uskadde områder kunne ta over for skadde områder for å gjenvinne funksjoner.

Nyere forskning har vist at disse antakelsene nå må modifiseres. For eksempel viser en undersøkelse av Vitali og medarbeidere at det ser ut til å kunne foregå reorganisering av språk også hos voksne (Vitali et al., 2007). De har gjennomført en systematisk språktrening hos to pasienter med langvarig, kronisk afasi etter venstresidig hjerneslag. Treningen bestod i at det ble gitt fonologiske holdepunkter (cues) for å lette benevning av bilder. Begge fikk en times trening per dag inntil begge hadde nådd et fastsatt kriterium for treningseffekt. Dette tok 4 uker for den ene, 8 uker for den andre. Begge ble markert flinkere til å benevne de aktuelle bildene. På fMRI så en hos den ene at det etter treningen ble økt aktivitet i randsonen rundt lesjonen. Dette ble tatt som tegn på at friskt vev i samme hemisfære kunne mobiliseres for språkaktivitet. Hos den andre, som var hele 53 år gammel, ble det etter treningen observert økt aktivisering i høyre hemisfære i et område som tilsvare Brocas område. Forfatterne tolker dette som eksempler på at språktrening kan indusere reorganisering av benevningsfunksjon selv i godt voksen alder.

Tilsvarende reaktivering av tilgrensende og kontralaterale områder etter språktrening er også rapportert tidligere (Leger et al., 2002; Peck et al., 2004). Meinzer og medarbeidere brukte magnetencefalografi (MEG) og kunne vise at det skjedde en endring i randsoner rundt skadde områder etter trening, og tolket dette som tegn på en vitalisering av vevet (Meinzer et al., 2004). Det synes imidlertid som om opptrening etter hjerneslag må foregå ganske intensivt, når det gjelder språk, minimum en times trening hver dag over flere måneder (Pulvermuller et al., 2001). Intensiv trening kan trolig også bedre hukommelsen. Dette ble vist hos en gruppe friske eldre mennesker som gjennomgikk 1 times hukommelsestrening daglig i 8 til 10 uker. De viste signifikant bedring på de oppgavetyper det ble trent på, og treningen hadde generaliseringseffekt også på tradisjonelle nevropsykologiske hukommelsesprøver som det ikke var blitt trent på. Denne treningseffekten hadde også en viss varighet ettersom den var til stede enda etter 3 måneder (Mahncke et al., 2006).

Hva er mekanismene bak plastisitet hos voksne?

Mye tyder på at det er tilsvarende mekanismer bak plastisitet hos voksne som hos barn, og at endringene i stor grad er erfaringsavhengige. Men fordi prosessen med beskjæring av nevronale nettverk, «pruning», trolig er avsluttet hos voksne, regner en med at de

endringene som skjer, vil være mindre omfattende enn hos barn (Johnston, 2003). Det har likevel knyttet seg mye interesse til mulighetene for vekst, utvikling og effektivisering av aksoner, dendritter og synapser og til dannelse av nye nevroner i voksen alder. Her vil jeg bare kort gå inn på dannelse av nye nevroner.

Stamceller

Under utviklingen av hjernen på fosterstadiet foregår dannelsen av nevroner hovedsakelig i ventrikkelveggen. De umodne cellene, neuroblastene, migrerer til de delene av cortex der de skal utvikle seg til voksne nevroner, knytte forbindelser med andre nevroner og komme i bruk. Denne aktiviteten er ikke avsluttet før fødselen, slik en tidligere antok, men fortsetter både utover i barndommen og videre opp i voksen alder, og til tross for at den gradvis avtar, blir det aldri helt stopp. Det er særlig i to områder en nå kjenner til, at dette foregår også hos voksne individer: Subventrikulær sone i veggen i sideventriklene, og subgranulær sone i gyrus dentatus ved hippocampus.

De cellene som gir opphav til nye nevroner også hos voksne, kalles voksne stamceller. Dette er udifferensierte celler som finnes blant differensierte celler, og som har beholdt evnen til å dele seg slik at det blir en ny stamcelle og en celle som etter delingen kan omdannes til andre celletyper. I motsetning til embryoniske stamceller, som kan gi opphav til alle slags celletyper, er de voksne stamcellene begrenset til å kunne bli det som vevet de dannes i, gir mulighet for. Når det gjelder stamceller i hjernen, er derfor mulighetene begrenset til nevroner og gliaceller, dvs. astrocytter og oligodendrocytter. Den delen av stamcellene som kan utvikle seg videre, de såkalt progenitorcellene, migrerer til områder der de integreres med andre celler og «blir» det nabocellene er. Som nydannete nevroner knytter de forbindelser med andre nevroner via utvekst av dendritter, aksoner og synapser, og vil i løpet av noen uker etter nydannelsen kunne integreres i eksisterende nettverk som nye «medarbeidere», forutsatt at vevet er «permissivt» til slike umodne celler. Slik aktivitet foregår i stort omfang fra subventrikulær sone til luktelappene på voksne rotter og har her tydeligvis en funksjon med å bedre/vedlikeholde luktesansen. Det er også vist nydannelse av nevroner i den subgranulære sonen ved hippocampus hos rotter. Her blir ca 9000, eller ca 0,1%, av de granulære cellene (gryncellene) i gyrus dentatus byttet ut med nye nevroner hver dag og bidrar til vedlikehold av det hippokampale nettverket. Økning av slik nevrogenese i hippocampus sammenfaller med bedre læringskapasitet hos rotter, og forhold som hindrer nevrogenese (f.eks. radioaktiv stråling), svekker læreevnen. Økt nydannelse av nevroner gir også raskere bedring av læreevne etter eksperimentelle skader. Den forholdsvis raske effekten på læring etter tiltak for å stimulere nydannelse av nevroner (se nedenfor) tror en kan skyldes at de nydannete cellene på et tidlig stadium er mer eksitabile og får mer plastiske synapser enn de har etter at de er blitt fullmodne (se Kitabatake, Sailor, Ming & Song, 2007).

Hos mennesker synes det å være tilsvarende aktivitet på tilsvarende områder i hjernen, og det er mulig at den subventrikulære sonen hvor nydannelse av nevroner kan foregå,

er ganske utbredt hos mennesker (Quinones-Hinojosa, Sanai, Gonzalez-Perez & Garcia-Verdugo, 2007). Ettersom dette i mindre grad synes å foregå for å erstatte nevroner i luktelappen hos mennesker, kan det være andre mulige destinasjoner for nydannete celler her. At nydannete celler kan bevege seg til andre steder enn luktelappen, har en eksempler på også i dyremodeller, der det ble påvist nye nevroner i CA1-området i hippocampus hos rotter. Disse nevronene tror en ikke kommer fra subgranulær sone i gyrus dentatus, som ligger tett integrert med hippocampus, men fra subventrikulær sone, som ligger utenfor hippocampus. Det vil si at celler fra ventrikkelveggene antakelig ikke bare har luktelappene som mulig destinasjon, men også andre deler av hjernen (se Richardson, Sun & Bullock, 2007). Dette er interessant i forbindelse med hjerneskader. Dannelsen av nye nevroner stimuleres bl.a. av skader i hjernen. Skadet vev synes å sende ut substanser som både stimulerer til nydannelse av nevroner og som styrer migrasjon av udifferensierte celler til det skadete området, slik at skaden kan utbedres (Richardson et al., 2007). Det er også påvist udifferensierte celler (nevroblaster) i cortex som gjør at en ikke kan utelukke at det er nevrogenerative muligheter også her. Nevrogenese hos voksne mennesker foregår utvilsomt, og i større omfang enn tidligere antatt. Den funksjonelle signifikansen av dette er imidlertid ukjent (Ortega-Perez, Murray & Lledo, 2007).

Hos dyr er det altså vist at nydanning av nevroner er en plastisk mekanisme av betydning både for forbedring og gjenvinning av funksjon hos voksne individer. Det er grunn til å tro at nevrogenese virker på tilsvarende måte også hos voksne mennesker. Et eksempel: Det rapporteres om et tilfelle hvor det ble samlet nevroblaster fra cortex hos en pasient med en traumatisk skade og plassert i såret, noe som førte til bedre heling (Richardson et al. 2007). Strategier for «nevroreparasjon» viser også lovende resultater etter hjerneslag (Rodriguez-Gonzalez, Hurtado, Sobrino & Castillo, 2007).

Det er likevel et men: Erfaring viser at voksne mennesker som får hjerneskader, ofte får varige mén. Det viser jo med all tydelighet at nevrogenese i slike tilfeller ikke er tilstrekkelig som et helende prinsipp. Men i de tilfeller der kognitive svikt etter en skade etter hvert forsvinner, kan en tenke seg at slike prosesser kan ha bidratt til dette.

Eldre

Det er imidlertid en annen sammenheng der en antar at plastiske prosesser kan utgjøre en viktig fordel: Ved naturlig aldring. Det er vist at det skjer et gradvis svinn av hjernevev fra godt voksen alder med klar akselerasjon hos eldre mennesker. Denne atrofi er mest tydelig over prefrontale og parietale områder. Atrofi skyldes hovedsakelig tap av synapser, som starter i ung voksen alder, tilbakedanning av dendritter, og, hos eldre, en degenerering av hvit substans. Det er derimot ikke et en-til-en-forhold mellom grad av atrofi og kognitive endringer, for eksempel er det ingen klar sammenheng mellom tykkelse av cortex og eksekutive funksjoner hos eldre mennesker (Fjell et al., 2006). Dette *kan* skyldes plastiske, kompenserende mekanismer (Greenwood, 2007). Greenwood tenker seg at atrofi, i likhet med hjerneskader, kan gi kognitive svikt, som igjen fører til endringer i prosesserings-strategier. Dette gjenspeiler

seg i en funksjonell omstrukturering, vist ved økt aktivering i tilgrensende vev og til dels i homologe områder kontralateralt. Slik kan den kognitive svikten som skriver seg fra atrofi, kompenseres av den kognitive gevinsten fra de plastiske prosessene.

Mange studier viser at slik omstrukturering kan skje spontant. fMRI-studier har bl.a. vist at eldre mennesker bruker større kortikale områder ved utførelse av kompliserte motoriske oppgaver. Slik aldersrelatert overaktivering kunne tenkes å være tegn på en sviktende evne til å ta i bruk relevante områder, en de-differensiering som ikke bedrer utførelsen, men en fersk undersøkelse viser at dette også kan skyldes en kompenserende mekanisme som bedrer utførelsen og slik motvirker effekten av cerebral atrofi, i tråd med Greenwoods hypoteser (Heuninckx, Wenderoth & Swinnen, 2008).

Er det mulig å påvirke de plastiske prosessene?

Nevrogenesen kan stimuleres, som antydnet ovenfor. Donald Hebb viste allerede på begynnelsen av 1940-tallet at «enriched environment», som bestod i at forsøksdyr ble gitt bedre muligheter til både «sosialt» samvær og fysisk utfoldelse/utfordringer, hadde god effekt på læring og resulterte i velutviklede hjerner med mer grå substans enn det en fant hos dyr som ble holdt i en mer skjermet tilværelse (Hebb, 1947). Det er senere vist at beriket miljø blant annet stimulerer til økt nydannelse av nevroner. Denne økningen er prosentvis omtrent den samme hos unge og eldre individer, men ettersom aktiviteten i utgangspunktet er betydelig større hos de unge, er antall nye nevroner langt større hos dem (Richardson et al., 2007).

Andre måter å stimulere til økt nevrogenese på er bl.a. systematisk trening, f.eks. intensiv trening, inklusive blokkering av den friske armen ved hemiplegi (Taub, 2004), tilførsel av visse medikamenter (noradrenalin, amfetamin, litium, valproat med mer), transkraniell magnetisk stimulering, o.a. (Duffau, 2006). Fremtidig forskning vil kunne bidra til stadig mer effektive og skreddersydde rehabiliteringsprogrammer basert på den økende kunnskapen om hjernens plastiske muligheter hos barn og voksne.

Prinsipper for å indusere plastiske prosesser kan også tenkes å ha en viss forebyggende effekt ved utvikling av presenil og senil demens. Håndfast evidens for dette kommer også fra dyremodeller. For eksempel ser en at et beriket miljø stimulerer til nevrogenese med påfølgende bedring i læring og hukommelse hos gamle rotter (Mora, Segovia & del Arco, 2007). Hos mus som på genetisk grunnlag utvikler symptomer som likner dem en ser ved Alzheimers eller Huntingtons sykdom, kan et gunstig miljø forsinke frambrudd av symptomer. Studier av mennesker med Alzheimers sykdom har vist at et rikt miljø kan ha en lignende effekt, rikt miljø her i form av fysisk aktivitet, utdanning og yrkesaktivitet (Stern et al., 1994; Friedland et al., 2001). Ved eksperimentelle traumatiske hodeskader er det også vist at rikt miljø kan begrense omfanget av en skade og ha neuroprotektiv effekt (Nilsson & Pekny, 2007).

Hos aldrende mennesker kan også treningsopplegg med sikte på å lære alternative kognitive strategier sette i gang plastiske prosesser og gi bedre kognisjon (Se Greenwood, 2007). Enkelte forskere understreker betydningen av at de samme

prinsippene som påvirker nevrogenese, også induserer til vekst av astrocytter. Astrocytter spiller en viktig rolle ved moduleringen av aktiviteten i synapsene (Nilsson & Pekny, 2007).

Nevrogenesen kan også svekkes (fremdeles i dyremodeller) ved radioaktiv stråling, stress, epilepsi, søvndeprivasjon og sosial isolasjon (Kitabatake et al., 2007; Lledo, Alonso & Grubb, 2006), dessuten ved traumatiske hjerneskader (Giza & Prins, 2006).

Malurt i begeret: Ikke all plastisitet er «vellykket»

Hjernen besitter en rekke homeostatiske prinsipper som ikke bare har gunstig virkning.

Et eksempel: Rundt et epileptisk fokus vil det ofte oppstå en sone med redusert stoffskifte. Dette antas å være en homeo-statisk mekanisme for å dempe epileptisk aktivitet. Men samtidig «dempes» også kognitiv aktivitet i denne sonen (Rausch, Henry, Ary, Engel & Mazziotta, 1994; Takaya et al., 2006). Det er også vist at en reorganisering av verbale hukommelsesfunksjoner til høyre hemisfære ved skade i venstre hippocampus ikke nødvendigvis er en funksjonelt god løsning. Materialspesifikk hukommelse synes å bli best ivaretatt i de strukturer som normalt er dedikert til oppgaven (Powell et al., 2007).

Når en funksjon reorganiseres som følge av skade, hva skjer da med funksjoner som naturlig hører til i de områdene der reorganiseringen foregår? Eller mer spesifikt: Dersom språk utvikles i høyre hemisfære, hva skjer da med visuospatiale funksjoner som en ville forvente i det vesentlige skulle prosesseres der? Det er gjort funn som antyder at de visuospatiale funksjonene da kan flytte over i den skadete hemisfæren (Saykin, Gur, Sussman, O'Connor & Gur, 1989), men det forutsetter trolig at det er tilstrekkelig intakt vev til at dette kan skje. I andre tilfeller, der det er en tidlig oppstått skade i venstre hemisfære (pre- eller perinatalt) som har medført en høyresidig hemiplegi, har en med fMRI funnet at begge typer funksjoner (domener) ser ut til å bli prosessert i de samme områdene i høyre hemisfære. I slike tilfeller virker det som språket prioriteres på bekostning av visuospatiale ferdigheter: Disse barna har betydelig svakere visuospatiale enn språklige ferdigheter sammenlignet med friske barn (Lidzba, Staudt, Wilke, Grodd & Krageloh-Mann, 2006). Dette tas også til støtte for den såkalte «crowding»-hypotesen, som hevder at det er begrenset kapasitet i et område av hjernen som skal betjene flere funksjoner.

Funksjonell reorganisering av språk kan altså foregå på bekostning av ikke-språklige funksjoner. Dette kan tolkes som om domenet «språk» prioriteres over andre domener. En oppfølging av premature barn med medfødt unilateral hjerneskade viser at dette kanskje gjelder verbalt-intellektuelle ferdigheter også: Disse barna hadde signifikant høyere verbal-IQ enn utførings-IQ uansett side for skaden (Vollmer et al., 2006). En slik prioritering av språkbaserte funksjoner kan ha utviklet seg fylogenetisk fordi språk er så viktig for mennesker (Ogden, 1989). I lys av den aktive interaksjonen mellom hjerne og omgivelser som er forutsetning for plastisitet, kan en også tenke seg at prioriteringen skjer fordi vellykket språklig kommunikasjon gir mer sosial forsterkning enn aktivitet innenfor andre domener.

Mer malurt i begeret: Tidlig sårbarhet

En kan ikke forlate temaet om plastisitet uten også å beskrive dens begrensninger. Overdreven optimisme på barns vegne har forsinket en realistisk forståelse av hvilke konsekvenser hodeskader kan ha for et barn. Det fantes tidlig forskningsresultater som viste at plastisiteten i en barnehjerne ikke var stor nok til å hindre langvarige funksjonssvekkelser, og de viste til og med at konsekvensene av sammenlignbare skader ble større hos yngre barn enn hos eldre (Kleinpeter, 1971; Gulbrandsen, 1984). Men dette fikk ikke noe stort internasjonalt gjennomslag. Først etter at *Journal of the International Neuropsychological Society* kom med en monografi om dette temaet i 1997, ble det et gjennombrudd for en mer nyansert forskning på barn med hodeskader der en også studerer prinsipper for tidlig sårbarhet. Det er helt klart at begge disse prinsippene er til stede i en skadet barnehjerne og det er behov for å vite mer om premissene for disse. Anderson har tegnet en skisse av disse premissene og har funnet at kjennskap til debutalder, skadegrad, premorbid ferdighetsnivå og sosioøkonomisk status er viktige faktorer for å predikere utviklingsforløp etter traumatisk hjerneskade (Anderson, Catroppa, Morse, Haritou & Rosenfeld, 2005; Anderson, V. E., Northam, J. H. & Wrennall, J., 2001). Også Dennis har laget en modell der både premisser for tidlig sårbarhet og plastisitet inkorporeres. Hun baserer seg først og fremst på begrepene «brain reserve» og «functional reserve» og de forhold som kan påvirke disse, som skadealder, lokalisasjon av skaden, osv. Hun legger mindre vekt på skadegrad, og mener at en ved å fokusere på den reservekapasitet resten av hjernen har, kan oppnå bedre prediksjon av langtidsvirkningene på individnivå (Dennis, M., Yeates K. O., Taylor H. G. & Fletcher J. M., 2007). Begge disse tilnærmingene synes å lede i riktig retning, men mer forskning er nødvendig her.

Konsekvenser for nevropsykologien

Ny teknologi har altså gitt nye muligheter for å studere hjernens plastisitet etter skader og har vist at en hjerne som blir skadet i tidlig alder, kan være funksjonelt omorganisert. Teknologien er også i ferd med å gi et annet bilde av *hvordan* funksjoner er organisert. Det er i dag mindre snakk om spesialiserte «moduler» i cortex og mer snakk om nevronale nettverk. For eksempel har intraoperativ språkkartlegging vist at kanskje ikke alt av det vi regner som Wernickes område, er involvert i språkoppfattelse. Det ser ut til at det er noen få «punkter» på et par kvadratcentimeter hver som utgjør de bakre språkområdene på individnivå, som små reléstasjoner i et nettverk, og disse knutepunktene ser ikke ut til å ligge på samme sted hos forskjellige personer. Det er også funn som antyder at språkområder endrer lokalisasjon og utbredelse som følge av læring. F.eks. har en funn som tyder på at morsmål og andrespråk kan prosesseres i ulike områder av hjernebarken (Ojemann et al., 1989).

Samlet sett gir studiene av plastisitet et bilde av en dynamisk hjerne som er i stor forandring, særlig i barndommen, men også i voksen alder. Dette gir oss som nevropsykologer store utfordringer dersom vi skal gi våre bidrag til å lokalisere en skade

eller dysfunksjon, særlig dersom lokaliseringen baseres på språk og hukommelsesfunksjoner hos pasienter med tidlig skade.

Nevropsykologiske bidrag til lokalisasjon er likevel ikke overflødige. Spesielt i samspill med annen teknologi kan diskrepanser være av stor betydning og gi informasjon om funksjonell cerebral organisering som ikke bør overses for eksempel ved kirurgiske inngrep i hjernen. Dessuten er gode funksjonsbeskrivelser uansett av stor verdi, særlig i habiliterings- og rehabiliteringsøyemed, men også i forskning. Kombinert med avansert teknologi for å studere funksjonell cerebral organisering er det å kunne måle og beskrive kvaliteten i det kognitive arbeid hjernen utfører, et unikt og essensielt bidrag.

En annen utfordring for nevropsykologien vil være å bidra til en videreutvikling av behandlingsprinsipper som styrker cerebral plastisitet, og å monitorere funksjonell fremgang. Studier som tar utgangspunkt i dagens kunnskap om plastisitet for å lage behandlingsopplegg ved funksjonelle utfall etter skader, virker lovende (Duffau, 2006; Mahncke et al., 2006; Nilsson & Pekny, 2007; Greenwood, 2007). Kanskje vil nevropsykologien slik bidra til å utvikle en disiplin der en ved psykologiske metoder systematisk påvirker hjernens funksjon og struktur, dvs. en utvikling fra «nevropsykologi» til «psyko-nevrologi».

Helge Bjørnæs

Epilepsisenteret SSE

Pb. 53, 1306 Bærum postterminal

Tlf. 67 50 11 41

E-post helge.bjornes@epilepsy.no

Teksten sto på trykk første gang i Tidsskrift for Norsk psykologforening, Vol 45, nummer 9, 2008, side 1081-1088

TEKST

Helge Bjørnæs

+ Vis referanser

Referanser

Anderson, V., Catroppa, C., Morse, S., Haritou, F. & Rosenfeld, J. (2005). Functional plasticity or vulnerability after early brain injury? *Pediatrics*, 116, 1374-1382.

Anderson, V. E., Northam, J. H., & Wrennall, J. (2001). *Developmental neuropsychology. A clinical approach*. Sussex: Psychology Press.

Bates, E., Reilly, J., Wulfeck, B., Dronkers, N., Opie, M., Fenson, J., et al. (2001). Differential effects of unilateral lesions on language production in children and adults. *Brain and language*, 79, 223-265.

Bjornaes, H., Stabell, K. E., Roste, G. K. & Bakke, S. J. (2005). Changes in verbal and nonverbal memory following anterior temporal lobe surgery for refractory seizures: Effects of sex and laterality. *Epilepsy & behaviour*, 6, 71-84.

- Brown, S. (2006). Deterioration. *Epilepsia*, 47 Suppl 2, 19-23.
- Brown, T. T., Lugar, H. M., Coalson, R. S., Miezin, F. M., Petersen, S. E. & Schlaggar, B. L. (2005). Developmental changes in human cerebral functional organization for word generation. *Cerebral cortex*, 15, 275-290.
- Curtiss, S. & Schaeffer, J. (2005). Syntactic development in children with hemispherectomy: The i-, d-, and c-systems. *Brain and language*, 94, 147-166.
- Dennis, M. & Kohn, B. (1975). Comprehension of syntax in infantile hemiplegics after cerebral hemidecortication: Left-hemisphere superiority. *Brain and language*, 2, 472-482.
- Dennis, M. & Whitaker, H. A. (1976). Language acquisition following hemidecortication: Linguistic superiority of the left over the right hemisphere. *Brain and language*, 3, 404-433.
- Dennis, M., Yeates K. O., Taylor H. G., Fletcher J. M. (2007). Brain reserve capacity, cognitive reserve capacity, and age-based functional plasticity after congenital and acquired brain injury in children. I Y. Stern (Ed). *Cognitive reserve. Theory and application*, Vol. Ch. 4, New York and London: Taylor & Francis, p 53-82.
- Devlin, A. M., Cross, J. H., Harkness, W., Chong, W. K., Harding, B., Vargha-Khadem, F., et al. (2003). Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* , 126, 556-566.
- Duffau, H. (2006). Brain plasticity: From pathophysiological mechanisms to therapeutic applications. *Journal of clinical neuroscience*, 13, 885-897.
- Fjell, A. M., Walhovd, K. B., Reinvang, I., Lundervold, A., Salat, D., Quinn, B. T., et al. (2006). Selective increase of cortical thickness in high-performing elderly--structural indices of optimal cognitive aging. *Neuroimage*, 29, 984-994.
- Friedland, R. P., Fritsch, T., Smyth, K. A., Koss, E., Lerner, A. J., Chen, C. H., et al. (2001). Patients with alzheimer's disease have reduced activities in midlife compared with healthy control-group members. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98, 3440-3445.
- Giza, C. C. & Prins, M. L. (2006). Is being plastic fantastic? Mechanisms of altered plasticity after developmental traumatic brain injury. *Developmental neuroscience*, 28, 364-379.
- Greenwood, P. M. (2007). Functional plasticity in cognitive aging: Review and hypothesis. *Neuropsychology*, 21, 657-673.
- Gulbrandsen, G. B. (1984). Neuropsychological sequelae of light head injuries in older children 6 months after trauma. *Journal of clinical neuropsychology*, 6, 257-268.
- Hebb, D. (1947). The effects of early experience on problem-solving at maturity. *American journal of Psychology*, 2, 306-307.
- Helmstaedter, C., Brosch, T., Kurthen, M. & Elger, C. E. (2004). The impact of sex and language dominance on material-specific memory before and after left temporal lobe surgery. *Brain*, 127, 1518-1525.
- Helmstaedter, C. & Elger, C. E. (1998). Functional plasticity after left anterior temporal lobectomy: Reconstitution and compensation of verbal memory functions. *Epilepsia*, 39, 399-406.
- Heuninckx, S., Wenderoth, N. & Swinnen, S. P. (2008). Systems neuroplasticity in the aging brain: Recruiting additional neural resources for successful motor performance in elderly persons. *The Journal of neuroscience*, 28, 91-99.
- Janszky, J., Jokeit, H., Heinemann, D., Schulz, R., Woermann, F. G. & Ebner, A. (2003). Epileptic activity influences the speech organization in medial temporal lobe epilepsy. *Brain*, 126, 2043-2051.
- Johnston, M. V. (2003). Brain plasticity in paediatric neurology. *European journal of paediatric neurology*, 7, 105-113.
- Kadis, D. S., Iida, K., Kerr, E. N., Logan, W. J., McAndrews, M. P., Ochi, A., et al. (2007). Intrahemispheric reorganization of language in children with medically intractable epilepsy of the

left hemisphere. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13, 505-516.

Kandel, E. R., Jessell, T. M. (1991). *Early experience and the fine tuning of synaptic connections*. Third edition. I E. R. Kandel, J. H. Schwartz, T. J. Jessell, (Eds). *Principles of neural science*, New York: Elsevier.

Kennard, M. (1942). Cortical reorganization of motor function: Studies on a series of monkeys of various ages from infancy to maturity. *Archives of neurology and psychiatry*, 48, 227-240.

Kitabatake, Y., Sailor, K. A., Ming, G. L. & Song, H. (2007). Adult neurogenesis and hippocampal memory function: New cells, more plasticity, new memories? *Neurosurgery clinics of North America*, 18, 105-113, x.

Kleinpeter, U. (1971). *Störungen der psycho-somatischen entwicklung nach schädelhirntraumen im kindesalter*. Jena: Fischer.

Kolb, B. (1995). *Brain plasticity and behavior*. Mahwah: Lawrence Erlbaum Associates.

Lashley, K. (1929). *Brain mechanisms and intelligence*. Chicago: Univ. of Chicago Press.

Leger, A., Demonet, J. F., Ruff, S., Aithamon, B., Touyeras, B., Puel, M., et al. (2002). Neural substrates of spoken language rehabilitation in an aphasic patient: An fmri study. *Neuroimage*, 17, 174-183.

Lidzba, K., Staudt, M., Wilke, M., Grodd, W. & Krageloh-Mann, I. (2006). Lesion-induced right-hemispheric language and organization of nonverbal functions. *Neuroreport*, 17, 929-933.

Lledo, P. M., Alonso, M. & Grubb, M. S. (2006). Adult neurogenesis and functional plasticity in neuronal circuits. *Nature reviews. Neuroscience*, 7, 179-193.

Mahncke, H. W., Connor, B. B., Appelman, J., Ahsanuddin, O. N., Hardy, J. L., Wood, R. A., et al. (2006). Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: A randomized, controlled study. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 103, 12523-12528.

McGlone, J. (1977). Sex differences in the cerebral organization of verbal functions in patients with unilateral brain lesions. *Brain*, 100, 775-793.

Meinzer, M., Elbert, T., Wienbruch, C., Djundja, D., Barthel, G. & Rockstroh, B. (2004). Intensive language training enhances brain plasticity in chronic aphasia. *BioMed Central, biology*, 2, 20.

Mora, F., Segovia, G. & del Arco, A. (2007). Aging, plasticity and environmental enrichment: Structural changes and neurotransmitter dynamics in several areas of the brain. *Brain research reviews* 55, 78-88.

Nilsson, M. & Pekny, M. (2007). Enriched environment and astrocytes in central nervous system regeneration. *Journal of rehabilitation medicine*, 39, 345-352.

Ogden, J. A. (1989). Visuospatial and other «Right hemispheric» Functions after long recovery periods in left-hemispherectomized subjects. *Neuropsychologia*, 27, 665-676.

Ojemann, G., Ojemann, J., Lettich, E. & Berger, M. (1989). Cortical language localization in left, dominant hemisphere. An electrical stimulation mapping investigation in 117 patients. *Journal of neurosurgery*, 71, 316-326.

Ortega-Perez, I., Murray, K. & Lledo, P. M. (2007). The how and why of adult neurogenesis. *Journal of molecular histology*, 38, 555-62.

Peck, K. K., Wierenga, C. E., Moore, A. B., Maher, L. M., Gopinath, K., Gaiefsky, M., et al. (2004). Comparison of baseline conditions to investigate syntactic production using functional magnetic resonance imaging. *Neuroimage*, 23, 104-110.

Powell, H. W., Richardson, M. P., Symms, M. R., Boulby, P. A., Thompson, P. J., Duncan, J. S., et al. (2007). Reorganization of verbal and nonverbal memory in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsia*, 48, 1512-1525.

Pulsifer, M. B., Brandt, J., Salorio, C. F., Vining, E. P., Carson, B. S. & Freeman, J. M. (2004). The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia*, 45, 243-254.

- Pulvermuller, F., Neininger, B., Elbert, T., Mohr, B., Rockstroh, B., Koebbel, P., et al. (2001). Constraint-induced therapy of chronic aphasia after stroke. *Stroke*,32, 1621-1626.
- Quinones-Hinojosa, A., Sanai, N., Gonzalez-Perez, O. & Garcia-Verdugo, J. M. (2007). The human brain subventricular zone: Stem cells in this niche and its organization. *Neurosurgery clinics of North America*,18, 15-20, vii.
- Rausch, R., Henry, T. R., Ary, C. M., Engel, J., Jr. & Mazziotta, J. (1994). Asymmetric interictal glucose hypometabolism and cognitive performance in epileptic patients. *Archives of neurology*,51, 139-144.
- Raymont, V. & Grafman, J. (2006). Cognitive neural plasticity during learning and recovery from brain damage. *Progress in brain research*,157, 199-206.
- Richardson, R. M., Sun, D. & Bullock, M. R. (2007). Neurogenesis after traumatic brain injury. *Neurosurgery clinics of North America*,18, 169-181, xi.
- Rodriguez-Gonzalez, R., Hurtado, O., Sobrino, T. & Castillo, J. (2007). Neuroplasticity and cellular therapy in cerebral infarction. *Cerebrovascular diseases*,24 Suppl 1, 167-180.
- Saykin, A. J., Gur, R. C., Sussman, N. M., O'Connor, M. J. & Gur, R. E. (1989). Memory deficits before and after temporal lobectomy: Effect of laterality and age of onset. *Brain and cognition*,9, 91-200.
- Siegel, D. J. (2001). Toward an interpersonal neurobiology of the developing mind: Attachment relationships, «Mindsight» And neural integration. *Infant mental health journal*, 22, 67-94.
- Stern, Y., Gurland, B., Tatemichi, T. K., Tang, M. X., Wilder, D. & Mayeux, R. (1994). Influence of education and occupation on the incidence of alzheimer's disease. *The journal of the American Medical Association*,271, 1004-1010.
- Strauss, E., Wada, J. & Goldwater, B. (1992). Sex differences in interhemispheric reorganization of speech. *Neuropsychologia*,30, 353-359.
- Takaya, S., Hanakawa, T., Hashikawa, K., Ikeda, A., Sawamoto, N., Nagamine, T., et al. (2006). Prefrontal hypofunction in patients with intractable mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*,67, 1674-1676.
- Taub, E. (2004). Harnessing brain plasticity through behavioral techniques to produce new treatments in neurorehabilitation. *The American psychologist*,59, 692-704.
- Trenerry, M. R., Jack, C. R., Jr., Cascino, G. D., Sharbrough, F. W. & Ivnik, R. J. (1995). Gender differences in post-temporal lobectomy verbal memory and relationships between mri hippocampal volumes and preoperative verbal memory. *Epilepsy research*,20, 69-76.
- Vitali, P., Abutalebi, J., Tettamanti, M., Danna, M., Ansaldo, A. I., Perani, D., et al. (2007). Training-induced brain remapping in chronic aphasia: A pilot study. *Neurorehabilitation and neural repair*,21, 152-160.
- Vollmer, B., Roth, S., Riley, K., O'Brien, F., Baudin, J., De Haan, M., et al. (2006). Long-term neurodevelopmental outcome of preterm children with unilateral cerebral lesions diagnosed by neonatal ultrasound. *Early human development*,82, 655-661.
- Wada, J. & Rasmussen, T. (1960). Intracarotid injection of sodium amytal for the lateralization of cerebral speech dominance: Experimental and clinical observations. *Journal of neurosurgery*,17, 266-282.