

DEN DYNAMISKE HJERNE – HJERNENS PLASTICITET

Jesper Mogensen

Hos såvel »den almene befolkning« som mange »fagfolk« inden for såvel den »organiske« hjerneforskning som de mere psykologiske og neuropsykologiske discipliner forekommer ofte en »implicit model« af hjernen som et strukturelt »statisk« organ, der gennem hele vort voksenliv ikke kan ændres af andet end rent »organiske« påvirkninger. Med andre ord betragtes hjernens struktur som »lukket« for påvirkninger af »psykisk« og »social« karakter. En sådan »statisk« opfattelse af hjernen medfører let en række fejlagtige fortolkninger af de resultater, som eksempelvis den neuropsykologiske forskning bidrager med. Fund af strukturelt forskellige hjerner hos skizofrene og ikke-skizofrene udlægges f.eks. som en indikation for, at »psykiske« faktorer ikke kan medvirke til udviklingen af skizofreni, og identifikationen af et »neuralt grundlag« for eksempelvis »personlighed« udlægges som et postulat om, at »personlighed« er rent genetisk determineret. Den omtalte »implicitte model« er særdeles fejlagtig – hjernen er gennem hele livet såvel funktionelt som strukturelt dynamisk, og en given hjernestrukturens aktuelle »opbygning« er bl.a. et produkt af oplevelse, indlæring, problemløsning og lignende »psykiske« og »sociale« faktorer. Artiklens hovedindhold er en gennemgang af nogle af de forskningsresultater, der tillader en sådan konklusion. Afslutningsvis peges på den »plasticitet« og såvel funktionelle som strukturelle dynamik, der også forekommer i den skadede hjerne. Det understreges, at de neurale processer, der udgør grundlaget for bl.a. indlæring og problemløsning, formentlig er nært beslægtede med det »neurale grundlag« for rehabilitering og funktionel genopretning efter hjerneskade.

Samspillet mellem »mentale« funktioner og hjernens struktur – og en »implicit model«

Når vi gennem det »HjerneÅr«, som nu nærmer sig sin afslutning, har beskrevet hjerneforskningens – og herunder den eksperimentelle neuropsykologis – resultater, er det med hovedvægt på opdagelser, der er gjort gennem de seneste 10-20 år. Man kan endda med en vis ret hævde, at neuropsykologien som selvstændigt fagområde kun har eksisteret i få år-

tier – om end der gennem de seneste godt 100 år er set stadig flere udviklingstendenser henimod en egentlig klinisk og eksperimentel neuropsykologi.

Hvis man imidlertid vælger at definere neuropsykologien som den videnskab, der studerer samspillet mellem på den ene side de psykologisk, kognitivt eller »mentalt« definerede funktioner og på den anden side de fysiologisk, anatomisk og/eller generelt »organisk« definerede hjerneprocesser, vil man kunne spore en »neuropsykologisk« tradition, der rækker tilbage til de ældste nedskrevne referencer til hjernen. Den ældste skriftlige kilde, der specifikt omtaler »hjernen«, er et ægyptisk papyrus dateret til det 17. århundrede før vor tidsregning (Breasted, 1930). Den pågældende tekst rummer ikke alene den første reference til hjernen, men også en redegørelse for de symptomer, en fokalt hjerneskadet patient udviste (Kandel & Schwartz, 1981). Selv i forbindelse med den første kendte nedskrivning af ordet »hjerne« ledsagedes interessen for den anatomisk og fysiologisk definerede hjerne altså af en interesse for de »mentale« processer, der forandres i forbindelse med beskadigelse af hjernen. Og denne *dualisme* – dualismen mellem på den ene side den »organisk« definerede hjerne og på den anden side de »mentale« funktioner – har indtaget en central (om end ofte dårligt forstået) position igennem stort set hele hjerneforskningens historie. Og den neuropsykologiske forskning er den videnskabsretning, der mere end nogen anden del af neurovidenskabernes har gjort studierne af samspillet mellem den »mentale« funktion og den »organiske« hjerne til sit emne.

Mange hjerneforskere vil givetvis protestere mod postulatet om, at neurovidenskabernes er opbygget omkring en dualisme. De vil – og med rette – hævde, at talrige hjerneforskere arbejder på basis af en *monistisk* model, der antager, at »psyken« og »legemet« er to aspekter ved den samme proces.

Dette synspunkt repræsenterer en *substans-monisme*, som altså udsiger, at det »mentale« og det »organiske« i sidste instans er to aspekter ved en fælles enhed. At der altså ikke eksisterer en separat og ikke-lemgængelig »psyke«. Tilhængere af synspunktet, at der findes to separate og adskilte størrelser – et fysisk eksisterende »legeme« og en ikke-materiel »psyke« – betegnes *substans-dualister*.

Jeg vil imidlertid fastholde mit postulat om, at der (selv hvis substansmonisterne skulle have ret) eksisterer en dualistisk opdeling af eksempelvis neuropsykologiens arbejdsområde. Hvad jeg refererer til, er imidlertid en *erkendelses-dualisme*. Denne erkendelses-dualisme er den logiske følge af de erkendelsesmetoder og forskningsteknikker, der kan benyttes inden for de forskellige delundersøgelser af henholdsvis hjernen og de »mentale« funktioner. Talrige f.eks. anatomiske, fysiologiske og biokemiske metoder kan anvendes til studiet af hjernestrukturer og hjerneprocesser. Men uanset hvilke aspekter ved den organisk givne hjerne,

man ønsker at undersøge, er det kun muligt at skaffe sig anvendelige data ved hjælp af »organiske« forskningsteknikker. Inden for de psykologisk definerede områder som oplevelse, adfærd og andre »mentale« funktioner findes en parallel begrænsning. Talrige teknikker lader sig anvende (eksempelvis introspektion, adfærdsobservation og samtale), men samtlige relevante metoder hører til psykologiens metodearsenal. Lige så lidt som en »organisk« defineret hjerneprocess lader sig studere ved hjælp af en psykologisk teknik, kan de »mentale« funktioner undersøges ved hjælp af »organiske« forskningsteknikker.

Uanset om man er tilhænger af en substans-monisme eller ej, vil det altså være svært at frigøre sig fra de metodologiske og erkendelsesmæssige begrænsninger, den omtalte erkendelses-dualisme påpeger. Når man lejlighedsvis ser udtalelser som: »Denne tanke er kun elektrisk aktivitet i disse neuroner«, bør man efter min opfattelse kunne afvise udsagnet allerede på et rent logisk grundlag. Eftersom der hverken inden for de »organiske« eller psykologiske metoder findes en teknik, der både kan undersøge tanken og de involverede neuroners elektriske aktivitet, vil det ikke være muligt gennem anvendelse af en »fælles måling« at konkludere, at »tanken« »kun er« de pågældende neuroners »elektriske aktivitet«. Det bør understreges, at dette erkendelsesmæssige problem altså ville gælde selv i tilfælde af, at substans-monisten havde ret – og »tanken« og »de pågældende neuroners elektriske aktivitet« altså faktisk var »to sider af samme sag«.

Man kunne umiddelbart fristes til at betragte ovenstående som en noget nedslående baggrund for neuropsykologiens udforskning af samspillet mellem det »psykiske« og det »organiske« univers. Det er tydeligvis ikke muligt i en snæver betydning at »reducere« de psykologisk definerede funktioner til »organisk« definerede hjerneprocesser. At man jævnligt ser neuropsykologiens formål beskrevet på denne måde, er en anden sag. Hvad der imidlertid *er* muligt og efter undertegnendes opfattelse den centrale opgave for den neuropsykologiske forskning, er at undersøge *korrelationerne* mellem på den ene side de »mentale« processer og på den anden side de organisk definerede hjerneprocesser. I mange tilfælde må man i en given undersøgelse lade sig nøje med konstateringen af en korrelation mellem en given »mental« aktivitet og eksempelvis en forhøjet neural aktivitet i et givet hjernebarksområde. Og ofte kan sådanne korrelationer kun i ringe omfang suppleres med kausale udsagn. Hvis et givet mønster af neurale aktiviteter eksempelvis hyppigt ses i forbindelse med et lavt stemningsleje, kan det måske nok være fristende at gætte på en begivenhedskæde, hvor den undersøgte hjerneaktivitet af en eller anden grund opræder, og den pågældende person derefter (som resultat af det pågældende »aktivitetsmønster«) rammes af et nedsat stemningsleje. Men har undersøgelsen blot konstateret en korrelation mellem aktivitetsmønsteret og et lavt stemningsleje, er det i princippet lige så muligt, at tilstedeværelsen af et lavt stemningsleje medfører det i undersøgelsen af-

slørede mønster af hjerneaktivitet. Naturligvis kan der i visse tilfælde drages mere sikre konklusioner i forbindelse med kausalitet: Hvis en person rammes af en akut hjerneskade og umiddelbart derefter bliver ude af stand til at udføre en bestemt handling, vil der (hvis der ses bort fra enkelte mere tekniske reservationer) klart være tale om et tilfælde af, at de hjernemæssige forandringer medfører en forringelse på adfærdsniveauet. Samtidig vil man være tilbøjelig til at regne med, at den beskadigede del af hjernen var af en vis vigtighed for det »neurale grundlag« for den pågældende adfærd.

En af den neuropsykologiske forsknings hovedopgaver er altså at identificere det »neurale grundlag« for »funktioner«, som er karakteriseret på adfærdsniveau eller kognitivt niveau (eller på tilsvarende måde er »psykologisk defineret«). Talrige teknikker benyttes til at identificere korrelationen mellem en given »funktion« og dens »neurale grundlag« eller »neurale substrat«. Undersøgelser af symptombilledet hos hjerneskadede patienter eller forsøgsdyr, der er blevet udsat for veldefinerede hjernelæsioner, hører til blandt de vigtigste resultatkilder. Gennem de senere år har anvendelsen af en række »hjernescaningsteknikker« tilført området en række nye og vigtige data (selv om begrænsninger i mange scanners »rumlige« og »tidsmæssige« »opløsningsevne« ofte har betydet, at en given metode har været ude af stand til at vise anatomiske detaljer og/eller været ude af stand til at vise vigtige enkeltprocesser i f.eks. et problemløsningsforløb).

Men uanset hvilke undersøgelsesmetoder, der er taget i anvendelse, møder neuropsykologiens resultater ofte en helt anderledes – men ikke desto mindre væsentlig – barriere, når resultaterne skal gøres til genstand for en bredere anvendelse. For uanset om det publikum, de neuropsykologiske forskningsresultater formidles til, hører til den »almene befolkning« eller andre fagdiscipliner inden for eksempelvis sundhedssektoren, kommer man ofte i den situation, at et givet resultatsæt bliver »fejlperecepteret« på en sådan måde, at det fører til helt forkerte konklusioner hos informationsmodtageren. I en række tilfælde kan denne type fejlfortolkninger føre til, at det publikum, der hører om en given undersøgelsesresultater, drager konklusioner, som både er fejlagtige og falder uden for den aktuelle undersøgelses emneområde. Men hvad leder til denne »fejlfeltpception«? Den væsentligste årsag er en uhyre udbredt, men ikke desto mindre fejlagtig antagelse af, at det er umuligt for »psykiske« processer som oplevelse, indlæring, problemløsning osv. at påvirke hjernens *strukturelle arkitektur* (altså »fysiske opbygning«). Denne fejlagtige antagelse synes at eksistere som en »implicit model« hos store dele af befolkningen – og altså også hos væsentlige dele af »hjernedisciplinernes« udøvere (Mogensen, 1997).

Skizofreni, personlighed og emotion – set gennem den »implicitte model«

Hjerneforskningen har gennem brug af en række »organiske« undersøgelser søgt efter hjernemæssige forskelle mellem henholdsvis mennesker, der psykiatrisk er blevet diagnosticeret som en eller anden form for »skizofrene«, og på den anden side en »normal« kontrolgruppe, som ikke er ramt af psykiatrisk sygdom. Sådanne undersøgelser har påvist en række statistisk signifikante forskelle inden for f.eks. den regionale gennemblødning af hjernebarken (f.eks. Ingvar & Franzen, 1974) og den regionale fordeling af hjernens glucoseforbrug (f.eks. Buchsbaum et al., 1984). Disse tidligere undersøgelser pegede bl.a. på, at der i forbindelse med skizofrenierne forekom ændrede funktionelle forhold inden for de præfrontale strukturer (bl.a. præfrontal cortex – den præfrontale hjernebark). Også »funktionelle« undersøgelser, hvor der benyttedes neuropsykologiske tests på såvel skizofrene patienter som »normale« kontrolpersoner (f.eks. Lipton et al., 1983; Levin, 1984a; Levin, 1984b) pegede på, at der hos skizofrene findes en unormal aktivitet inden for det præfrontale system. Det videre arbejde inden for dette forskningsfelt (f.eks. Buchsbaum, 1987; Buchsbaum & Haier, 1987; Buchsbaum et al., 1990; Goldberg et al., 1987; Goldberg et al., 1990; Kaiya et al., 1989; Karson et al., 1987; Mathew & Wilson, 1990; Meltzer, 1987; Morice, 1990; Paulman et al., 1990; Shelton & Weinberger, 1987; Stahl et al., 1988; Warkentin et al., 1990; Weinberger, 1987; Westphal et al., 1990) har generelt underbygget og udvidet de oprindelige fund. Medens de fleste undersøgelser inden for studiet af neurale forandringer hos skizofrene patienter fokuserer på præfrontal cortex og/eller andre hjernestrukturer, som er nært knyttet til dette hjernebarksområde (f.eks. dele af basalganglierne, hvor bl.a. nucleus caudatus udviser forandringer) har andre undersøgelser (f.eks. Luchins, 1990; Miller, 1986; Patterson, 1987; Roberts, 1990) fokuseret på den hippocampale del af det limbiske system – hvor der tilsyneladende hos i det mindste nogle skizofrene kan findes strukturelle forandringer.

Samlet peger en omfattende litteratur på, at der er såvel »funktionelle« som »strukturelle« forskelle mellem hjernen hos på den ene side patienter, der psykiatrisk karakteriseres som »skizofrene«, og på den anden side en psykiatrisk betragtet »normal« kontrolgruppe. Det ville givetvis være relevant at foretage en mere komplet gennemgang og – kritisk – analyse af de foreliggende undersøgelser. I hvor høj grad er det muligt på det eksisterende grundlag at karakterisere de involverede hjernestrukturer og hjerneprocesser? I hvor høj grad er der tale om forandringer, der er unikke for skizofrenierne? (se f.eks. Shin et al. (1997) for parallelle resultater, der peger på hjernemæssige forandringer i forbindelse med »posttraumatic stress disorder«). Og i hvor høj grad kan der før det egent-

lige sygdomsudbrud identificeres neurale ændringsmønstre, som unikt forekommer i forbindelse med skizofrenierne? Det er imidlertid i den aktuelle sammenhæng et andet spørgsmål, der udgør det centrale problem. Nemlig: I hvor høj grad kan man på baggrund af de netop refererede resultater drage konklusioner omkring skizofreniernes *ætiologi* – altså omkring hvilke »årsager« der fører til denne sygdomsgruppe?

Forbavsende ofte benyttes påvisningerne af hjernemæssige forandringer hos skizofrene patienter som argument for, at ætiologien for skizofreni må være »rent organisk«. Sådanne »rent organiske« årsager kunne være genetiske, have at gøre med iltmangel ved fødslen, hænge sammen med infektionssygdomme hos enten moderen (under graviditeten) eller patienten selv – eller være af en helt anden karakter. Det afgørende ved det fremsatte argument er imidlertid, at man mener ud fra de hjernemæssige forandringer at kunne *udelukke* »psykiske« eller »sociale« faktorer. Det benyttede argument (som ofte forbliver implicit, men dog lejlighedsvis også fremsættes eksplicit) lyder: Eftersom hjernen hos skizofrene patienter er organisk forandret (og altså har en »skizofren struktur«), kan de – endnu ukendte – processer, der fører til sygdommen, umuligt rumme »psykiske« processer – eftersom en »psykisk« påvirkning af individet ikke kan medføre en »omstrukturering« af hjernen.

På grund af den »implicitte model« af hjernen som værende »lukket for« strukturel påvirkning fra »psykiske« processer, har påvisningen af hjernemæssige forandringer hos skizofrene patienter altså ledt til det argument, at skizofreni kun kan have en »rent organisk« baggrund. I visse tilfælde ledsages konstateringen af de manglende »psykiske baggrunde« med en overbevisning om, at man samtidig på baggrund af de ovenfor refererede undersøgelser kan udelukke psykoterapi som en mulig indfaldsvinkel til skizofrenibehandling.

Det burde være indlysende, at hvis den »implicitte model« af en »statisk hjerne« blev udskiftet med et mere korrekt billede af hjernen som en dynamisk og såvel funktionelt som strukturelt foranderlig størrelse, ville man undgå mange såvel teoretisk som praktisk uheldige fejlopfattelser af, hvad hjerneforskningens resultater faktisk afspejler. Naturligvis er konsekvenserne umiddelbart nok mest dramatiske, når fejlagtige konklusioner drages inden for det kliniske område. Ud over det netop omtalte eksempel fra psykiatrien kan man f.eks. nævne, at hjerneskadede patienter ofte efter få måneders hospitalsbehandling bliver udskrevet med en bemærkning om, at patienten eller de pårørende næppe skal forvente nogen videre forbedring i fremtiden. Ofte gives et meget dystert billede af mulighederne for rehabilitering efter lokale hjerneskader – på trods af, at såvel kliniske erfaringer som en forståelse af hjernens muligheder for gennem genoptræning at blive »omstruktureret« og »normaliseret« burde give anledning til i det mindste en vis optimisme.

Men også på det rent teoretiske område opstår hyppigt misforståelser, som bunder i den »implicitte model«. Ikke mindst i løbet af »Hjerne-

Året« har mange mennesker mødt hjerneforskningens beskrivelser af, hvordan man efterhånden kan identificere det neurale grundlag for flere og flere »psykiske« processer. F.eks. tales der om, at man (i det mindste til en vis grad) kan pege på et »neuralt grundlag« for såvel »personlighed« som diverse former for emotioner. Ofte præsenteres sådanne resultater i forbindelse med foredrag eller i populærvidenskabelige artikler. Men hvordan opfattes den pågældende information af målgruppen (f.eks. »den almene befolkning«)? I en række tilfælde viser det sig, at referencer til det »neurale grundlag« for f.eks. »personlighed« eller »emotioner« resulterer i en umiddelbar afstandtagen. En afstandtagen, der ved nærmere kontakt viser sig at være en følge af, at udsagnene om et »neuralt grundlag« er blevet fortolket på baggrund af den »implicitte model« af hjernen som statisk. Fortolkningen er nemlig blevet, at hvis neuropsykologien hævder, at der findes et »neuralt grundlag« for »personlighed«, må dette betyde, at min personlighed, som den er i dag, ikke kan være påvirket af mine opvækstvilkår, mine oplevelser, min uddannelse, mine personlige valg osv., men nødvendigvis udelukkende kan være resultatet af det genetiske materiale, jeg modtog fra mine forældre – altså mine »arvede egenskaber«. Tilsvarende betragtes udsagnet om, at mine emotioner har et »neuralt grundlag« som udtryk for, at de pågældende emotioner er »refleksagtige« og »automatiske« reaktioner på omgivelserne. Med andre ord betyder disse reaktioner, at de pågældende som udgangspunkt har taget en (fejlagtig) »viden« om, at ethvert »neuralt grundlag« nødvendigvis kun kan være udformet gennem genetiske og andre »rent fysiske« påvirkninger. På en sådan baggrund ville det naturligvis være uundgåeligt, at et udsagn om, at den neuropsykologiske forskning kan pege på et »neuralt grundlag« for eksempelvis »personlighed« eller »emotion«, ville være ensbetydende med, at neuropsykologien tager afstand fra store dele af den viden, såvel personlighedspsykologien som emotionspsykologien har fremdraget: nemlig at såvel vor personlighed som vore emotioner i høj grad er formet (og hele livet formes) gennem en stadig interaktion med omgivelserne (uden at et sådant udsagn naturligvis skal ses som en afvisning af, at også genetiske faktorer spiller en væsentlig rolle i disse forbindelser). Havde det pågældende »publikum« imidlertid i stedet for den »implicitte model« baseret vurderingerne af neuropsykologiens resultater på en mere realistisk vurdering af hjernens muligheder for at lade sig »forme« i forbindelse med »mentale« processer, ville de pågældende neuropsykologiske resultater formentlig have fremstået som betydeligt mere logiske og væsentligt mindre »reduktionistiske«.

Jagten på hjernens dynamik – og på den dynamiske synapse

Der findes talrige konkurrerende hypoteser om, hvordan viden repræsenteres i vor hjerne. Og først når såvel kognitionspsykologien som hjerne-

forskningen har bidraget med en række yderligere forskningsmæssige fremskridt, kan vi overhovedet nærme os en egentlig forståelse af dette emneområde. Men trods de mange konkurrerende modeller tegner der sig dog et vist fællesområde: Langt de fleste modeller arbejder ud fra den antagelse, at enhver form for viden på en eller anden måde er indkodet i forbindelsesmønstrene mellem hjernens netværk af nerveceller.

En stor del af vore 125 milliarder nerveceller sender forbindelser til talrige andre enkeltnerveceller. Det er f.eks. almindeligt, at et enkelt neuron i hjernen kan sende forbindelse til op til 10.000 andre nerveceller. Samtidig er det almindeligt, at den enkelte nervecelle selv modtager forbindelser fra i tusindvis – somme tider op til 10.000 – andre nerveceller. Hjernen rummer altså et næsten ubeskriveligt stort antal »nervecellenetværk« – hvor det enkelte netværk rummer et næsten uendeligt kompliceret mønster af forbindelser mellem netværkets enkelte nerveceller.

Postulatet om, at hjernen omstruktureres i forbindelse med f.eks. oplevelse, indlæring, problemløsning og en række andre former for »mentale« processer (som alle rummer en eller anden form for videnstilgelse), kan altså omformuleres til postulatet om, at der i forbindelse med de pågældende processer forekommer en ændring i »forbindelsesmønstret« mellem et større eller mindre antal af hjernens nerveceller. De biokemisk og strukturelt mest komplicerede dele af en nervecelle er nok netop den pågældende celledes *synapser* – de strukturer der udgør forbindelserne mellem den pågældende nervecelle og den/de »næste« nerveceller i det pågældende netværk. Kontrasten mellem den »implicitte model« af hjernen som »statisk« på den ene side og på den anden side opfattelsen af hjernen som såvel funktionelt som strukturelt dynamisk kan altså omformuleres på det rent synaptiske plan: Den »implicitte model« vil forudsige, at efter hjernen i puberteten har nået sin »udviklingsmæssige slutstruktur«, vil det kun være »rent organiske« faktorer, som har mulighed for at provokere synapseændringer (ændringer som eksempelvis kan være nydannelse af synapser, vækst af synapser eller skrumpning af synapser). Opfattelsen af hjernen som »dynamisk« vil derimod forudsige, at man i den normale, voksne hjerne i forbindelse med eksempelvis indlæring og problemløsning ser diverse former for synapseforandringer.

På baggrund af de ovenfor behandlede eksempler på, hvilke følger den »implicitte model« har, burde det næppe være nødvendigt yderligere at argumentere for betydningen af den forskning, som eksperimentelt søger at påvise synapseændringer korreleret med »psykiske« faktorer i den normale, voksne hjerne. En forskning som bl.a. leder efter synapseændringer som korrelerer med indlæring og/eller problemløsning.

Umiddelbart skulle man tro, at forskningsstrategien ville være simpel, når man »blot« skal lede efter synapseforandringer i forbindelse med indlæring eller problemløsning. Ville det ikke være muligt at lade et menneske eller dyr gennemgå et indlæringsforløb og så ved hjælp af scanninger

(hos mennesket) eller – i dyreforsøgene – ved hjælp af traditionelle anatomiske teknikker se efter, om der var forandret eller nydannet (usædvanlig mange) synapser et eller andet sted i hjernen?

Metoden lyder både enkel og tillokkende, og havde den teknisk været mulig, ville den givetvis også være blevet brugt. Problemerne er imidlertid, at når det, vi ønsker at studere, er så småt som synapserne, kan scanningsteknikkerne slet ikke komme i anvendelse. Ingen af de undersøgelsesmetoder, man kan bruge i form af en »scanning«, kan vise os synapserne direkte (og teknikernes »opløsning« er desværre så dårlig, at der er langt igen, før noget sådant vil blive muligt). Men hvad så med brugen af traditionelle, anatomiske metoder i forbindelse med dyreforsøg? Kunne man ikke tage dyr, der havde gennemgået en indlæring eller problemløsning (samt naturligvis passende kontrolgrupper, som har været udsat for henholdsvis »passivitet« og »uspecifik aktivitet« som kropsbevægelse), og derefter undersøge hele deres hjerne ved hjælp af elektronmikroskopet? Ved hjælp af denne metode ville vi i det mindste være tættere på at kunne opnå en slags brugbare resultater. Men acceptabel er metoden ikke. For det første vil en systematisk gennemgang af hele hjernen ved hjælp af et elektronmikroskop kræve en nærmest ufattelig stor arbejdsindsats (vel at mærke på hvert enkelt individ!). Men endnu værre er det, at hvis det, vi leder efter, bl.a. er, om der bliver dannet flere nye synapser end normalt, vil vi stå over for det helt centrale problem, at vi ikke ved, hvordan en »ny« synapse ser ud! Vi vil med andre ord kunne risikere, at selv om fotografierne fra elektronmikroskopet faktisk viser de relevante resultater, så vil vor manglende evne til at skelne mellem en virkelig »nydannet« synapse og en ældre, men blot relativt lille synapse kunne medføre, at vi er ude af stand til at opnå et anvendeligt resultat.

Det er med andre ord nødvendigt på den ene eller anden måde at finde mere specialiserede og anvendelige forskningsteknikker.

Forskningen i, hvorvidt der forekommer synapsemodifikation i forbindelse med »brug« af et givet neuralt system, har da også taget mange veje. Her vil nogle af de mere centrale af disse veje blive gennemgået. Udøverne af stort set alle disse forskningslinier har givet og giver udtryk for, at der er tale om en forskning i »hukommelsens neurale substrat« samt i, hvorvidt hjernen »omstruktureres ved brug«. Man bør imidlertid ved vurderingen af de enkelte forskningsliniers resultater ikke alene være opmærksom på, om forskningen faktisk har formået at påvise egentlige synaptiske forandringer, men også på hvorvidt det er blevet gjort i arter og/eller hjernepræparater, der kan betragtes som en god »model« for den menneskelige hjerne. Og sidst – men ikke mindst – hvorvidt den påvirkning, der har fremkaldt den studerede synapseforandring, minder tilstrækkeligt om processer som indlæring og problemløsning til at kunne accepteres som en rimelig »model« for disse. Med andre ord: hvis man ønsker at undersøge, hvorvidt indlæring og problemløsning i den intakte

pattedyrhjerne ledsages af synapseforandringer, er der en – om end noget uklar – grænse for, hvor langt man kan tillade sig at bevæge forskningen væk fra den intakte pattedyrhjerne og væk fra fænomener som indlæring og problemløsning.

På det mest basale niveau har utallige biokemiske og fysiologiske undersøgelser søgt at afklare de mangeartede og uhyre komplekse biokemiske processer, der foregår i synapserne (se f.eks. oversigt i Cooper et al. (1996)). I en mere snæver betydning er denne forskning sjældent blevet betragtet som »neuropsykologisk« – altså ikke som en forskning der direkte søger at afklare det neurale grundlag for »mentale« processer. Men hvad den rent biokemiske synapseforskning imidlertid har formået, er at demonstrere en lang række biokemiske processer, som tillader, at de nerveceller, der indgår i en given synapse, kan blive varigt forandrede i forbindelse med brug af den pågældende synapse. Der findes bl.a. en række biokemiske »kaskader«, som på baggrund af »almindelig« synapseaktivitet kan forårsage »mikroanatomiske« forandringer i de nerveceller, der bidrager til netop denne synapse. På det basale plan findes der altså et »værktøj«, der teoretisk set tillader, at hjernens synapser i forbindelse med brug kan forandre de enkelte synapseforbindelser og dermed ændre hjernens netværk. Men det skal huskes, at selv om denne forskning viser *muligheden* for at noget sådant kan ske, er der ingen dokumentation for, at den pågældende proces overhovedet forekommer under normale forhold – og endnu mindre er det i forbindelse med denne forskning sandsynliggjort, at sådanne processer skulle forekomme i forbindelse med indlæring og problemløsning.

LTP, LTD – og synapseændringer

Inden for den hjerneforskning, der beskæftiger sig med »brugsrelaterede« synapseforandringer, er der ingen tvivl om, at den mest dominerende forskningsretning er den, der beskæftiger sig med fænomenerne *LTP* (»long-term potentiation«) og *LTD* (»long-term depression«) (se f.eks. oversigt i Cooper et al. (1996) og Kandel (1991)). Begge fænomener bliver studeret inden for ganske begrænsede dele af hjernen – uden for store simplifikationer kan det siges, at det studerede system typisk består af en stribe »inputfibre«, som (i synapser) kontakter en række andre nerveceller i et lille og afgrænset hjerneområde. Ved hjælp af stimulationselektroder kan man påvirke de pågældende inputfibre, og ved hjælp af måleelektroder kan man måle aktiviteten i »målneuronernes« videregående fibre. Endelig kan man ved hjælp af mikroskoper eller biokemiske teknikker studere synapserne i det særdeles begrænsede synaptiske »kontaktområde«. I mange tilfælde foretages selve undersøgelsen udenfor hjernen – man udskærer nemlig umiddelbart efter forsøgsdyrets død den relevante hjernedel og gennemfører hele eksperimentet inden de

døende neuroner ændres for drastisk. I andre eksperimenter lades det studerede system tilbage i den levende hjerne, og eksperimentet udføres ganske vist i en »intakt« hjerne, men beskæftiger sig på den anden side udelukkende med denne ene og simple forbindelse.

Et typisk LTP-eksperiment vil blive indledt med, at man sender en »test-stimulus« med stimulationselektroden (altså til systemets »input«). Samtidig måler man i systemets anden ende (ved hjælp af målelektroden) både den spontane »udgående« neurale aktivitet og den aktivitet, »test-stimulus« er i stand til at fremkalde. Hermed kan man danne sig et billede af, hvilken form for »svar« den givne størrelse »test-stimulus« som udgangspunkt er i stand til at fremkalde. Herefter kommer selve »optræningen« af det pågældende system. Ved hjælp af stimulationselektroden udløses der nemlig en intensiv aktivitet i inputsystemet. Hvis man under denne intensive stimulation målte det udadgående signal (»svaret«), ville dette være intensivt. Hvad der imidlertid er af langt større interesse, er relationen mellem en »test-stimulus« og »svaret«, når man efter den intensive stimulation er afsluttet, gentager den oprindelige undersøgelse. Det viser sig nemlig nu, at et uændret »test-stimulus« er i stand til at fremkalde en betydelig kraftigere aktivitet (»svarsignal«) i systemets »outputdel«. Selv hvis man (i de tilfælde, hvor de pågældende celler kan overleve længe nok) venter i en periode på timer eller endda et døgn, vil man finde, at den anvendte størrelse »test-stimulus« fortsat er i stand til at fremkalde et kraftigere »svar«, end hvad der var tilfældet før den intensive stimulation. Man taler om, at det intensive »input« har »potentieret« et givet »test-stimulus«s mulighed for at fremkalde et »svar« i det studerede system.

Det er tilsyneladende langt fra alle dele af hjernen, der er i stand til at udvise fænomenet »LTP«. Langt de fleste af denne type undersøgelser har fokuseret på forskellige dele af hjernestrukturen *hippocampus* (»søhesten«), som er en del af hjernens såkaldt »limbiske« system, og som befinder sig i de dybe dele af tindingelappen.

Fænomenet LTD (som principielt undersøges på samme måde som LTP) svarer stort set til LTP-fænomenet – blot er der ved LTD tale om, at den »intensive stimulation« forårsager en *reduktion* snarere end *potenti-ering* af det pågældende systems »svar« på en givent »test-stimulus«.

Som nævnt har en intensiv forskning i LTP og LTD bidraget til vor viden om synapsers mulighed for at kunne undergå diverse såvel funktionelle som strukturelle ændringer i forbindelse med »brug« eller »aktivitet« (se f.eks. Bear & Malenka, 1994; Bliss & Lynch, 1988; Dunwiddie & Lynch, 1978; Levy & Steward, 1979; Lynch, 1986; McNaughton & Morris, 1987). Hvad der imidlertid er langt mere usikkert, er, i hvor høj grad de synapseforandringer, der er fundet i forbindelse med LTP eller LTD, har direkte relevans for den type synaptiske ændringer, der eventuelt forekommer i forbindelse med indlæring og problemløsning. Der er en meget betydelig afstand mellem på den ene side de eksperimentalbe-

tingelser, under hvilke man påviser og undersøger LTP og LTD, og på den anden side de betingelser, under hvilke indlæring og problemløsning forekommer i den normale hjerne. Først og fremmest er den »model«, der i forbindelse med LTP og LTD benyttes for »indlæringsprocessen« eller »problemløsningsprocessen«, i realiteten kun en parallel intensiv stimulation af et stort antal »indgående« nervefibre. Det hævdes ganske vist inden for dele af LTP-litteraturen, at der i den intakte hjerne forekommer »aktivitet«, som hvad angår fordeling og intensitet svarer til den benyttede »stimulation«. Men selv hvis dette postulat faktisk viser sig at holde, er det svært at forestille sig, at der i større omfang skulle være paralleller mellem en sådan ganske »voldsom« og »simpel« stimulation og de neurale aktiviteter i forbindelse med indlæring, hukommelse og problemløsning. Ud over dette kritiske problem er LTP- og LTD-forskningen også i konflikt med ønsket om at søge efter en proces i den intakte pattedyrhjerne. I store dele af LTP- og LTD-forskningen arbejdes med »snitpræparater«, hvor en lille (og »døende«) del af hjernen er isoleret. I forbindelse med de resterende eksperimenter arbejdes ganske vist i den intakte hjerne, men kun med et uhyre begrænset og simpelt udsnit af denne hjerne.

På den ene side er der som nævnt ikke tvivl om, at man gennem studiet af LTP og LTD har opnået en stor og værdifuld forståelse af biokemiske og strukturelle processer, der i forbindelse med synaptisk aktivitet kan medføre, at de medvirkende synapsedele forandres. Men ligesom med de basalt biokemiske studier bør man huske, at en påvisning af, at et fænomen under visse (»kunstige«) omstændigheder kan forekomme, langt fra er det samme som at have dokumenteret, at den pågældende proces faktisk indgår i det neurale grundlag for eksempelvis indlæring og hukommelse. Den begrebsmæssige sammenblanding på dette område går i visse tilfælde så vidt, at man inden for »diskussionen« i artikler, der omhandler LTP, kan finde begreberne »indlæring«, »hukommelse« og »LTP« anvendt som synonymmer.

Inden for LTP- og LTD-området studeres reelt kun ganske få synapser (nemlig de direkte forbindelser mellem det simple systems »inputdel« og »outputdel«). Og netop fordi der arbejdes med et så begrænset og relativt »velforstået« system, har mulighederne for at påvise stimulationsassocierede forandringer været gode. Man har eksempelvis været i stand til at undersøge det samme system såvel umiddelbart før som umiddelbart efter en given stimulation. Og naturligvis er et af de store problemer, så snart denne gren af hjerneforskningen tager det endelige skridt ud i at beskæftige sig med reel indlæring og problemløsning, at der ikke nødvendigvis a priori er udpeget et afgrænset og velforstået sæt af synapser, der skal studeres. En af de dominerende forskningsretninger inden for området har imidlertid søgt – i det mindste delvist – at løse dette problem gennem at benytte særdeles simple indlæringsformer i bløddyr med ekstremt simple og ekstremt velbeskrevne nervesystemer.

Indlæring, bløddyr – og synapser

På trods af det uhyre enkle nervesystem hos bløddyr som snegle og lignende er det muligt at undersøge visse former for såvel klassisk som operant betingning hos disse arter. Samtidig er de pågældende arters nervesystemer både anatomisk, fysiologisk og biokemisk særdeles velbeskrevne (ned til et niveau, hvor hver enkelt nervecelle er navngivet og den givne celled forbindelse til andre (navngivne) nerveceller er kendt).

På en række punkter er de undersøgte bløddyr simple og relativt »velforståede« nervesystemer en stor fordel for den forskning, der i forbindelse med indlæring og problemløsning ønsker at søge efter synapseforandringer. I forbindelse med såvel non-associative som simple associative indlæringsformer kan man på forhånd foretage en indkredsning af, hvilke af nervesystemets enkeltceller der formentlig vil spille en rolle, og (i det mindste til en vis grad) hvilke enkeltsynapser der muligvis ville kunne tænkes at undergå en »omstrukturering« i forbindelse med den pågældende indlæring. Ligesom ved LTP og LTD er der altså tale om, at »begrænsningen« til relativt få nerveceller og relativt få synaptiske forbindelser gør det muligt til en vis grad at lave en »før-og-efter«-kortlægning – og i det mindste fokusere undersøgelserne på et meget begrænset materiale. En af denne »bløddyrforskning«s store fordele frem for f.eks. LTP-studierne er naturligvis, at man hos bløddyrerne faktisk undersøger synaptiske forandringer, der indgår i det neurale korrelat til en reel indlæringsproces.

Gennem studier af simple indlæringsformer hos en række bløddyr har det været muligt i forbindelse med de pågældende arters non-associative og simple associative indlæring at finde synaptiske forandringer, der kommer til udtryk som både strukturforandringer og målelige ændringer i »synaptisk aktivitet« (se f.eks. Bailey & Chen, 1983; Castellucci et al., 1978; Frost et al., 1985; Hawkins et al., 1983; Kandel, 1991). Ikke mindst på baggrund af denne forskning er der blevet opstillet en række forskellige modeller for, hvilke biokemiske kaskader der tilsyneladende er af betydning i forbindelse med indlæringsassocieret synapseforandring (se f.eks. Kandel, 1991).

Når en videnskab som neuropsykologien er interesseret i at »forstå« mennesket, vil det naturligvis altid være en begrænsning og et handicap at skulle gennemføre dele af forskningen i dyremodeller. Imidlertid kan såvel praktiske som etiske årsager let føre til, at forskningsindsatsen (men ikke den ultimative målbeskrivelse) drejes mod et dyr. Blandt dyremodeller er der imidlertid langt fra tale om, at alle »modeller« og alle benyttede arter er af samme værdi for vore forsøg på videnskabeligt at forstå mennesket. Eksempelvis kan brugen af bløddyr i forbindelse med studiet af det neurale grundlag for indlæring og problemløsning ganske vist nok give (og har givet) vigtige informationer, men den pågældende

forskningslinie er særdeles sårbar over for den kritik, at der for det første kun undersøges et ekstremt simpelt nervesystem – som kun i meget ringe omfang ligner menneskets hjerne – og for det andet at der (på grund af de valgte arters noget begrænsede »adfærdsrepertoire«) kun studeres særdeles simple former for indlæring og »problemløsning«. Med andre ord føres vor argumentation tilbage til nødvendigheden af i en pattedyrhjerne at undersøge potentielle synaptiske forandringer i forbindelse med diverse former for indlæring og problemløsning. Der stilles med andre ord indirekte krav om en forskningsmetode, der tillader, at man kan »gennemse« hjernen i et forsøg på at lokalisere synaptiske forandringer (uden at man på forhånd har afgrænset »søgefeltet« til et særdeles simpelt og/eller begrænset hjernesystem). Den pågældende »søgemetode« skal samtidig være tilstrækkeligt specifik og tilstrækkeligt følsom til, at man – i det tilfælde at der i forbindelse med en given indlærings- eller problemløsningsproces faktisk er forekommet synaptiske ændringer – kan detektere disse forandringer (i form af »nydannelse af synapser«, »vækst af eksisterende synapser«, »skrumpling af eksisterende synapser« osv.).

Markørproteiner – en metode til synapseundersøgelser i pattedyr

Et af de forskningsmæssige fremskridt inden for den »rent organiske« synapseforskning er, at man gennem kombinationer af biokemiske og »mikroanatomiske« metoder har identificeret en række såkaldte *markørproteiner*. Sådanne markørproteiner er æggehvide-stoffer, der indgår i selve den strukturelle opbygning af synapsen (og dennes delelementer). Markørproteinerne er altså en række forskellige, specialiserede »byggesten«, der hver på sin måde bidrager til synapsens samlede struktur. Hvad der gør disse markørproteiner specielle, er imidlertid, at man for hvert enkelt af disse proteiner kender dets nøjagtige »placering« inden for synapsen – og i visse tilfælde er i besiddelse af yderligere information omkring den rolle, det pågældende stof spiller. Eftersom man ved så relativt meget om det enkelte markørprotein, kan man udnytte denne viden til at drage forskellige konklusioner, når koncentrationen af dette eller hint markørprotein ændres.

F.eks. vides det, at et markørprotein, som kaldes *D3*, udelukkende befinder sig i synapsemembranen, sidder »lige tæt« (altså i samme koncentration) i alle synapser, og er til stede i samme »koncentration« uanset en given synapses alder (se f.eks. Jørgensen, 1981; Jørgensen, 1983; Jørgensen & Bock, 1974). Man kan med andre ord bruge koncentrationen af *D3* som et »mål« for »synapsearealet« inden for det undersøgte hjerneområde. Hvis der i hjerneprøve A er en dobbelt så høj koncentration af *D3*, som der er i hjerneprøve B, kan man konkludere, at »synapsearealet« er dobbelt så stort i hjerneprøve A som i hjerneprøve B.

Derimod kan man ikke foretage nogen direkte »omregning« og opgive det pågældende »synapseareal« i kvadratmillimeter eller lignende. Man kan heller ikke – hvis der er tale om konklusionen om en fordobling af »synapsearealet« på baggrund af D3-koncentrationerne – vide noget om, hvorvidt selve synapseantallet er blevet forøget (der kunne jo f.eks. være tale om, at samtlige eksisterende synapser var vokset til dobbelt størrelse – eller om et ændret antal).

Et andet markørprotein *synaptophysin* indgår udelukkende som »byggesten« i en bestemt af synapsens »enkeltdede« (»små synaptiske vesikler«) (se f.eks. Knaus et al., 1986; Thomas et al. 1988; Trimble & Scheller, 1988). Koncentrationen af synaptofysin viser altså intet om selve »synapsearealet«, men til gengæld giver den oplysninger omkring eventuelle ændringer inden for de »små synaptiske vesikler«.

Et tredje markørprotein – *NCAM* – er ligesom D3 specifikt for synapsemembranen. Der er imidlertid én væsentlig forskel mellem D3 og NCAM: Medens D3 (som tidligere nævnt) har samme koncentration i alle synapser (uanset den pågældende synapses alder), er koncentrationen af NCAM langt højere i »unge« og nydannede synapser end i mere »modne« og »ældre« synapser (se f.eks. Edelman, 1988; Jørgensen, 1981; Jørgensen & Bock, 1974; Jørgensen & Stein, 1992). Hvis en given synapse gennem hele sin livsperiode beholder den samme størrelse (det samme »synapseareal«), vil den pågældende synapses indhold af NCAM altså være højest umiddelbart efter synapsens dannelse for derefter gradvist at falde, efterhånden som tiden går. Medens sammenligninger af det enkelte markørproteins koncentration i forskellige hjerneprøver (f.eks. fra diverse eksperimentalgrupper) tillader konklusioner angående »mængden af« enkeltdede af synapser inden for de enkelte prøver, opstår yderligere muligheder, hvis man inden for den enkelte prøve fokuserer på forholdet mellem koncentrationerne af »enkeltmarkørproteiner«. Hvis man eksempelvis inden for den enkelte prøve måler forholdet mellem koncentrationen af NCAM og koncentrationen af D3, har man opnået et mål, der afspejler »nye synapser som andel af prøvens totale synapsemængde« (fortsat med det forbehold, at der ikke tales om et egentligt »synapseantal«, men om et »synapseareal«). Man kunne f.eks. studere hjerneprøver fra to eksperimentalgrupper, der på alle måder er identiske bortset fra, at den ene gruppe har gennemgået et indlæringsforløb. Ved på de pågældende hjerneprøver at beregne forholdet mellem koncentrationen af NCAM og koncentrationen af D3 vil man fra samtlige enkeltprøver kunne få en måleværdi, der viser, hvor »relativt domineret« »det samlede synapseareal« i den pågældende prøve er af »nye« synapser. Når sådanne værdier fra anatomisk tilsvarende hjerneområder hos henholdsvis den ene og den anden eksperimentalgruppe sammenlignes, kan man statistisk vurdere, om der i forbindelse med det pågældende indlæringsforløb ser ud til at være sket en »relativ forskydning« i retning af nydan-

nede synapser.

Meget tyder altså på, at udnyttelsen af markørproteinerne gør det muligt at studere potentielle synapseforandringer inden for anatomisk definerede dele af pattedyrhjernen. Undersøgelserne kan gennemføres på prøver, der samlet dækker den totale hjerne, en lang række forskellige typer synapseforandringer vil kunne påvises, og indtil dyret aflives med henblik på udtagelse af hjerneprøver (efter afslutningen af de relevante adfærdsprocedurer), er der tale om en »uforstyrret« og intakt pattedyrhjerne. Med andre ord rummer anvendelsen af markørproteinmålinger en så lang række fordele, at der tilsyneladende er tale om den ideelle teknik til påvisningen af potentielle synapseforandringer i forbindelse med indlæring og problemløsning. Et par forbehold bør dog huskes. For det første rummer metoden som allerede omtalt et antal begrænsninger angående de konklusioner, der kan drages. Det er f.eks. nok muligt at konkludere, at f.eks. »synapsemængden« er forandret (og denne forandring kan eksempelvis angives i procent), men de absolutte værdier i form af synapseantal eller »synapseareal« (angivet i f.eks. kvadratmillimeter) kan man ikke opnå. En anden af metodens ulemper er, at de relevante hjerneprøver skal udtages til biokemisk analyse, og at en undersøgelse af den samlede hjerne altså er ensbetydende med, at det pågældende forsøgsdyr skal aflives. Dette betyder, at der kun kan være tale om en enkelt måling for et enkelt individ. Der er altså ikke mulighed for at foretage individuelle »før-og-efter«-målinger. Man er henvist til at benytte et eksperimentaldesign, hvor der udelukkende benyttes gruppesammenligninger. Samtidig indebærer nødvendigheden af, at der udtages hjerneprøver til biokemisk analyse naturligvis, at metoden i det store hele ikke kan benyttes på mennesker. Det kan dog indskydes, at man foretager målinger af de omtalte markørproteiner på hjerneprøver fra mennesker, der i forbindelse med en hjerneoperation har fået fjernet en tilstrækkelig mængde »hjernevæv« – men formålet med undersøgelserne af sådanne hjerneprøver er naturligvis ganske forskellige fra det her diskuterede forskningsmål.

Fra talrige både anatomiske og elektrofysiologiske undersøgelser vides det, at bestemte former for hjerneskadet i bestemte dele af pattedyrhjernen fremkalder – særdeles velbeskrevne – synapseforandringer i visse af hjernens andre strukturer (f.eks. Faull & Carman, 1978; Nieoullon, 1984; Tsukahara, 1981a; Tsukahara, 1981b; Tsukahara et al., 1975). Med henblik på at undersøge, om brugen af markørproteinanalyser faktisk kan demonstrere synapseforandringer, blev de velkendte synapseændringer efter bestemte hjernelæsioner undersøgt ved hjælp af markørproteinteknikken (Jørgensen et al., 1987). Resultaterne viste, at metoden er særdeles velegnet til at demonstrere synapseforandringer i pattedyrhjernen – de pågældende eksperimenter styrkede med andre ord yderligere argumenterne for, at der gennem brug af markørproteinanalyser kan opnås rele-

vante konklusioner angående potentielle synaptiske forandringer i forbindelse med indlæring og problemløsning.

Synapseændringer i forbindelse med indlæring og problemløsning

I en række eksperimenter er analyse af markørproteinkoncentrationen i diverse hjerneområder blevet udnyttet til studiet af potentielle synapseforandringer i forbindelse med indlæring og problemløsning hos rotter (Mogensen & Jørgensen, 1987; Mogensen et al. 1982; Mogensen et al., 1994). Samlet har det vist sig, at der i forbindelse med samtlige de undersøgte former for indlæring og problemløsning forekommer synapseændringer. De pågældende ændringer kan rumme ekstraordinær nydannelse af synapser, vækst af allerede eksisterende synapser eller »skrumpling« af eksisterende synapser. Skønt det endnu ikke er muligt at give et komplet billede af f.eks. de tidsmæssige sekvenser inden for adfærdsrelaterede synapsemodifikationer, kan det dog allerede nu konstateres, at en række forskellige former for synapseændringer kan påvises i forbindelse med indlæring og problemløsning. Det står samtidig også ud fra de opnåede resultater klart, at i forbindelse med en given problemløsning eller indlæring forekommer synapseændringerne inden for visse af de hjernesystemer, der gennem f.eks. læsionseksperimenter kan påvises at være dele af den pågældende indlærings eller problemløsnings »neurale grundlag«. Som eksempel på dette kan nævnes resultaterne i forbindelse med tilegnelsen af en »sekventiel« adfærdsopgave. Hos mennesket tyder en række forskellige undersøgelser (f.eks. Milner et al., 1985) på, at præfrontal cortex – eller i det mindste dele heraf – er en væsentlig del af det neurale grundlag for »sekventialitet« – altså evnen til i adfærd og/eller hukommelse at kunne anbringe delelementer (f.eks. adfærdens »subrutiner«) i den i en given sammenhæng adækvate rækkefølge. Hos rotter har det også vist sig, at præfrontal cortex udgør en væsentlig del af det neurale grundlag for »sekventiel« adfærd (Mogensen & Divac, 1984; Mogensen & Holm, 1994) – og det kan yderligere konstateres, at forskellige af de neuroanatomiske underafsnit af præfrontal cortex medvirker på forskellige måder til »medieringen« af den pågældende adfærd (Mogensen & Holm, 1994). Når en rotte bliver optrænet til så godt som perfekt udførelse af en »sekventiel« opgave, og dyret derefter udsættes for fjernelse af hele præfrontal cortex eller et af de anatomisk definerede underafsnit af præfrontal cortex, bliver resultatet, at rotten efter den pågældende operation udviser en ringere opgaveudførelse. Foringelsen består i et ukorrekt sekventielt arrangement af de i adfærden indgående »deladfærdsformer«, hvorimod den enkelte »deladfærd« forbliver intakt (Mogensen & Holm, 1994). På hvilken måde adfærdssekvensen forstyrres, afhænger af, hvilket eller hvilke præfrontale delområder der er blevet fjernet. På baggrund af sådanne resultater er det fristende at antage, at tilegnelsen af den pågældende »sekventielle« opgave ledsages af synapseændringer inden for præfrontal cortex. Den pågæl-

dende forudsigtelse har i undersøgelser, der udnytter markørproteinanalyser, vist sig korrekt: Tilegnelsen af den »sekventielle« opgave var associeret med signifikante synapseændringer inden for præfrontal cortex, hvorimod en række andre hjerneområder forblev uændrede (Mogensen et al., 1994). Synapseændringerne i præfrontal cortex i forbindelse med den »sekventielle« indlæring inkluderede bl.a. forøget nydannelse af synapser.

Generelt har det vist sig, at den faktor, der primært afgør, hvor i hjernen indlærings- og problemløsningsassocierede synapseændringer forekommer, er arten af den form for indlæring og/eller problemløsning, det pågældende individ aktuelt gennemgår. I situationer, hvor opgavesituationen primært lægger op til brug af spatielle løsningsstrategier, ses de synaptiske forandringer primært inden for hjerneområder, der i andre undersøgelser synes associerede med brug af »spatielle strategier« (Mogensen et al., 1982). I problemløsningsituationer, hvor der synes parallelt at være mulighed for anvendelse af »spatielle« og »visuelle« problemløsningsstrategier, ses synapsemodifikationerne inden for såvel de med »spatielle strategier« associerede områder som de med »visuelle strategier« associerede hjernesystemer (Mogensen & Jørgensen, 1987).

En – om end tentativ – konklusion synes altså at være, at de synaptiske modifikationer forekommer inden for de dele af hjernens systemer og »netværk«, der direkte er involveret i medieringen af informationsbearbejdningen og problemløsningen. En mere definitiv konklusion er, at egentlig indlæring og problemløsning i den intakte pattedyrhjerne synes associeret med synapseforandringer – altså med en strukturel såvel som funktionel »reorganisering« af hjernen.

De omtalte påvisninger af synapseforandringer i den intakt pattedyrhjerne i forbindelse med indlæring og hukommelse er altså opnået gennem brug af veletablerede og velkontrollerede undersøgelsesmetoder. Alt i alt en situation der med rimelighed kan danne baggrund for den definitive afvisning af den »implicitte model« af hjernen som »statisk« og upåvirkelig fra »psykisk« side. Men naturligvis skal det understreges, at de diskuterede resultater nok stammer fra undersøgelser af egentlige indlærings- og problemløsningsprocesser i en intakt pattedyrhjerne, men at der trods alt var tale om dyremodeller udført på rotter. Findes der hos mennesket og andre primater resultater, der demonstrerer en tilsvarende synapsemodifikation og »plasticitet«?

Brugsrelateret reorganisering af hjernebarken hos aber og mennesker

Desværre findes der som allerede omtalt ikke mulighed for direkte at undersøge synapseforandringerne hos mennesket. Men på baggrund af de gennemgæede påvisninger af synapseforandringer i forbindelse med rot-

ters indlæring og problemløsning er det fristende at give en beslægtet for-
tolkning af en række resultater, der er opnået på aber og mennesker. De
pågældende resultater ser ud til at demonstrere »brugsrelaterede« foran-
dringer i arealet af de hjernebarksområder, der repræsenterer hænder og
fingre. Hos aber – hvor sådanne målinger har kunnet udføres på det
samme individ før og efter en »optræning«, hvor den pågældende abe har
skulle benytte en bestemt finger – er påvist, at intensivt brug af en given
finger kan provokere en signifikant forøgelse af arealet af det hjerne-
barksområde, der repræsenterer den pågældende finger (se f.eks. Jenkins
et al., 1990). Hos mennesker har man ved hjælp af »scanninger« under-
søgt det hjernebarksområde, der i højre hjernehalvdel »repræsenterer«
den venstre hånd. Dette er blevet gjort hos såvel »normale« kontrolperso-
ner som hos eliteviolinister. Det har i disse undersøgelser vist sig, at der
hos eliteviolinisterne er tale om et signifikant større hjernebarksområde
(når der sammenlignes med det tilsvarende område hos »normale« men-
nesker) (Elbert et al., 1995). Det har yderligere vist sig, at i jo yngre en
alder violinisterne begyndte at spille på deres instrument, des større sy-
nes det undersøgte hjernebarksområde at være. Det er fristende at se alle
disse resultater som udtryk for, at hjernen forandres gennem »brug«, og
at eksempelvis den intensive træning med violinen er baggrund for elite-
violinisternes signifikant større »venstrehåndsrepræsentation« i hjerne-
barken. Det bør dog huskes, at der findes en alternativ forklaring: Der er
sandsynligvis en betydelig naturlig spredning på, hvor stort et »venstre-
håndsområde«, de enkelte mennesker fødes med, og eftersom det er
sandsynligt, at man alt andet lige vil klare sig bedst som violinist, hvis
man har et stort venstrehåndsområde, kan de opnåede måleresultater væ-
re følgen af en »naturlig udvælgelse« af personer med et »stort venstre-
håndsområde« til eliteviolinistgruppen. Denne forklaring kan dog ikke
redegøre for, at de største »venstrehåndsområder« findes hos de personer,
der begyndte at spille instrumentet tidligst. Desuden er de omtalte abere-
sultater ikke til at forklare på denne måde: den enkelte abe blev under-
søgt før og efter »optræningen«, og der er altså tale om en påvisning af
forandringer i forbindelse med optræningsproceduren.

Reorganisering af den skadede hjerne – det »neurale grundlag« for rehabilitering og funktionel genopretning efter hjerneskode

Forskningen i aktivitetsrelaterede ændringer af hjernens synapser er langt
fra afsluttet. Vi er stadig i en tidlig fase, hvor vi med sikkerhed har påvist
eksistensen af en sådan »plasticitet«, men endnu er langt fra at kunne
tegne et mere detaljeret billede af de relevante hjerneprocesser. Men de
foreliggende resultater er tilstrækkelige til, at den »implicite model« af
den »statistiske« hjerne definitivt kan afvises. Og dermed kan også en

række uheldige og potentielt særdeles skadelige misforståelser og fejl-vurderinger forhåbentlig undgås. Et af de områder, inden for hvilke der især er behov for at bekæmpe de uheldige følger af den »implicitte model«, er forståelsen og behandlingen af hjerneskadede patienter – og ikke mindst disses rehabilitering og funktionelle genopretning efter hjerne-skaden.

På baggrund af en troværdig eksperimentel påvisning af hjernen som et dynamisk organ, der såvel funktionelt som strukturelt kan ændres og »omorganiseres« gennem »brug«, er det rimeligt at antage, at også den skadede hjerne formår at blive »omorganiseret« og »funktionelt forbedret« gennem adækvate former for »brug«. Det er med andre ord realistisk at tro, at veltilrettelagt genoptræning og stimulation – eventuelt sammen med adækvate former for medicinering og andre behandlingstyper – vil tillade en hjerneskadet patient helt eller delvist at genvinde de »funktionsområder«, der i forbindelse med en lokal hjerneskade er gået helt eller delvist tabt.

Så skønt det naturligtvis er væsentligt at fortsætte grundforskningen inden for den neurale »plasticitet« i forbindelse med indlæring, hukommelse og problemløsning i den intakte hjerne, er et mindst lige så centralt forskningsområde undersøgelserne af de »plastiske« neurale processer i forbindelse med genoptræning og rehabilitering efter hjerneskader. Ikke alene vil en sådan forskning kunne bidrage med bedre og mere slagkraftige argumenter for en udvidet behandlingsindsats over for hjerneskadede patienter, men den vil også have mulighed for direkte at fremskaffe en viden, der er relevant – og måske endda essentiel – for tilrettelæggelsen af det fremtidige arbejde inden for den kliniske rehabilitering af hjerneskadede patienter. Nogle få eksempler på forskning med sådanne implikationer kan nævnes. I velbelyste dyremodeller har det vist sig, at selv om en lokal hjerneskade oprindeligt medfører symptomer i form af en eller anden form for »funktionelt udfald«, vil det gennem »genoptræningsprocedurer« være muligt for de hjerneskadede grupper at nå samme niveau af adfærds kvalitet, som man ser hos de »normale« kontrolgrupper uden hjerneskader (se f.eks. Mogensen & Holm, 1994; Mogensen et al., 1995a; Mogensen et al., 1995b; Mogensen et al., 1995c; Mogensen et al., 1995d; Mogensen et al., 1996; Wörtwein et al., 1995). Men sådanne undersøgelser kan ikke alene påvise mulighederne for »genoptræning« og »rehabilitering« – det er også muligt mere direkte at studere de neurale »reorganiseringer«, som er korreleret med den pågældende »genoptræningsproces«. En række undersøgelser har f.eks. søgt at kortlægge det »neurale grundlag« for en given adfærdsform (f.eks. en eller flere former for indlæring og/eller problemløsning) hos såvel intakte individer som dyr, der er »genoptrænet« efter en lokal hjerneskade. Sådanne undersøgelser har klart demonstreret, at det »neurale grundlag« for den pågældende adfærd er forskelligt i henholdsvis den »normale« og den skadede hjerne (se f.eks. Mogensen et al., 1995a; Mogensen et al., 1995b; Mogen-

sen et al., 1995c; Mogensen et al., 1995d; Wörtwein et al., 1995). Ganske vist bidrager en række hjernestrukturer til medieringen af den undersøgte adfærd hos både »normale« og hos skadede individer, men samtidig ses en række forskelle: Visse strukturer (herunder naturligvis den/de i forbindelse med eksperimentet fjernede hjerneområder) medvirker til adfærdens mediering i den »normale« kontrolgruppe, medens de pågældende strukturer tilsyneladende ikke medvirker til adfærdsmediering i den læderede hjerne. Til gengæld er et antal hjernesystemer, som tilsyneladende ikke medvirker til den normale opgavemediering, blevet »rekrutteret« i den skadede hjerne, hvor de medvirker signifikant til den studerede adfærdsmediering (Mogensen et al., 1995b; Mogensen et al., 1995c; Mogensen et al., 1995d; Wörtwein et al., 1995). Herudover ses der i visse tilfælde tendenser til, at visse hjernesystemer nok indgår i det »neurale grundlag« for den pågældende adfærd hos såvel »normale« som hjerneskadede, men alligevel i forbindelse med »genoptræning« udsættes for en »reorganisering«, der indebærer, at det pågældende systems eler

strukturens relative »vægt« inden for det pågældende »neurale grundlag« forandres i opadgående eller nedadgående retning. Samlet peger denne type forskning altså på en række dynamiske forandringer af den neurale organisation i forbindelse med »genoptræning« og rehabilitering efter hjerneskade.

Hjernens »dynamik« og »plasticitet« ophører altså (og heldigvis) på ingen måde, når en hjerneskade rammer dette dette organ. Og vor viden om den normale og skadede hjernes »plasticitet« er altså fuldt tilstrækkelig til at afvise den »implicitte model« og dennes talrige, uheldige konsekvenser. Imidlertid bør det nævnes, at ikke mindst »plasticiteten« i den beskadigede hjerne udgør en udfordring til en af de grundlæggende antagelser i store dele af hjerneforskningen – nemlig *lokalisations-teorien*. »Lokalisations-teorien« postulerer, at strukturelt afgrænsede dele af hjernen er det »neurale grundlag« for specifikke »funktioner« (hvor disse »funktioner« er defineret på et eller andet »psykisk« niveau – eksempelvis på adfærdsniveau eller på et »kognitivt funktionsniveau«). Et af de centrale argumenter for »lokalisations-teorien« er, at lokale hjerneskader medfører specifikke (og reproducerbare) symptombilleder, som formodedes at afspejle »bortfaldet« af det neurale grundlag for specifikke funktioner. Men hvis dette symptombillede – som ses umiddelbart efter en given skade – efterfølges af en »genopretningsperiode«, inden for hvilken adfærden »normaliseres«, vil man let kunne komme til at drage »lokalisations-teorien«s rigtighed i tvivl. Det er netop på denne baggrund, at f.eks. Donald Stein (Stein & Glasier, 1992) mere eller mindre eksplicit har vendt sig bort fra »lokalisations-teorien«.

I modsætning til visse andre (eksempelvis Donald Stein (Stein & Glasier, 1992)) mener en række forfattere (bl.a. undertegnede (se f.eks. Mogensen et al., 1995b; Mogensen et al., 1995d)), at der ikke behøver at

være modstrid mellem »lokaliseringsteorien« og den type »plasticitet«, der ses ved et genoptrænings- og rehabiliteringsforløb. Donald Steins model for den posttraumatiske »plasticitet« går ud på, at den »funktion«, som var »lokaliseret« til det beskadigede hjerneområde, »flyttes« til en intakt hjerneregion, hvor der etableres en »kopi« af den ellers mistede funktion (Stein & Glasier, 1992). Efter en sådan proces vil patienten atter være i besiddelse af sit fulde »funktionsarsenal« og bør kunne fungere normalt. Som alternativ til denne model kan man forestille sig »alternativ-strategi-modellen« (se f.eks. Mogensen et al., 1995b; Mogensen et al., 1995d). Ifølge denne model er de enkelte strukturelt definerede hjerneområder associerede med »enkeltfunktioner«, der kun kan karakteriseres adækvat på et meget »lavt analyseniveau«. Hvad der reelt er associeret med en given hjernestruktur, er altså hverken »implicit hukommelse«, »egocentrisk, spatiel orientering« eller lignende »højniveau« begreber. En given »adfærdsform« vil altså kræve en – gennem relevante »strategier« sammenkædet – anvendelse af et uhyre stort antal »delfunktioner« (hvor det altså er disse enkelte »delfunktioner«, der i en snæver betydning har et anatomisk lokaliserbart »neuralt grundlag«). Hvad der ved en hjerneskade tabes, er et større eller mindre antal af de omtalte basale »delfunktioner«. Ifølge opfattelsen i en »alternativ-strategi-model« vil patienten ikke på noget tidspunkt genvinde de tabte »delfunktioner«. Hvad der derimod vil ske, er, at der gennem en indlærings- og problemløsningslignende proces sker en ny sammensætning af (efter skaden bevarede) »delfunktioner«, som altså nu sammenkædes via en ny og alternativ »strategi«. At patienten tilsyneladende når tilbage til det præmorbid niveau af oplevelse og adfærd, skyldes ifølge denne model, at forskellige kombinationer af »delfunktioner« (og forskellige »strategier«) kan føre til ikke alene samme kvalitet af oplevelse og adfærd, men også en oplevelse og adfærd, der ikke umiddelbart lader sig identificere som ændrede.

Som det fremgår af disse afsluttende betragtninger, kan vor forøgede viden om den »dynamiske« og »plastiske« hjerne let åbne for nye teoretiske problemer og uafklarede gåder omkring vor hjerne og dennes uendeligt komplicerede samspil med »psyken«. Men kun gennem at inddrage vor viden om, at hjernen både er produktet af vore gener og sygdomme og resultatet af vore »psykiske« og »sociale« oplevelser og erfaringer, kan vi i fremtiden dreje vor udformning af vor egen hjerne og »psyke« i en mere adækvat retning – til gavn for såvel vore patienter som vor egen selvforståelse!

REFERENCER

- BAILEY, C.H. & CHEN, M. (1983): Morphological basis of long-term habituation and sensitization in *Aplysia*. *Science*, 220: 91-93.
- BEAR, M.F. & MALENKA, R.C. (1994): Synaptic plasticity: LTP and LTD.

- Current Opinion in Neurobiology*, 4: 389-399.
- BLISS, T.V.P. & LYNCH, M.A. (1988): Long-term potentiation of synaptic transmission in the hippocampus: properties and mechanisms. In: Landfield, P.W. & Deadwyler, S.A. (Eds.) *Long-Term Potentiation: From Biophysics to Behavior*. New York: A.R. Liss, pp. 3-72.
- BREASTED, J.H. (1930): *The Edwin Smith Surgical Papyrus*. Chicago: The University of Chicago Press.
- BUCHSBAUM, M.S. (1987): Positron emission tomography in schizophrenia. In: Meltzer, H.Y. (Ed.) *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, New York: Raven Press, pp. 783-792.
- BUCHSBAUM, M.S. & HAIER, R.J. (1987): Functional and anatomical brain imaging: Impact on schizophrenia research. *Schizophrenia Bulletin*, 13: 115-132.
- BUCHSBAUM, M.S., CAPELLETTI, J., BALL, R., HAZLETT, E., KING, A.C., JOHNSON, J., WU, J. & DELISI, L.E. (1984): Positron emission tomographic image measurement in schizophrenia and affective disorders. *Annals of Neurology*, 15 (suppl.): S157-S165.
- BUCHSBAUM, M.S., NEUCHTERLEIN, K.H., HAIER, R.J., WU, J., SICOTTE, N., HAZLETT, E., ASARNOV, R., POTKIN, S. & GUICH, S. (1990): Glucose metabolic rate in normals and schizophrenics during the continuous performance test assessed by positron emission tomography. *British Journal of Psychiatry*, 156: 216-227.
- CASTELLUCCI, V.F., CAREW, T.J. & KANDEL, E.R. (1978): Cellular analysis of long-term habituation of the gill-withdrawal reflex of *Aplysia californica*. *Science*, 202: 1306-1308.
- COOPER, J.R., BLOOM, F.E. & ROTH, R.H. (1996): *The Biochemical Basis of Neuropharmacology*. Seventh Edition. New York: Oxford University Press.
- DUNWIDDIE, T. & LYNCH, G. (1978): Long-term potentiation and depression of synaptic responses in the rat hippocampus: localization and frequency dependency. *Journal of Physiology*, 276: 353-367.
- EDELMAN, G.M. (1988): Morphoregulatory molecules. *Biochemistry*, 27: 3533-3543.
- ELBERT, T., CHRISTO, P., WEINBRUCH, C. et al. (1995): Increased cortical representation of the fingers of the left hand in string players. *Nature*, 270: 305-307.
- FAULL, R.L.M. & CARMAN, J.B. (1978): The cerebellofugal projections in the brachium conjunctivum of the rat. I. The contralateral ascending pathway. *Journal of Comparative Neurology*, 178: 495-518.
- FROST, W.N., CASTELLUCCI, V.F., HAWKINS, R.D. & KANDEL, E.R. (1985): Monosynaptic connections from the sensory neurons participate in the storage of long-term memory for sensitization of the gill- and siphon-withdrawal reflex in *Aplysia*. *Proceedings of the National Academy of Sciences, USA*, 82: 8266-8269.
- GOLDBERG, T.E., WEINBERGER, D.R., BERMAN, K.F., PLISKIN, N.H. & PODD, M.H. (1987): Further evidence for dementia of the prefrontal type in schizophrenia? A controlled study of teaching the Wisconsin Card Sorting Test. *Archives of General Psychiatry*, 44: 1008-1014.
- GOLDBERG, T.E., BERMAN, K.F., MOHR, E. & WEINBERGER, D.R. (1990): Regional cerebral blood flow and cognitive function in Huntington's disease and schizophrenia. A comparison of patients matched for performance on a prefrontal-type task. *Archives of Neurology*, 47: 418-422.
- HAWKINS, R.D., ABRAMS, T.W., CAREW, T.J. & KANDEL, E.R. (1983): A cellular mechanism of classical conditioning in *Aplysia*: Activity-dependent amplification of presynaptic facilitation. *Science*, 219: 400-405.
- INGVAR, D.H. & FRANZEN, G. (1974): Abnormalities of cerebral blood flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50: 425-462.
- JENKINS, W.M., MERZENICH, M.M., OCHS, M.T., ALLARD, T. & GUIC-

- ROBLES, E. (1990): Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *Journal of Neurophysiology*, 63: 82-104.
- JØRGENSEN, O.S. (1981): Neuronal membrane D2-protein during rat brain ontogeny. *Journal of Neurochemistry*, 37: 939-946.
- JØRGENSEN, O.S. (1983): D2-protein and D3-protein as markers for synaptic turnover and concentration. *Journal of Neural Transmission*, 18: 245-255.
- JØRGENSEN, O.S. & BOCK, E. (1974): Brain specific synaptosomal membrane proteins demonstrated by crossed immunoelectrophoresis. *Journal of Neurochemistry*, 23: 879-880.
- JØRGENSEN, O.S. & STEIN, D.G. (1992): Transplant and ganglioside GM₁, mediated neuronal recovery in rats with brain lesions. *Restorat. Neurol. Neurosci.*, 3: 311-320.
- JØRGENSEN, O.S., MOGENSEN, J. & DIVAC, I. (1987): The N-CAM D2-protein as marker for synaptic remodelling in the red nucleus. *Brain Research*, 405: 39-45.
- KAIYA, H., UEMATSU, M., OFUJI, M., NISHIDA, A., MORIKIYO, M. & ADACHI, S. (1989): Computerised tomography in schizophrenia. Familial versus non-familial forms of illness. *British Journal of Psychiatry*, 155: 444-450.
- KANDEL, E.R. (1991): Cellular mechanisms of learning and the biological basis of individuality. In: Kandel, E.R., Schwartz, J.H. & Jessell, T.M. (Eds.), *Principles of Neural Science*. Third Edition. London: Prentice-Hall International, pp. 1009-1031.
- KANDEL, E.R. & SCHWARTZ, J.H. (Eds.) (1981): *Principles of Neural Science*. London: Edward Arnold.
- KARSON, C.N., COPPOLA, R., MORIHISA, J.M. & WEINBERGER, D.R. (1987): Computed electroencephalographic activity mapping in schizophrenia. The resting state reconsidered. *Archives of General Psychiatry*, 44: 514-517.
- KNAUS, P.; BETZ, H. & REHM, H. (1986): Expression of synaptophysin during postnatal development of the mouse brain. *Journal of Neurochemistry*, 47: 1302-1304.
- LEVIN, S. (1984a): Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia. I. Eye movement impairments. *Journal of Psychiatric Research*, 18: 27-55.
- LEVIN, S. (1984b): Frontal lobe dysfunctions in schizophrenia. II. Impairments of psychological and brain functions. *Journal of Psychiatric Research*, 18: 57-72.
- LEVY, W.B. & STEWARD, O. (1979): Synapses as associative elements in the hippocampal formation. *Brain Research*, 175: 233-245.
- LIPTON, R.B., LEVY, D.L., HOLZMAN, P.S. & LEVIN, S. (1983): Eye movement dysfunction in psychiatric patients: A review. *Schizophrenia Bulletin*, 9: 13-32.
- LUCHINS, D.J. (1990): A possible role of hippocampal dysfunction in schizophrenic symptomatology. *Biological Psychiatry*, 28: 87-91.
- LYNCH, G. (1986): *Synapses, Circuits, and the Beginnings of Memory*. Cambridge MA: MIT Press.
- MATHEW, R.J. & WILSON, W.H. (1990): Chronicity and a low anteroposterior gradient of cerebral blood flow in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 147: 211-213.
- MCNAUGHTON, B.L. & MORRIS, R.G.M. (1987): Hippocampal synaptic enhancement and information storage within a distributed memory system. *Trends in Neurosciences*, 10: 408-415.
- MELTZER, H.Y. (1987): Biological studies in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13: 77-111.
- MILLER, L. (1986): The subcortex, frontal lobes and psychosis. *Schizophrenia Bulletin*, 12: 340-341.

- MILNER, B., PETRIDES, M. & SMITH, M.L. (1985): Frontal lobes and the temporal organization of memory. *Human Neurobiology*, 4: 137-142.
- MOGENSEN, J. (1997): Den dynamiske hjerne. *Psykolog Nyt*, 51 (11): 18-24.
- MOGENSEN, J. & DIVAC, I. (1984): Sequential behavior after modified prefrontal lesions in the rat. *Physiological Psychology*, 12: 41-44.
- MOGENSEN, J. & HOLM, S. (1994): The prefrontal cortex and variants of sequential behaviour: Indications of functional differentiation between subdivisions of the rat's prefrontal cortex. *Behavioural Brain Research*, 63: 89-100.
- MOGENSEN, J. & JØRGENSEN, O.S. (1987): Protein changes in the rat's prefrontal and »inferotemporal« cortex after exposure to visual problems. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 26: 89-94.
- MOGENSEN, J., JØRGENSEN, O.S. & DIVAC, I. (1982): Synaptic proteins in frontal and control brain regions of rats after exposure to spatial problems. *Behavioural Brain Research*, 5: 375-386.
- MOGENSEN, J., PEDERSEN, S.L. & JØRGENSEN, O.S. (1994): Electroconvulsive stimulations, learning, and protein changes in the rat brain. *Pharmacology, Biochemistry & Behavior*, 47: 647-657.
- MOGENSEN, J., HASMAN, A. & WÖRTWEIN, G. (1995a): Place learning during inhibition of nitric oxide synthase in the rat. *Homeostasis*, 36: 12-18.
- MOGENSEN, J., PEDERSEN, T.K., HOLM, S. & BANG, L.E. (1995b): Prefrontal cortical mediation of rats' place learning in a modified water maze. *Brain Research Bulletin*, 38: 425-434.
- MOGENSEN, J., WÖRTWEIN, G., GUSTAFSON, B. & ERMENS, P. (1995c): L-Nitroarginine reduces hippocampal mediation of place learning in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 64: 17-24.
- MOGENSEN, J., WÖRTWEIN, G., HASMAN, A., NIELSEN, P. & WANG, Q. (1995d): Functional and neurochemical profile of place learning after L-nitroarginine in the rat. *Neurobiology of Learning and Memory*, 63: 54-65.
- MOGENSEN, J., ERMENS, P., MOUSTGAARD, A. & WÖRTWEIN, G. (1996): Place learning in prefrontally ablated and L-nitro-arginine treated rats. *Homeostasis*, 37: 193-203.
- MORICE, R. (1990): Cognitive inflexibility and prefrontal dysfunction in schizophrenia and mania. *British Journal of Psychiatry*, 157: 50-54.
- NIEOULLON, A. (1984): Neuronal plasticity in the red nucleus and the ventrolateral thalamus of the adult cat: a biochemical approach. *Advances in Neurology*, 40: 107-116.
- PATTERSON, T. (1987): Studies toward the subcortical pathogenesis of schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 13: 555-576.
- PAULMAN, R.G., DEVOUS SR., M.D., GREGORY, R.R., HERMAN, J.H., JENNINGS, L., BONTE, F.J., NASRALLAH, H.A. & RAESE, J.D. (1990): Hypofrontality and cognitive impairment in schizophrenia: Dynamic single-photon tomography and neuropsychological assessment of schizophrenic brain functions. *Biological Psychiatry*, 27: 377-399.
- ROBERTS, G.W. (1990): Schizophrenia: the cellular biology of a functional psychosis. *Trends in Neurosciences*, 13: 207-211.
- SHELTON, R.C. & WEINBERGER, D.R. (1987): Brain morphology in schizophrenia. In: Meltzer, H.Y. (Ed.) *Psychopharmacology: The Third Generation of Progress*, New York: Raven Press. pp. 773-781.
- SHIN, L.M., KOSSLYN, S.M., MCNALLY, R.J., ALPERT, N.M., THOMPSON, W.L., RAUCH, S.L., MACKLIN, M.L. & PITMAN, R.K. (1997): Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder. *Archives of General Psychiatry*, 54: 233-241.
- STAHL, S.M., JERNIGAN, T., PFEFFERBAUM, A. & ZATZ, L. (1988): Brain

- computerized tomography in subtypes of severe chronic schizophrenia. *Psychological Medicine*, 18: 73-77.
- STEIN, D.G. & GLASIER, M.M. (1992): An overview of developments in research on recovery from brain injury. In: Rose, F.D. & Johnson, D.A. (Eds.) *Recovery from Brain Damage*. New York: Plenum Press, pp. 1-22.
- THOMAS, L., HARTUNG, K., LANGOSCH, D., REHM, H., BAMBERG, E., FRANKE, W.W. & BETZ, H. (1988): Identification of synaptophysin as a hexameric channel protein of the synaptic vesicle membrane. *Science*, 242: 1050-1053.
- TRIMBLE, W.S. & SCHELLER, R.H. (1988): Molecular biology of synaptic vesicle-associated proteins. *Trends in Neurosciences*, 11: 241-242.
- TSUKAHARA, N. (1981a): Synaptic plasticity in the mammalian central nervous system. *Annual Reviews of Neuroscience*, 4: 351-379.
- TSUKAHARA, N. (1981b): Sprouting and the neuronal basis of learning. *Trends in Neuroscience*, 4: 234-237.
- TSUKAHARA, N., HULTBORN, H., MURAKAMI, F. & FUJITO, Y. (1975): Electrophysiological study of formation of new synapses and collateral sprouting in red nucleus neurons after partial denervation. *Journal of Neurophysiology*, 38: 1359-1372.
- WARKENTIN, S., NILSSON, A., RISBERG, J., KARLSON, S., FLEKKÖY, K., FRANZÉN, G., GUSTAFSON, L. & RODRIGUEZ, G. (1990): Regional cerebral blood flow in schizophrenia: Repeated studies during a psychotic episode. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 35: 27-38.
- WEINBERGER, D.R. (1987): Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 44: 660-669.
- WESTPHAL, K.P., GRÖZINGER, B., DIEKMANN, V., SCHERB, W., REESS, J., LEIBING, U. & KORNHUBER, H.H. (1990): Slower theta activity over the mid-frontal cortex in schizophrenic patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 81: 132-138.
- WÖRTWEIN, G., SAERUP, L.H., CHARLOTTENFELD-STARPOV, D. & MOGENSEN, J. (1995): Place learning by fimbria-fornix transected rats in a modified water maze. *International Journal of Neuroscience*, 82: 71-81.