



Att mäta hjärnans

Är det möjligt att på ett objektiva, kvantifierbart sätt mäta hjärnans hälsotillstånd på nervkrets nivå? Tillgång till ett verktyg för sådana mätningar skulle tveklöst vara mycket användbart då man till exempel skulle kunna utvärdera gradvisa effekter av behandling vid Alzheimers sjukdom eller tidigt identifiera annalkande Parkinsons sjukdom. Här beskriver **Jonas Enander** och **Henrik Jörntell**, Lunds universitet, fynden från en studie som utgör en första ansats mot ett sådant verktyg, i det här fallet i en djurmodell, men med god potential att kunna överföras till människa och den neurologiska patienten.

Men det finns ju redan metoder för bestämning av hjärnskada, vad är skillnaden gentemot existerande metoder? För att belysa skillnaden kan vi exemplifiera med NIH Stroke Scale

(NIHSS). NIHSS bygger på en binär förekomst av olika symtom (det vill säga antingen finns de eller så finns de inte) som observeras externt, i patientens beteende och som dessutom kan innehålla

flera element av subjektivitet (utvärdering av talets kvalitet till exempel). Om vi i stället förutsätter att det kan finnas grader i hur hjärnans funktioner påverkas beroende på skadans eller sjukdo-

mens omfattning är just det binära elementet i utvärderingen ett problem. Existerande beteendebaserade neurologiska utvärderingsmetoder har också på ett utförligt sätt argumenterats ha begränsat värde! Andra framväxande neurofysiologiska markörer för återhämtning efter stroke, motor evoked potentials (MEP) med transkraniell magnetstimulering (TMS), "silent period" efter TMS,^{2,3} riskerar också hamna i samma fack, det vill säga de har en binär eller låg gradering. Dessutom adresserar de inte den mekanistiska orsaken till att hjärnan fungerar sämre.

mot sådana störningar – nervcellsnätverken är robusta mot små störningar eftersom de i viss mån kan omfördela aktiviteten och fortfarande klara av tidigare inlärd funktioner. Men progression av sjukdomen, eller till exempel en omfattande strokeskada, kan inte alltid kompenseras och i de fallen uppstår den utåt detekterbara neurologiska sjukdomen. Men genom att kvantifiera kvaliteten i kommunikationen mellan nervcellerna (vilket inte är samma sak som att mäta styrkan i kommunikationen, utan det är optimaliteten i hur aktiviteten fördelas över nätverksformationerna

det att man på ett kontrollerat sätt kan initiera informationsbearbetande aktivitet i hjärnan, antingen med hjälp av externa stimuli eller genom självgenererad aktivitet som exempelvis specifika rörelser, och därmed mätdata för ett verktyg att arbeta med. Men vid all aktivering av hjärnan kommer de signaler man mäter att drabbas av brus, vilket är ett betydligt större problem än vad man skulle tro vid första anblick. Brus förekommer både internt i nätverksformationerna i hjärnan, men även i det för neurologen mest använda 'gränssnittet', det mellan hjärnan och omvärlden.

funktionella integritet

KVANTIFIERING AV NERVCELLSKOMMUNIKATION

Grunden för all normal, och patologisk, funktion i hjärnan är kommunikationen mellan nervceller. Denna kommunikation bygger på omsorgsfullt inlärd nätverksformationer, som uppstår som ett svar på de interaktioner vi har med omvärlden; de utgör också grunden för all interaktion med densamma. Neurologiska sjukdomar uppstår på grund av att dessa nätverksformationer på något sätt störs, vilket gör att hjärnan fungerar sämre än normalt. I alla typer av neurologiska sjukdomar kan man förvänta sig att det finns ett visst mått av resistens

"Om vi i stället förutsätter att det kan finnas grader i hur hjärnans funktioner påverkas beroende på skadans eller sjukdomens omfattning är just det binära elementet i utvärderingen ett problem."

som är väsentlig) skulle det vara möjligt att detektera sjukdomar innan de blir kliniskt manifesterade, respektive följa effekterna av behandling med mycket stor upplösning.

För att utvärdera kvaliteten i kommunikationen mellan nervceller krävs

Nyckeln till att minimera effekten av brus är att skapa en hög reproducerbarhet i informationen som når in till hjärnan och även så långt möjligt reproducerbarhet i hjärnans tillstånd. I den situationen kan man med hjälp av matematik och statistiska metoder kvantifi-

era med vilken precision olika nervceller, eller nätverksformationer, klassificerar den information de är satta att bearbeta. Eftersom kvaliteten av all informationsbearbetning, eller klassificering, är beroende av hur pass intakta och välavpassade nätverken är, kan man använda ett sådant system för att kvantifiera kvaliteten, eller den funktionella integriteten, i hjärnans nätverk. Hur man skapar ett sådant system är kärnfrågan som behöver lösas. Nedan följer en beskrivning av hur vår lösning i en djurmodell ser ut – därefter en beskrivning hur principerna kan överföras till mänskliga.

PRAKTISK LÖSNING – VIRTUELLA KÄNSELUPPLEVELSER

Ingenjörer vid Institutet för biorobotik vid universitetet Scuola Superiore Sant'Anna i Pisa, som var medförfattare i vår senaste studie,⁴ har länge arbetat med syntetisk hudkänsl. De har utvecklat en fingerprotes med syntetiska hudkänselorgan som fungerar likt de känslorgan (eller hudsensorer) som finns i mänsklig hud vid beröring. En sådan fingerprotes fick beröra olika geometriska former och kombinationen av aktivitet från de olika sensorerna i fingerprotesen var därför hudsensornas representation av respektive objekt. De olika mönstren av sensoraktivering användes för att stimulera fingerblommans hud på rätta. Detta blev som en biologisk återuppspelning av beröringshändelserna som kunde exakt återupprepas under ett stort antal repetitioner, detta med en betydligt högre reproducerbarhet än om man tilläts vidröra objektet själv då en beröringssituation i princip aldrig är exakt lik en annan. Med dessa extrema försiktighetsmått för att förvissa oss om högsta möjliga reproducerbarhet, minimerade vi effekten av brus i hjärnaktiveringen.

På grund av nervcellkretsarnas inlärd struktur kommer exakt reproducerbara stimuleringsmönster att aktivera kretsarna på exakt samma sätt, allt annat oförändrat.⁴ Signalerna i de enskilda nervcellerna är då beroende av hur andra nervceller i samma nätverksformation svarar, och en malfunktion i ett fåtal nervceller skulle i princip kunna gå att detektera. För att möjliggöra sådan detektion använde vi matematis-

ka algoritmer som för varje nervcell indikerade med vilken precision den kunde avkoda, eller klassificera, återuppspelning av de känselupplevelser som representerade de olika objekten. Precisionen beskrevs enligt en uppsättning performance-indikatorer, och därmed har vi ett högupplöst kvantitativt verktyg med vilket den funktionella kvaliteten i nervcellens nätverk kan mätas i siffror.⁴ Avvikelse nedåt från dessa siffror indikerar att nätverkets kvalitet degraderar, vilket kan ske vid neurologisk sjukdom. Det omvända, en ökning i performance-indikatorerna, skulle betyda att nätverkets funktionella kvalitet förbättras, vilket torde vara en omöjlighet i en normalt utvecklad hjärnas välanpassade nätverk, men vilket lär ske i de fall en skadad hjärna behandlas så att man faktiskt återfår funktion.

Men även om man lyckas skapa ett motsvarande system för människa, är analysmetoden inte begränsad till att gälla för den typ av information man förser hjärnan med, och därmed till vissa områden av hjärnan? Det korta svaret är nej. Enligt vad vi kan se kan man exempelvis använda sig av taktil beröringsinformation för att få ett svar på om man har skador nästan var som helst i hjärnan. Här nedan försöker vi förklara varför detta kan fungera.

“Enligt vad vi kan se kan man exempelvis använda sig av taktil beröringsinformation för att få ett svar på om man har skador nästan var som helst i hjärnan.”

FUNKTIONELL LOKALISATION – EN LÅNGLIVAD IDÉ MED BÄST FÖRE DATUM

Det finns i dag ingen slutgiltig, vedertagen sanning avseende hur hjärnans funktioner är organiserade.⁵ De senaste 200 åren har dock den mest tongivande teorin avseende hjärnans funktion varit att olika områden av hjärnans yttre bark, neocortex, utgörs av separata funktionella moduler (se exempelvis Bronsons artikel 2016 i *The Conversation*⁶ – jämför med motargumenten av

Jörntell 2017⁷). Aktivitet hos hjärnceller i dessa områden antas vara grunden till att ha en förmåga eller ej. Teorin menar att om hjärnceller i nackloben aktiveras kan du se. Aktiveras sedan specifika hjärnceller i temporalloben kan du se Jennifer Aniston. Teorin förespråkar det som kallas funktionell lokalisation.

Teorin om funktionell lokalisation har sitt ursprung i observationer från framstående kliniker. Neurologen Paul Brocas fallrapport från 1861 med patienten 'Tan' och hans expressiva dysfasi⁸ är en av de absolut mest kända observationerna. Broca fann, vid yttre inspektion av patientens hjärna under obduktionen, en skada på hjärnans yttre bark frontotemporalt på vänster hjärnhalva. Detta område blev sedermera känt som 'Brocas språkcentrum'. Slutsatsen blev att skada på detta område resulterar i en expressiv dysfasi.

I modern tid har denna lokaliserings teori studerats extensivt hos människor med framför allt funktionell magnetkamera (fMRI), där relativa skillnader i blodflödet i hjärnan mäts i förhållande till stimulering eller handlingar av försökspersonen. Man har tidigare visat att ökat blodflöde samvarierar med ökad aktivitet hos hjärncellerna i närheten. Inom den laborativa hjärnforskningen används i dag bland annat opto-

genetik för att, med hjälp av ljus, kontrollera aktiviteten hos en eller flera hjärnceller och på så vis värdera deras bidrag till ett studerat beteende.

Grundtesen hos dessa två tillvägagångssätt är just att specifika och rumsligt nära områden i hjärnan utför specifika och separata funktioner. En konsekvens av den teorin är att om ett område som utför en uppgift blir skadat, då försämras eller försvinner förmågan att utföra den uppgiften. Exempel på uppgifter som tänkts ha separata områden är

språkproduktion, det vill säga det tidigare nämnda 'Brocas område', som vid skada då skall ge expressiv dysfasi.

Nya resultat pekar dock mot att denna teori med funktionella områden i hjärnan kan vara en felaktig uppfattning och svaret kan finnas längs en annan väg. Det ter sig föreligga ett mer komplext samband mellan, exempelvis, en skadas anatomiska lokalisation och de uppvisade kliniska symtomen.⁹ Det är en välkänd problematisk dikotomi mellan friskt och sjukt; som inom kliniken ofta utgörs av att ha en diagnos eller att inte ha den. Realiteten i vardagen för den erfarna läkaren är dock att behöva gradera olika neurologiska tillstånd. Är patienten mer eller mindre sjuk än tidigare?

Våra och andra forskargrupperes resultat talar för att hjärnan är ett mer sammanflätat, beroende och integrerat nätverk av nervceller än man tidigare trott. Det vill säga att resultaten pekar mot att aktiviteten hos de enskilda nervcellerna i hjärnan är en produkt av det omkringliggande nätverket. Hur stort detta nätverk av hjärnceller är som man måste ta i beaktande, i faktiskt avstånd eller i tid, är i dag inte fastslaget. Dock är det sannolikt att skador på nervcellsnätverket påverkar aktiviteten hos avlägsna och friska hjärnceller. Dessa nätverkseffekter skulle, troligtvis, på ett tillfredställande vis förklara många, i dag, oförklarliga symtom som patienter med neurologiska skador och sjukdomar uppvisar. Det skulle också kunna förklara den diffusa kognitiva förlust som har observerats hos patienter med hjärninfarkter, där andra specifika neurologiska bortfall ej kan påvisas med rutinmässig klinisk undersökning.

ATT ÖVERFÖRA PRINCIPERNA TILL MÄNNISKA FÖR KLINISK UTVÄRDERING

Med denna nya helhetssyn på hjärnan, finns det förhoppning om att kunna vidareutveckla icke-invasiva metoder för att kunna mäta hjärnans funktionsgrad. Detta skulle i sin tur kunna bli nya verktyg för den kliniskt aktiva läkaren i sin bedömning av sina patienter och också underlag för att utvärdera effekt av behandling och rehabilitering. I vår djurmodell kunde vi kvantifiera nätverkens funktionella kvalitet med mycket hög upplösning, ner till nivån för enskil-

da nervceller. Detta kräver dock invasiva registreringar i hjärnan, vilket inte är praktiskt görbart i de flesta kliniska fall. Men vår förutspåelse är att samma principer kan överföras till icke-invasiva registreringar av hjärnaktivitet, om de har en hög tidsmässig upplösning, det vill säga EEG och MEG (se också Ward, 2017¹⁰). I båda fallen gäller att så hög spatial upplösning som möjligt är att föredra. I stället för att mäta precisionen i avkodningen i enskilda nervceller, handlar det under de icke-invasiva metoderna om att studera regelbundenheten i kommunikationen mellan nätverksformationerna under en uppsättning olika känselintryck eller rörelser.

Denna nyutvecklade metod och dess precision har potential att sprida ljus över hur sjukdomsprocesser påverkar hjärncellsnätverket, både ur den grovhuggna dikotomin mellan friskt och sjukt; men kan också ge en gradering på hur stor påverkan som föreligger vid olika sjukliga tillstånd. Detta skulle å ena sidan lägga grunden för större precision att kunna utvärdera behandlingseffekter. Å andra sidan skulle approachen förmedla empiriska och objektiva data som skulle kunna bli en grund för ett teoretiskt ramverk för att överföra teorierna till praktik i kliniken. Vi studerar just nu hur en mindre stroke i en avlägsen del av storhjärnbarken påverkar nervcellerna i den primära känselbarken. Detta i hopp om att kunna utröna den funktionella mekanismen till hur kliniska symtom kan uppstå av skador på hjärnan, och i förlängningen använda den kunskapen till att förbättra strokevården. Såvitt vi kan se, har metoden potentiell applikation för alla stora kända neurologiska tillstånd och sannolikt också psykiatriska tillstånd som till exempel psykos eller depression.

REFERENSER

1. Kasner SE. Clinical interpretation and use of stroke scales. *Lancet Neurology* 2006; 5:603-612.
2. Ward NS. Does neuroimaging help to deliver better recovery of movement after stroke? *Current Opinion in Neurology* 2015; 28:323-329.
3. Lamola G, Fanciullacci C, Sgherri G, et al. Neurophysiological Characterization of Subacute Stroke Patients: A Longitudinal

Study. *Frontiers in Human Neuroscience* 2016; 10:574.

4. Oddo CM, Mazzone A, Spanne A, Enander JM, Mogensen H, Bengtsson F, Camboni D, Micera S & Jorntell H. Artificial spatiotemporal touch inputs reveal complementary decoding in neocortical neurons. *Scientific Reports* 2017; 8:45898.

5. Spanne A & Jorntell H. Questioning the role of sparse coding in the brain. *Trends in Neurosciences* 2015; 38:417-427.

6. Bronson H. How our modular brain pieces the world together. *TheConversation.com* 2016; <https://theconversation.com/how-our-modular-brain-pieces-the-world-together-58990>.

7. Jorntell H. The brain: a radical rethink is needed to understand it. *TheConversation.com* 2017; <https://theconversation.com/the-brain-a-radical-rethink-is-needed-to-understand-it-74460>.

8. Broca P. Remarks on the Seat of the Faculty of Articulated Language, Following an Observation of Aphemia (Loss of Speech). *Bulletin de la Société Anatomique* 1861; 6:330-357.

9. Sathian K & Crosson B. Structure-function correlations in stroke. *Neuron* 2015; 85:887-889.

10. Ward NS. Restoring brain function after stroke [mdash] bridging the gap between animals and humans. *Nature Reviews Neurology* 2017; 13:244-255.



JONAS M.D. ENANDER

Doktorand, Hjärnans sensorimotoriska funktioner, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet
jonas.enander@med.lu.se



HENRIK JÖRNTELL

Docent, Hjärnans sensorimotoriska funktioner, Institutionen för experimentell medicinsk vetenskap, Lunds universitet
henrik.jorntell@med.lu.se