

Kristine Walhovd

Hjernen i endring

The developing brain

Intervjuet 26. november 2010, Oslo



Walhovd har sin arbeidsplass ved Senter for studier av menneskelig kognisjon i Harald Schelderups hus på Gaustad i Oslo. Det ligger like nedenfor Ring 3, mellom det nye Rikshospitalet og Universitetet i Oslos campus på Blindern.

Walhovd er utdannet psykolog fra Universitetet i Oslo. Hun har hatt forskningsopphold ved Martinos Center for Biomedical Imaging ved Harvard Medical School, Massachusetts, og ved Dale og Halgrens Multimodal Imaging Lab, University of California, San Diego i USA. Hennes doktorgradsarbeid *Integrating brain and behavior throughout the adult life-span* (2005), som hun utførte sammen med Anders M. Fjell, undersøker sammenhenger mellom endringer i kognitive evner gjennom livsløpet og endringer som kan påvises ved bruk av EEG og MR-teknologi. I 2006 mottok hun sammen med Anders Fjell Fridtjof Nansens belønning for yngre forskere for studier av hjernens anatomi og kognitive funksjoner. Samme år ble de to også tildelt Hans Majestet Kongens gullmedalje for yngre forskere for doktorgradsarbeidet.

Normal utvikling

Sammen med Fjell leder Walhovd nå en forskningsgruppe ved Senter for studier av menneskelig kognisjon. Gruppen arbeider med normal utvikling og normale aldersforskjeller i hjerne og kognisjon (mentale prosesser som oppmerksomhet, hukommelse og resonnering). Gjennom å forstå mer av hva som er normal utvikling, vil det også bli mulig å forstå mer av sykdommer og unormal utvikling. Walhovd har videre vært opptatt av spesielle grupper med ulike biomedisinske risikofaktorer eller sykdommer, som for eksempel barn som har vært utsatt for rusmidler (som heroin) før fødselen og også eldre med mild kognitiv svikt eller med Alzheimers sykdom.

Forskningsgruppen er satt sammen av forskere med bakgrunn fra psykologi og også fra nevrovitenskap og medisin. Det er etablert et tverrfaglig samarbeid med Oslo universitetssykehus, med MR-fysikere, informatikere og radiologer. Gruppen samarbeider også med gruppen til professor Anders Dale, en "utvandret" nordmann som har en sentral posisjon innenfor radiologi og nevrovitenskap ved Universitetet i California, San Diego.

Walhovd has her workplace at the Center for the Study of Human Cognition in the Harald Scheldrup's Building at Gaustad in Oslo. It is located south of the Ring 3 road, between the new Rikshospitalet University Hospital and University of Oslo's campus at Blindern.

Walhovd has her degree in psychology from the University of Oslo. She has had research stays at the Martinos Center for Biomedical Imaging at Harvard Medical School, Massachusetts, and at Dale and Halgrens Multimodal Imaging Lab, University of California, San Diego, USA. Her doctoral studies, *Integrating brain and behavior throughout the adult life-span* (2005), which she conducted with her colleague Anders M. Fjell, examine the connections between changes in cognitive abilities through the course of life, and changes that can be shown through the use of EEG (electroencephalogram), associated event-related potentials (ERP) and MRI (magnetic resonance imaging) technology. In 2006 she received, together with her colleague Anders M. Fjell, the Fridtjof Nansens Reward for Young Researchers for her studies of the brain's anatomy and cognitive function. The same year both of them were rewarded His Royal Majesty the King's Gold Medal for young scientists, for their doctoral work.

Normal development

Together with Fjell, Walhovd now leads a research group at the Center for the Study of Human Cognition. The group works with normal development and normal age differences in the brain and in cognition (mental processes such as attention, memory and reasoning). By understanding more of what is normal development, it will also be possible to understand more of diseases and abnormal development. Walhovd has also been engaged in special groups with different bio-medical risks or diseases, such as children who have been exposed to illegal drugs (such as heroin) before birth, and elderly with mild cognitive defects or with Alzheimer's disease.

The research group is composed of scientists with background from psychology, but also from neuroscience and medicine. There is an interdisciplinary cooperation established with Oslo University Hospital, with MRI physicists, computer scientists and radiologists. The group also collaborates with the group of Professor Anders Dale, an "emigra-

Hvordan påvirke endringene

Utviklingen og aktiviteten i sentralnervesystemet skaper og bestemmer bevisstheten, våre mentale aktiviteter, kort sagt “hvem vi er,” sier Walhovd. Samtidig er det et sentralt premiss for Walhovd og Fjell at hjernen ikke er plassert inn i mennesket i en ferdig, fiksert form. Genetiske forhold, modning og erfaring samspiller i formingen av hjernen gjennom livet. Walhovd er både opptatt av å forstå hvordan endringer i hjernen henger sammen med endringer i mentale evner, og hvordan man kan påvirke disse endringene.

I løpet av de siste tiårene har det skjedd en stor utvikling når det gjelder mulighetene for hjernescanning, for å se på hjernens struktur, funksjon og aktivitet. MR (magnetresonanstomografi) er den av dagens metoder som kan gi bilder av hjernen med den høyeste romlige oppløsningen. Man kan skille punkter som ligger mindre enn en millimeter fra hverandre. Teknologien er non-invasiv og med den magnetstyrken som brukes i dag, er det ingen kjente bivirkninger. MR er slik sett svært anvendelig og kan gjentas mange ganger med samme person, noe som er fint når man ønsker å studere utvikling og aldersforandringer, påpeker Walhovd. Det er imidlertid noen “kontraindikasjoner”: Trommelen man ligger med hodet inn i, er trang og folk med frykt for trange rom kan ikke ta MR.

Ved fødselen er praktisk talt alle nevroner som mennesket noen gang vil ha, på plass, og hjernen er svært stor i forhold til kroppsvekten. Den vokser likevel i løpet av de første leveårene. Etter ett år har den mer enn doblet sin vekt. Hos en toåring har den nådd så mye som 80-90-prosent av det volumet den vil ha i voksen alder. Deretter skjer veksten langsommere fram mot skolealder. Utviklingen i denne perioden skjer på andre måter, blant annet gjennom fininnstillinger av forbindelsene i hjernen. “Vi vet imidlertid lite om hva som skjer i hjernen gjennom livsløpet,” understreker Walhovd. Tidligere gikk man ut fra at hjernen var relativt stabil i voksen alder og ut livsløpet, bortsett fra lette reduksjoner mot slutten. I dag er man langt mer opptatt av at hjernen er i kontinuerlig utvikling. I en serie studier sammen med kollegene Anders M. Fjell, Lars Westlye, Ylva Østby, Christian Krog Tamnes, Astrid Bjørnebekk, Andreas Engvig,

ted” Norwegian who has a central position in radiology and neuroscience at the University of California, San Diego.

How to affect the changes

The development and activity of the central nervous system creates and decides our consciousness, our mental activities, and in short “who we are,” says Walhovd. At the same time it is a key premise for Walhovd and Fjell that the brain is not placed within humans in a fixed and finished form. Genetic factors, maturing and experience work in combination in shaping our brain throughout our lives. Walhovd is interested in both how changes in the brain interact with changes in mental abilities, and how one can affect these changes.

Over the past decades there has been a great development in possibilities for brain scanning, in visualization of the brain's structure, function and activity. MRI is the method today that yield images of the brain with the highest spatial resolution. It is possible to distinguish between points that are less than a millimeter apart. The technology is non-invasive and considered harmless: With the magnetic force typically used today there are no known side effects. MR is therefore very versatile and examinations can be repeated multiple times with the same persons, which is good when you want to study development and aging, Walhovd points out. However, there are some “contraindications”: The opening in the scanner in which one places one's head is narrow so people with fear of confined spaces cannot have an MRI.

At birth virtually all neurons that a human will have are in place, and the brain is very big compared to the size of the body. But it still grows in the first years after birth. After one year it has more than doubled its weight. In a two-year-old it has reached as much as 80-90 percent of the volume it will have in adult life. From then on the growth slows down towards school age. The development in this period happens differently, especially through fine tuning of connections in the brain. “We know very little, however, about what happens in the brain throughout one's life,” stresses Walhovd. The theory earlier was that the brain was fairly stable from the adult age on, apart from mild reductions toward the end. Today, one is far more interested in the brain's continuous development and change. In a series of studies together with colleagues Anders M, Fjell, Lars Westlye, Ylva Østby, Chris-

Håkon Grydeland, Andreas Storsve, Inge Amlien og flere andre arbeider Walhovd med å finne ut av hva som skjer i hjernen gjennom livsløpet og hvilke konsekvenser det har for våre mentale prosesser. I løpet av skolealder videreutvikles kontaktpunktene mellom nervecellene. Ved kvantitativ analyse av MR-bilder ser man en fortynning av hjernebarken. Forskerne bruker det engelske ordet *pruning*, beskjæring, og forstår fortynningen blant annet som at hjernen kvitter seg med lokale forbindelser, synapser, som er i mindre bruk. Man regner også med at endringene skyldes at myelinet, isolasjonen omkring hjernecellene, vokser i de dypere lagene av hjernebarken og dermed endrer MR-signalerne. Mengden såkalt "hvit substans" (som består av myeliniserte dvs isolerte forbindelser mellom hjerneområder) i hjernen øker fram til 40-50 års alder.

Aldersutvikling i hjernebarken

Det er interessante sammenhenger mellom aldersutviklingen i hjernebarken og den kognitive utviklingen. Studiene av barn som var utsatt for heroin i mors liv, som ble gjort i samarbeid med Vibeke Moe og Kari Slinning ved Regjonsenter for Barn og Unges psykiske helse, synes å tyde på at eksponeringen for opioider kan ha medført endringer i hjernen. Enkelte områder i hjernen er mindre hos de rusmiddeleksponerte barna enn hos en kontrollgruppe. Studiene pekte mot at opioider kan endre sentralnervesystemet under utvikling, og bidro slik sett til økt forståelse for grunnlaget for vanskene flere av disse barna har i form av hyperaktivitets- og oppmerksomhetsproblemer.

Walhovd og gruppen hennes har videre arbeidet med studier som viser sammenhenger mellom "fortynninger" i hjernebarken hos skolebarn og økt oppmerksomhet og hukommelse og evne til å hemme en respons. Hos eldre vil en tynning av hjernebarken ha andre virkninger og ikke virke positivt inn på evnene. En spesiell studie viste imidlertid at intensiv hukommelsestrening medførte fysiske endringer i hjernen. Stipendiat Andreas Engvig gjorde et forsøk der en gruppe middelaldrende og eldre trente intensivt i åtte uker i en spesiell hukommelsesteknikk som heter Loci. Metoden går ut på å huske ting ved å se dem for seg langs en kjent, fysisk rute. Denne gruppen syntes

tian Krog Tamnes, Astrid Bjørnebekk, Andreas Engvig, Håkon Grydeland, Andreas Storsve, Inge Amlien and others, Walhovd works trying to find out what happens in the brain throughout the lifespan and what consequences it has for our mental processes. During school age, there are great developmental changes in the contact points between nerve cells. By quantitative analysis of MRI images, one can see a thinning of the cerebral cortex. Researchers see this as, partly, an expression of the brain getting rid of local connections, synapses, which are used less, and use the English word *pruning* for this process. It is also likely that the change is due in part to myelin, the isolation around brain cells, growing in the deeper layers of the cerebral cortex, thereby changing the MRI signals. The amount of so called "white matter" (that consists of myelinated, i.e. isolated, connections between parts of the brain) increases in the brain up to 40-50 years of age.

The maturation of the cerebral cortex

There are interesting connections between the maturation of the cerebral cortex and cognitive development. Studies of children that have been exposed to heroin before birth, done in collaboration with Vibeke Moe and Kari Slinning at the Regional Center for Child and Adolescent Mental Health, seem to indicate that exposure to opioids may have caused changes to the brain. Some parts of the brain have been found to be smaller among the drug-exposed children than in the control group. The studies pointed out that opioids can change the central nervous system during development, and contributed accordingly to an increased understanding of the source of difficulties many of these children have with hyperactivity and attention disorders.

Walhovd and her group have also worked with studies showing connections between the developmental thinning of the cerebral cortex of school children described above and increased attention, memory and the ability to inhibit responses. Among the elderly a thinning of the cerebral cortex has different causes and does not have a positive effect on one's abilities. One special study, however, showed that intensive memory training led to physical changes in the brain. Research fellow Andreas Engvig did an experiment in which a group of middle-aged and elderly people trained intensively for eight weeks on a special memory technique

så å få mindre aldersendringer i enkelte områder i hjernen sammenliknet med en ikke-trent kontrollgruppe. Og hos noen av dem som trente, pekte MR-scanningen til og med mot at hjernebarken var blitt tykkere. Hjernebarken er i utgangspunktet ganske tynn, maksimalt en halv centimeter. De endringene det var snakk om i dette forsøket, var på submillimeternivå men likevel såpass konsistente at de framstår som betydningsfulle. Dette kan tyde på at vi har evne til å endre hjernens fysiske struktur også i middelaldrende og eldre år, fastslår Walhovd.

Det er imidlertid liten grunn til å tro at disse endringene skyldes dannelse av nye nerveceller. På slutten av 1990-tallet fant en gruppe svenske forskere ut at det dannes nye nerveceller i hippocampus, som er et område som styrer hukommelse. Dette var et banebrytende funn innenfor hjerneforskningen. Dannelse av nye nevroner kan blant annet tenkes å ha konsekvenser for evnen til å trene opp hukommelsen. Det er også påvist at det kan dannes nye nevroner i et lite område i hjernebarken som styrer behandling av luktinntrykk. For øvrig er det ikke kjent at det dannes nye nerveceller i hjernebarken.

Walhovd har også arbeidet med utgangspunkt i EEG, som har en mye høyere tidsmessig oppløsning enn MR. Man kan skille aktivitet med mindre enn millisekunders mellomrom. I studier der forsøkspersoner får spørsmål som: Har du sett dette bildet før? Trykk "Ja" eller "Nei"! kan man ved hjelp av EEG "se" veldig presist hva som skjer når folk for eksempel husker feil, og når de husker riktig, og sammenlikne aktiviteten i hjernen i de to tilfellene.

Walhovd peker på at det synes som om det er et stort potensial i videre forskning der resultater av målinger ved hjelp av ulike teknikker føres sammen og vurderes i lys av hverandre. På den måten vil det være mulig å fange opp informasjon og se sammenhenger som bruk av enkeltteknikker alene ikke vil kunne gi.

called Loci. The method involves remembering things by picturing them along a known physical route. This group seemed to get less age-related change in some parts of the brain compared to the non-trained control group. And with some of those who trained, MRI scanning showed that their cerebral cortex had even become thicker. The cerebral cortex is in general fairly thin, with a maximum of about half a centimeter. The changes in question were on a sub-millimeter level, but still consistent enough that they appear to be significant. This may indicate that we have the ability to change our brain's physical structure even during middle and older age, Walhovd says.

There is little reason, however, to believe that these changes are caused by the creation of new nerve cells. In the late 1990's a group including a number of Swedish researchers discovered the creation of new nerve cells in the hippocampus, which is the area of the brain that controls memory. It was an astonishing discovery within brain research. The creation of new neurons may have significance for our ability to train our memory. It has also been proven that there can be new neurons created in a small part of the cerebral cortex that controls the processing of smell. Other than this, however, the cerebral cortex does not produce any new nerve cells as far as we know. Therefore, other processes, including for instance synaptic changes, must be at play.

Walhovd has also worked with EEG, which has a much higher temporal resolution than MRI. One can distinguish activity with less than one millisecond intervals. In studies where subjects are asked questions such as: Have you seen this picture before? Press "yes" or "no", it is possible with the help of EEG to "see" very precisely what happens when people remember incorrectly, and when they remember correctly, and compare the brain activity in both cases.

Walhovd points out that there seems to be great potential for further research where results of measurements from different techniques are put together, and are compared and evaluated in light of each other. That way it will be possible to collect data and see connections that the use of only one technique alone will not be able to show.

