



# UiO : Det medisinske fakultet



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

4877 B  
Wilse

Fotograf: Wilse, A. B. / Oslo byarkiv



Fotograf: Wilsø, A. B. / Oslo byarkiv



**UiO • Det medisinske fakultet**

**Lørdagsseminar 13.september 2014**

# **Trening for et bedre og lengre liv**

**Velkommen ved prodekan Hilde Irene Nebb og  
professor Christian A. Drevon**

**Kulturelt innslag ved «A Scalpella»  
Jubileumsfilm**



**1814-2014**

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



## Foredrag

- **Hva skjer ved fysisk trening?**  
Ved professor Christian A. Drevon
- **Hjerne og trening**  
Ved professor Linda H. Bergersen
- **Mental helse – trening i psykiatrien**  
Ved professor Egil Martinsen
- **MORO-prosjektet – mosjon på Romsås**  
Ved professor Anne Karen Jenum

Spørsmål fra salen og oppsummering av dagens tema

Møteleder professor Christian A. Drevon

Følg oss på sosiale medier:

Facebook.com/UniOslo.MED | @UniOsloMed | #medisin200 |

[www.uio.no/medisin200](http://www.uio.no/medisin200)



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Fotograf: Wilsø, A. B. / Oslo byarkiv



UiO • Det medisinske fakultet

# Melkesyre - et universalmiddel til bedre helse - også hjernehelse?

Linda Hildegard Bergersen

The Brain and Muscle Energy Group

Institutt for Oral Biologi & Institutt for Medisinske Basalfag

Universitetet i Oslo

&

Institut for Neurovidenskab og Farmakologi

Københavns Universitet



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

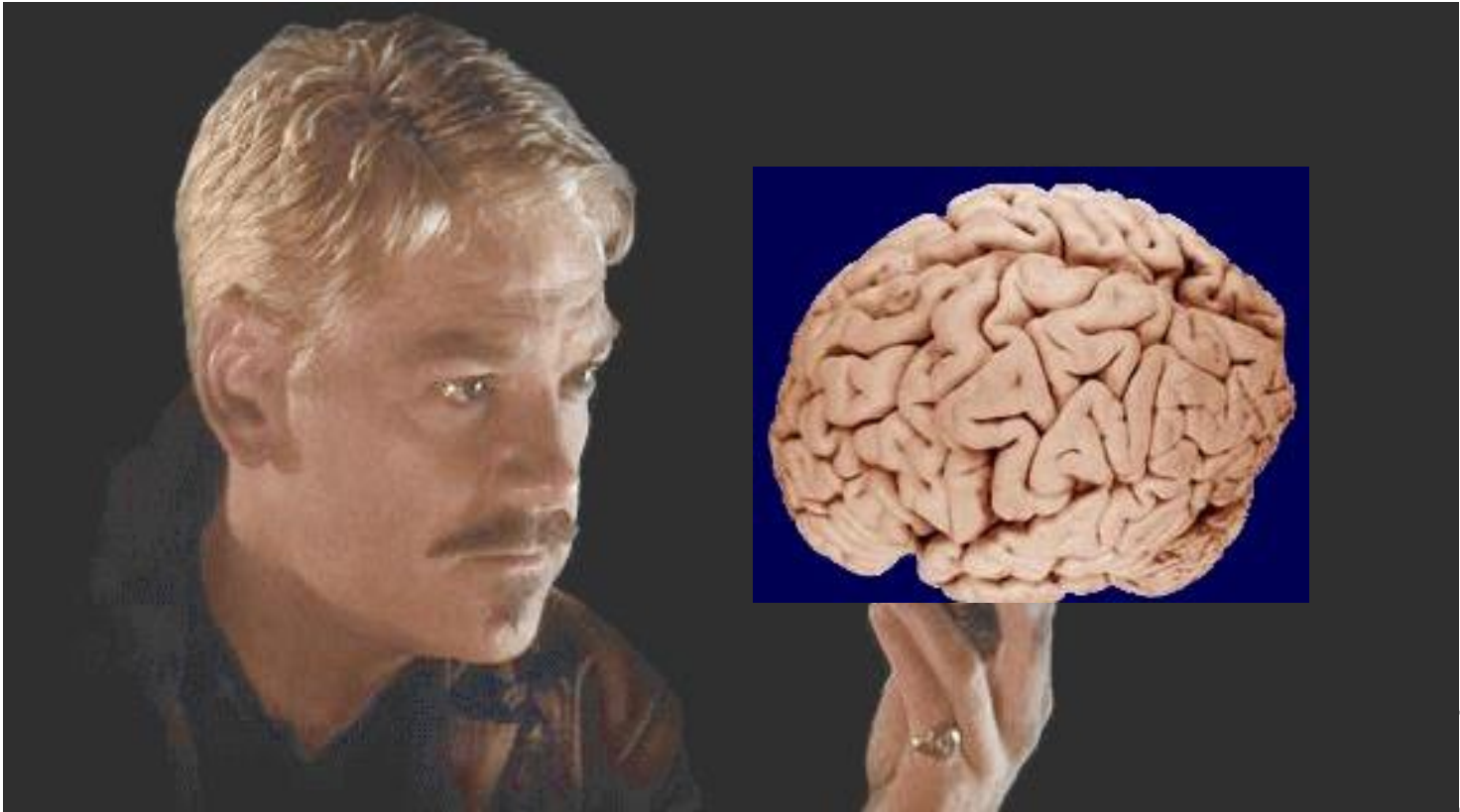


- Jevnlig dose med fysisk aktivitet gjør mennesker mer robuste til å tåle daglige mentale og fysiske utfordringer
- Hjernen har en egen mottager for melkesyre. Den største produsenten av melkesyre er musklene våre i aktivitet
- Er det en sammenheng med en mottager for melkesyre i hjernen, jevnlig fysisk aktivitet og mental styrke?





# To be or not to be.....





# Use it - or loose it!





# Fysisk aktivitet gir en generell helseeffekt

reduserer blodtrykk  
begrenser overvekt  
motvirke fett og kalkavleiringer i blodårer  
motvirker depresjon og angst  
styrker skjelettet  
motvirker bryst og tarmkreft  
minsker skadene ved slag  
bedre søvn







# Fysisk aktivitet og regelmessig trening styrker hjernen

**Fysisk aktivitet og regelmessig trening beskytter hjernen mot for tidlig aldring og degenerative hjernesykdommer som Alzheimers sykdom**

Fysisk aktivitet øker også ytelsen til den friske hjernen

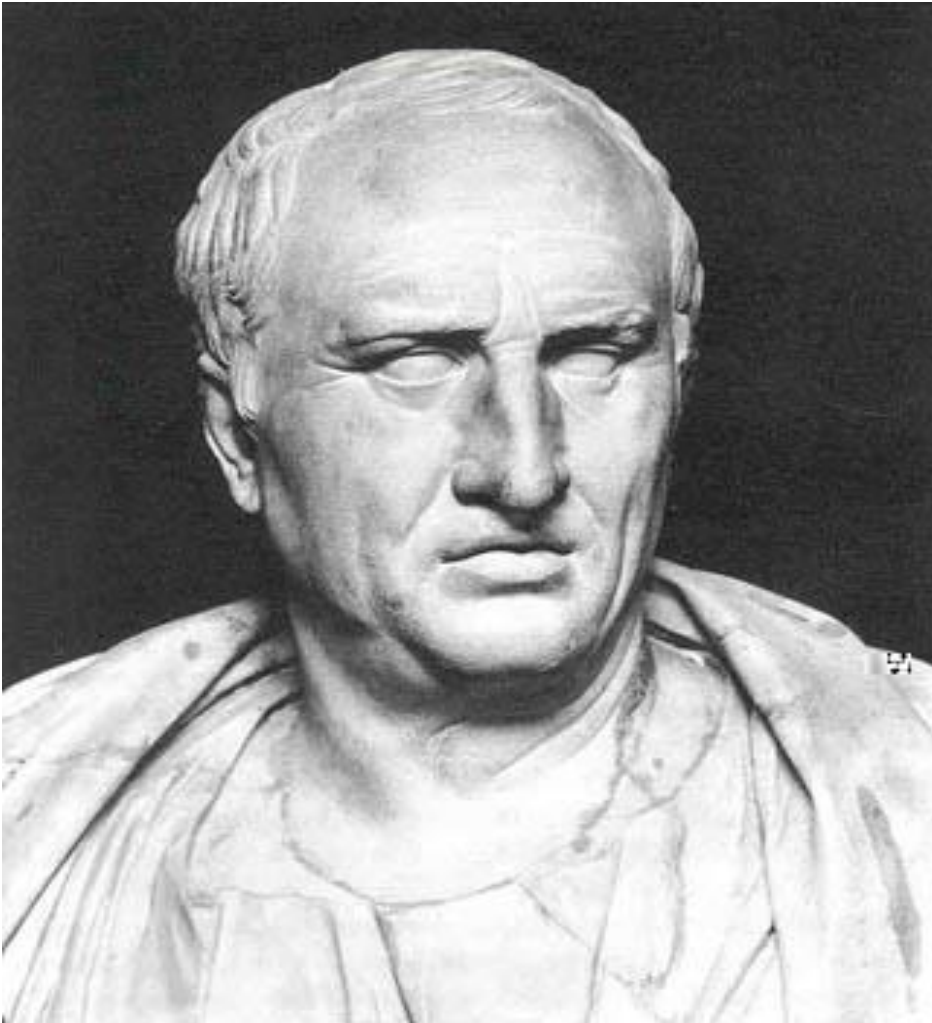
Fysisk aktivitet øker evnen til kunnskapslæring





Cicero skrev allerede før Kristi fødsel:

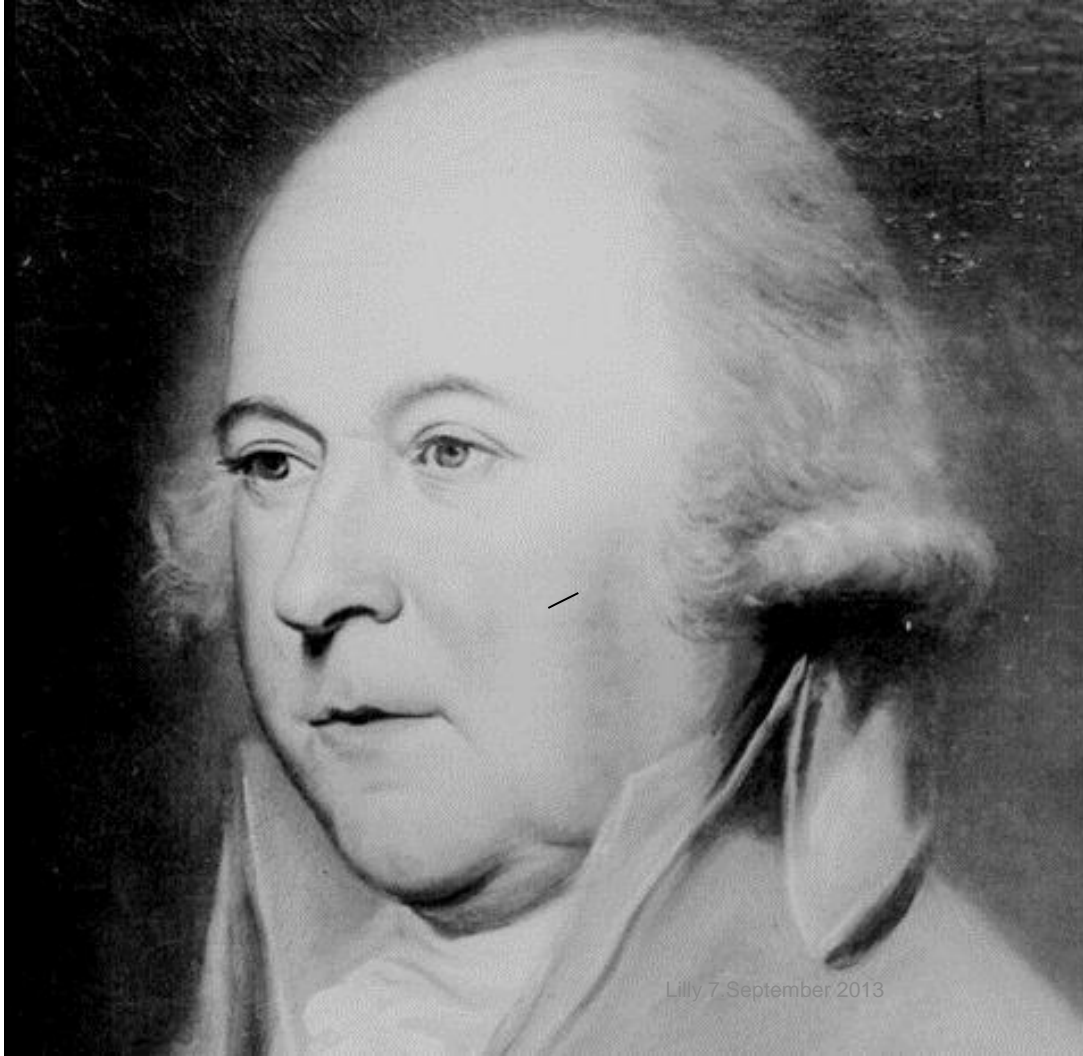
**”Det er mosjon alene som holder humøret oppe, og legemet i vigør”**





John Adams, USAs 2. president, sa:

**”Mosjon gir styrke og liv til alle kroppens og sinnets funksjoner. Den sprer glede og tilfredshet i våre sinn og gjør oss beredt til alle slags ytelser og alle slags gleder”**



Lilly 7 September 2013

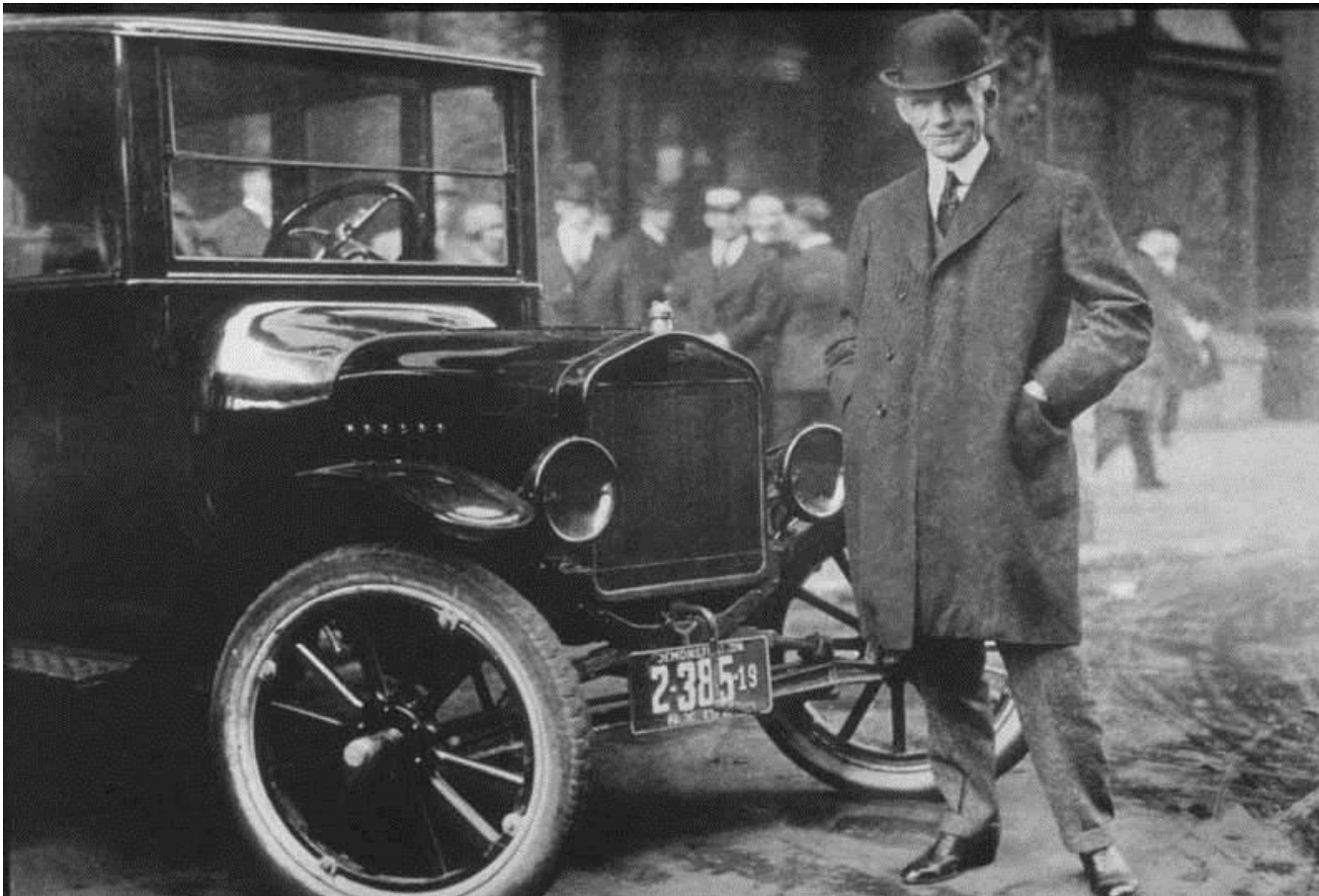


Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Henry Ford (1863-1947):

**”Å trene er tull. Hvis du er frisk, trenger du det ikke, og hvis du er syk, skal du ikke gjøre det”**



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



## Å være i bevegelse er naturlig.....



Å være i bevegelse har vært en naturlig del av bondekulturen.....

Det er først de siste 30 årene at våre daglige gjøremål foregår i sittende stilling.....

ekstremt sittende siden pc og mobiltelefoner ble allemannseie



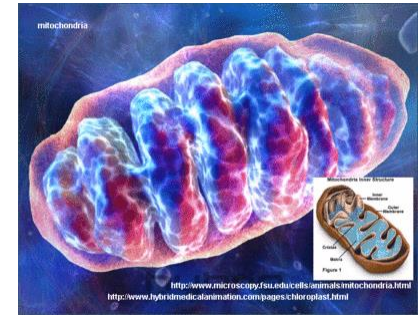


# TRENINGSEFFEKT

Utholdenhetstrening:

øker tettheten av hårrørsårer i skjelettmuskulatur

øker mengden av av mitokondrier i skjelettmuskulatur  
(mitokondriene er cellenes kraftstasjon)



# DET SAMME SKJER I HJERNEN

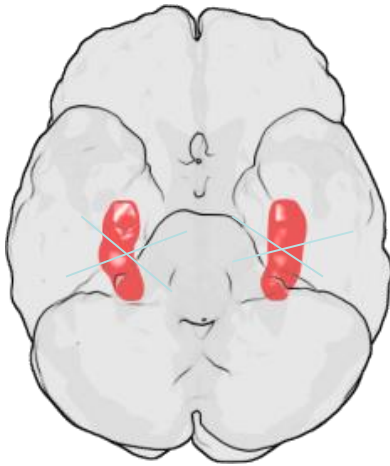


1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

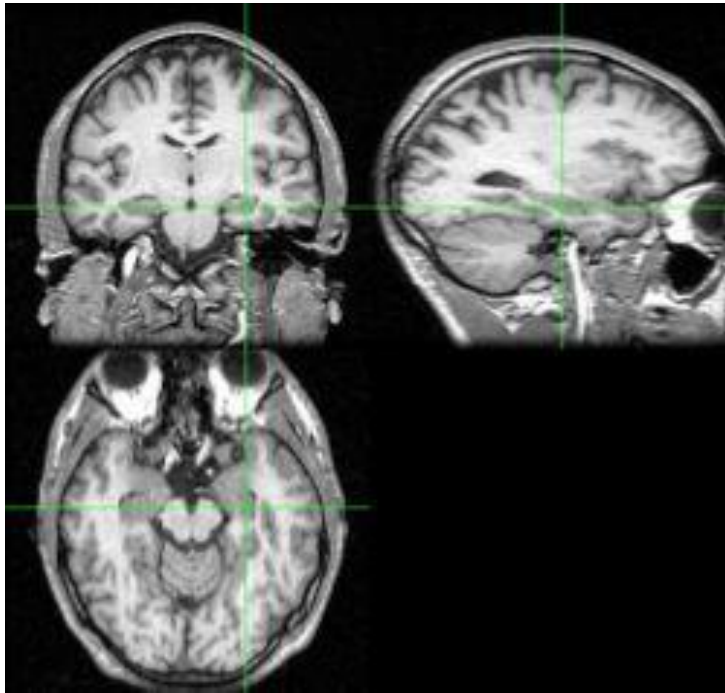


# Hippocampus



Dersom **hippocampus blir ødelagt**, kan du lese den samme avisen til frokost hver dag. Du husker hverken **hva** du leste, **hva** du spiste eller **hvor** du spiste....

Andre typer læring, som ferdigheter og motorikk, avhenger av andre hjerneregioner



# Hva skjer i hjernen når vi trener?

Fysisk aktivitet og trening øker nydannelse av nerveceller i hippocampus

Samtidig bedrer trening hukommelse, stedsans og **evnen til å lære nytt** – enten det er golf, tango eller et nytt språk.

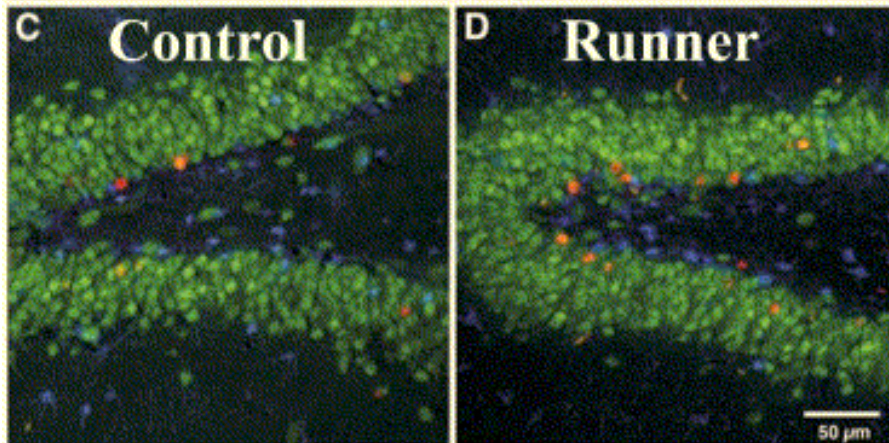
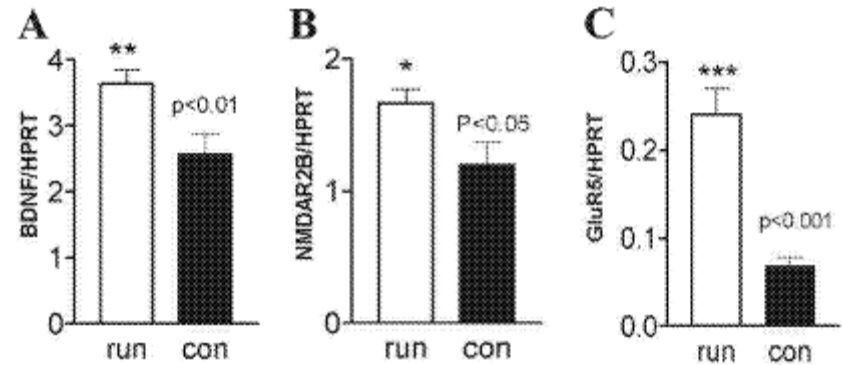


恬淡虚无  
真气从之  
精神内守  
病安从来





# Trening induserer nye nerveceller, vekstfaktorer og flere mottagere på nervecellen



**Nervevekstfaktorer = BDNF**  
**NMDA glutamat mottager**  
**AMPA glutamat mottager**

Grønn = nerveceller  
 Blå = glial celler  
 Rød = nylig dannede nerveceller

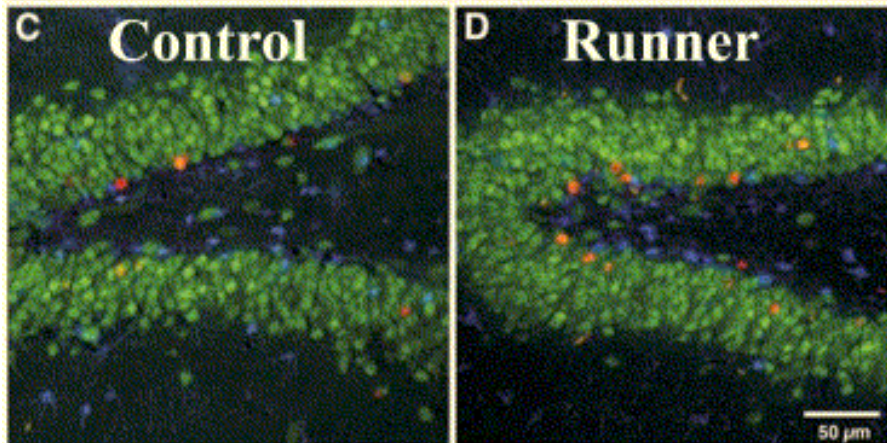
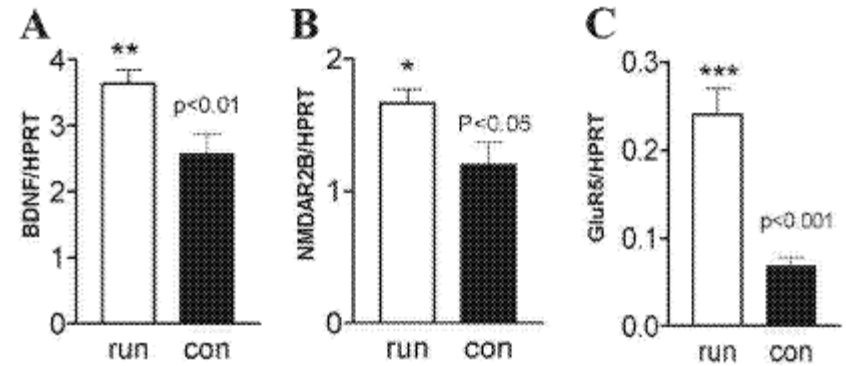
Nervecellene mine blir mer effektive ved at jeg får flere mottagere



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

Regelmessig trening i 6 uker øker antallet av nydannede celler, nervevekstfaktorer, og antallet av mottagere (reseptorer) i stimulerende synapser



Nervevekstfaktorer = BDNF  
NMDA glutamat mottager  
AMPA glutamat mottager

Grønn = nerveceller  
Blå = glia celler  
Rød = nylig dannede nerveceller





# Trening induserer nye nerveceller, vekstfaktorer (BDNF) og flere mottagere i nervecellen

Nye nerveceller ved fysisk aktivitet - har vi ikke egentlig nok fra før?

I forsøk hvor man forhindrer nydannelse av nerveceller i hippocampus , ser man et fall i kunnskapslæring

**Vekstfaktoren BDNF (brain derived neurotrophic factor) er den viktigste enkeltfaktoren som øker ved fysisk aktivitet og som sørger for at de nydannede nervecellene overlever**

Farmer et al. (2004) *Neuroscience*  
Imayoshi I et al. (2008) *Nature Neuroscience*  
Kee N (2007) *Nature Neuroscience*

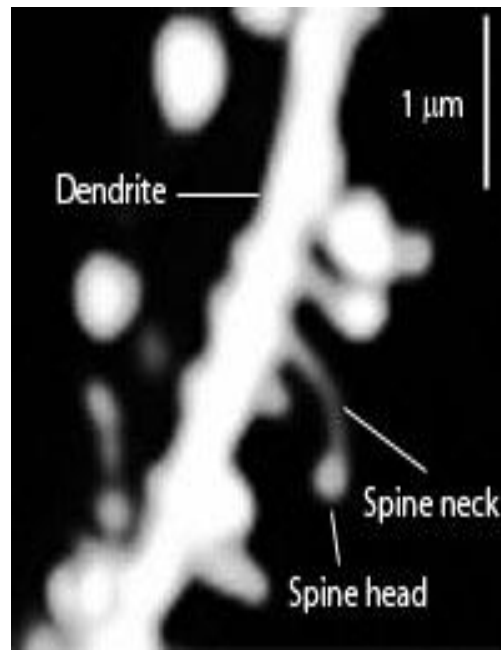




# Trening induserer nye nerveceller, vekstfaktorer (BDNF) og flere mottagere i nervecellen

Hvordan henger bedre hukommelse sammen med trening?

Fysisk aktivitet fører til flere og mer komplekse mottagere på nervecellen - nervecellene blir mer effektive



Farmer et al. (2004) *Neuroscience*  
Imayoshi I et al. (2008) *Nature Neuroscience*  
Kee N (2007) *Nature Neuroscience*





Fotograf: Wilsø, A. B. / Oslo byarkiv



UiO • Det medisinske fakultet

# MISSING LINK?



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Fotograf: Wilsø, A. B. / Oslo byarkiv



UiO • Det medisinske fakultet

# Melkesyre?



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Fotograf: Wlase, A. B. / Oslo byarkiv



UiO • Det medisinske fakultet

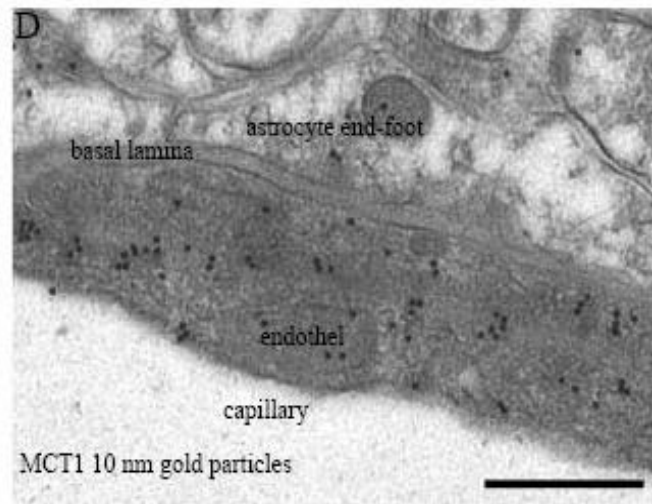
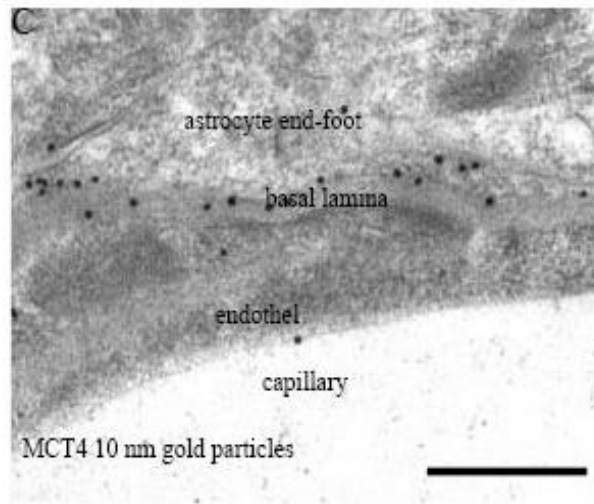
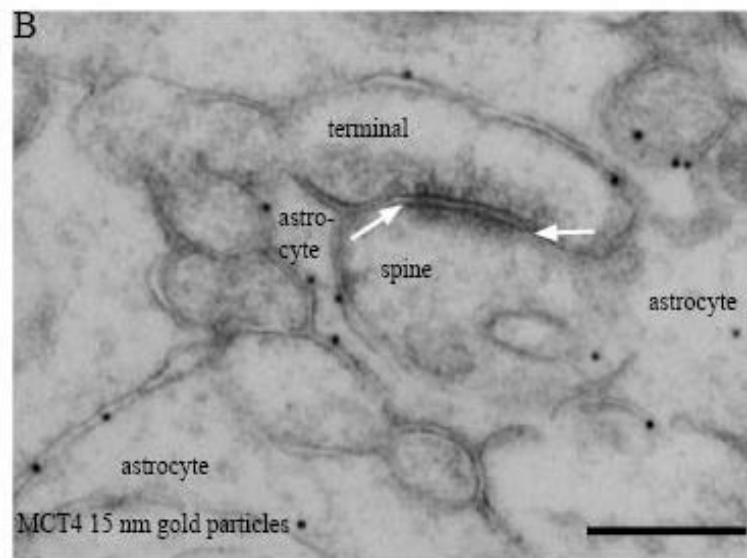
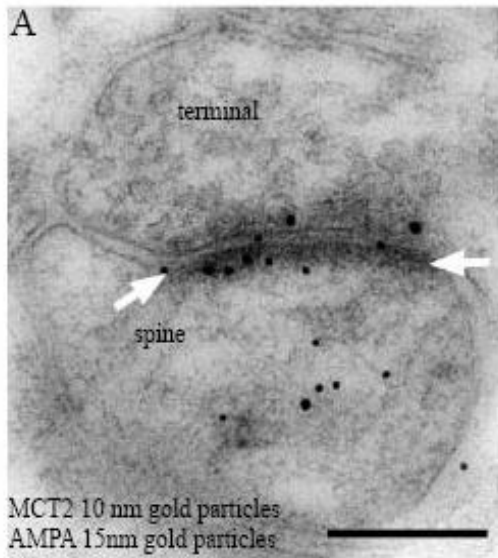
# Hvordan kommer melkesyre ut og inn av hjernen?



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

# MELKESYRETRANSPORTØRER





# MELKESYRE (laktat)

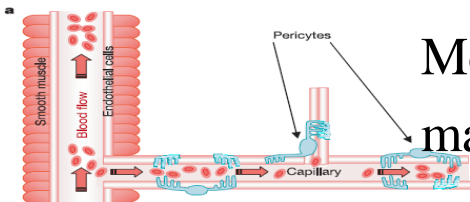
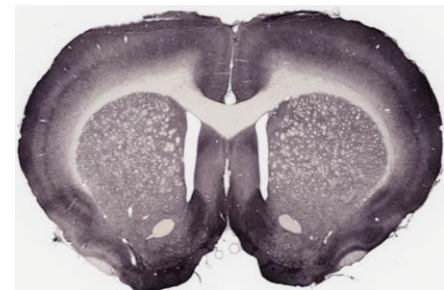
- Et “avfallsprodukt” i cellenes fordøyelse av glukose
- Virker som “støtpute” mellom nedbryting og forbrenning av glukose
- Utveksles som brennstoff mellom celler og mellom vev
- Er energikilde for skjelettmuskulatur, hjerte og hjerne

Skjelettmuskulatur den største produsenten av melkesyre

Melkesyre er viktig under dannelse av myelin (isolasjonen rundt nervefibrene)

Melkesyre er viktig for å danne minne

Melkesyre får blodårene til å utvide seg under mangel på oksygen (hypoksi)





## In vivo data: Ved intens fysisk aktivitet går melkesyre inn i hjernen og brukes der

**A reduced cerebral metabolic ratio in exercise reflects metabolism and not accumulation of lactate within the human brain.** Dalsgaard MK et al. (2004) *J Physiol*

**Blood lactate is an important energy source for the human brain.** Van Hall et al. (2009) *J Cereb Blood Flow Metab*

**High intensity exercise decreases global brain glucose uptake in humans.** Kempainen J (2005) *J Physiology*

**Lactate: a preferred fuel for human brain metabolism in vivo.** Smith D et al. (2003) *J Cereb Blood Flow Metab*





Foto: Vidar Gundersen



Hjernen transporteres melkesyre ut i blodbanen under hvile.  
Når du er fysisk aktiv, transporteres melkesyre inn til hjernen



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



# HAR MELKESYRE OGSÅ EN MOTTAGER (RESEPTOR)?



1814-2014

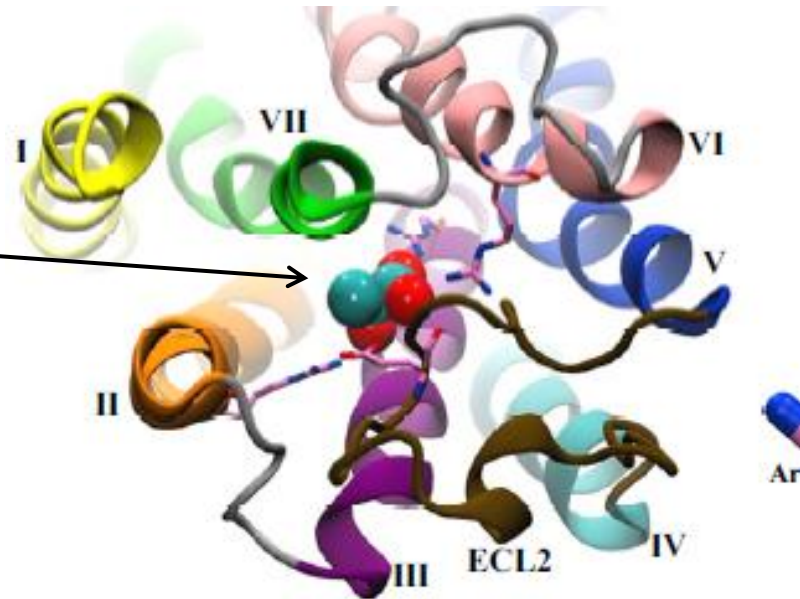
Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

# MELKESYREMOTTAGEREN

G-protein-koblet reseptor 81 **GPR81**

Også kjent som: hydroxycarboxylic acid receptor 1 **HCAR1**

Mottakeren har en lomme  
for melkesyre



Melkesyremottageren ble først oppdaget i fettvev  
I fettvev bremser den lipolyse og fremmer lagring av fett



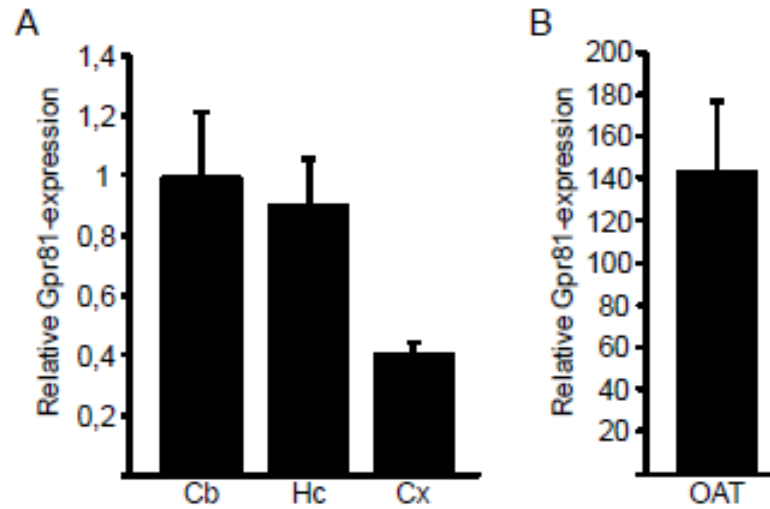


# Hvor i hjernen finner vi melkesyremottageren?



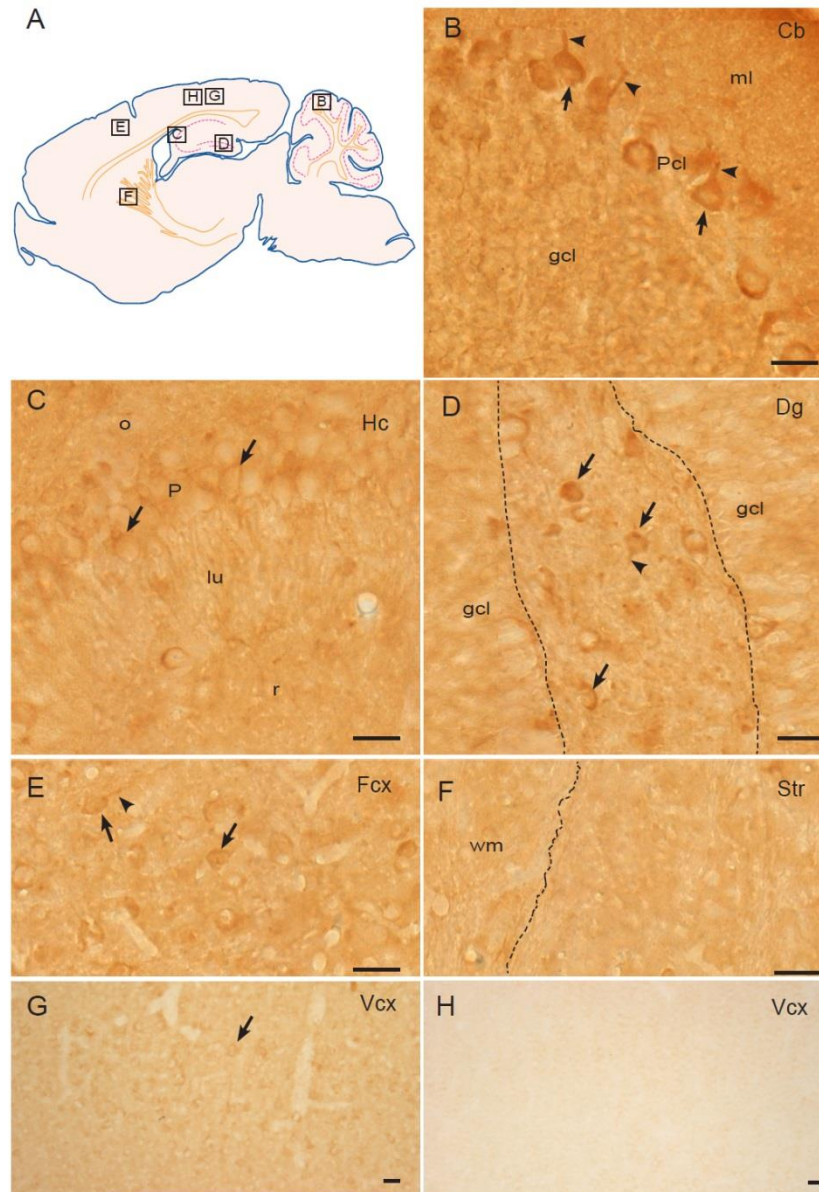


## rt-PCR expression of GPR81 mRNA



GPR81 finnes i alle hjerneregioner  
Mest melkesyremottager i hippocampus og lillehjernen





Lauritzen et al. 2013 *Cerebral Cortex*







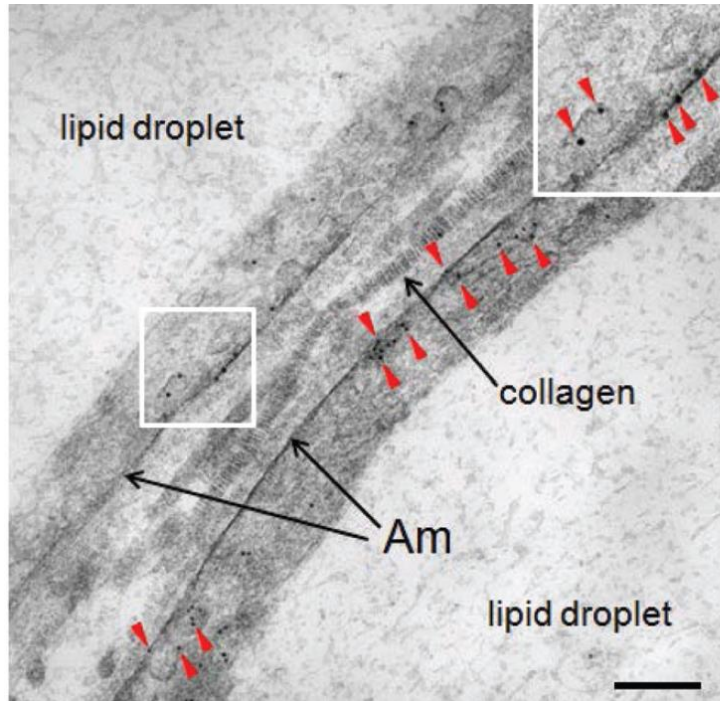
# Hvilke celler i hjernen uttrykker melkesyremottageren?



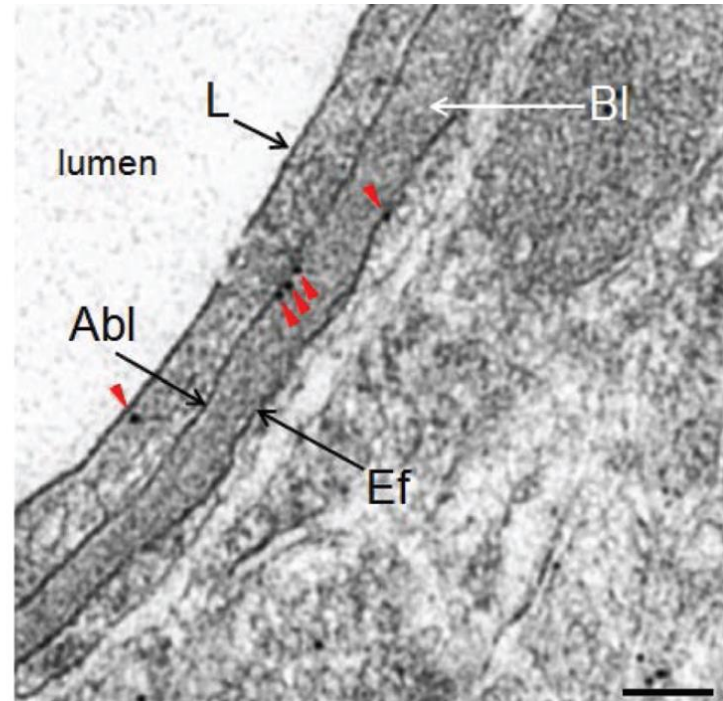
1814-2014

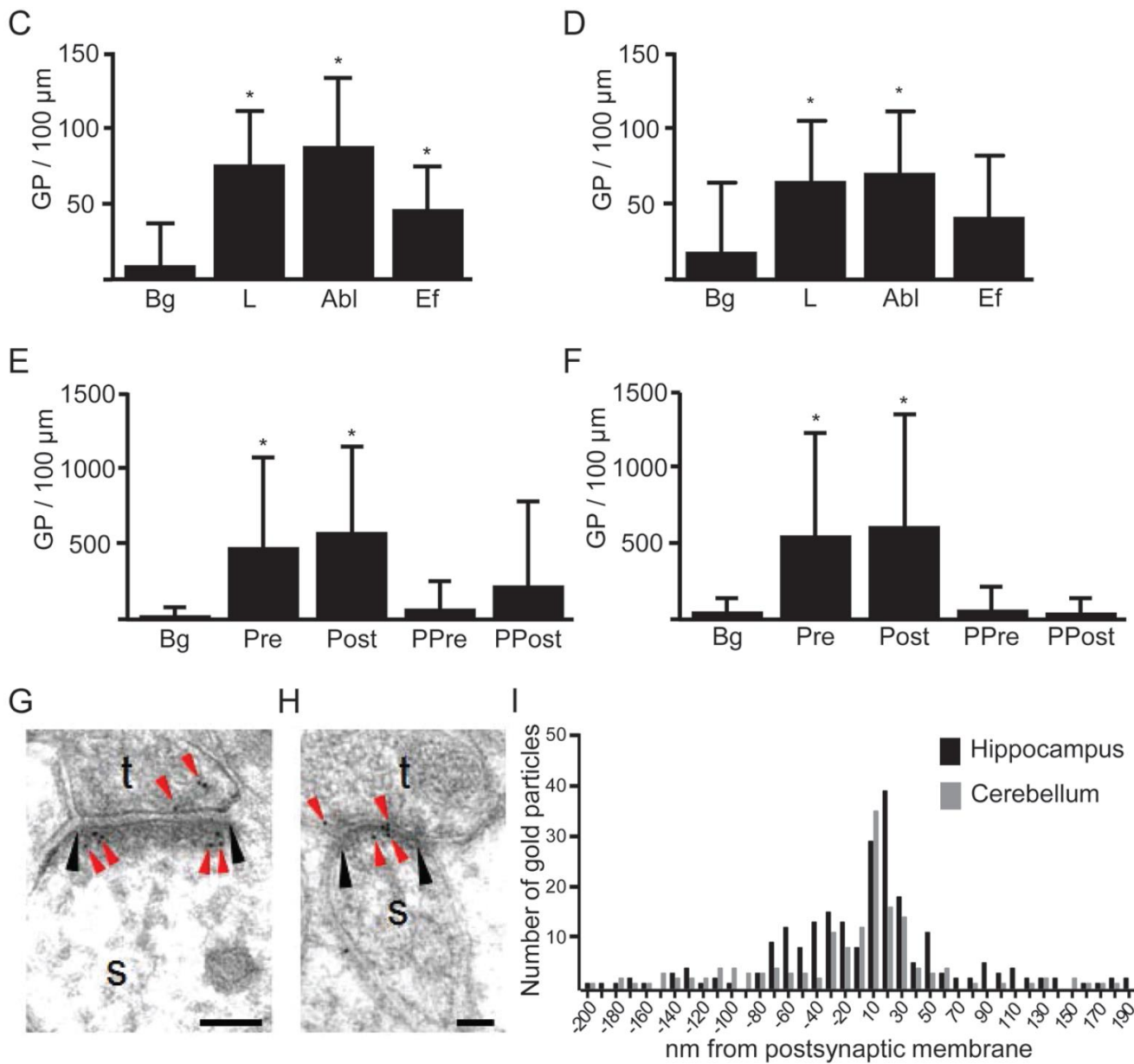
Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

## FETTVEV



## BLOD HJERNE BARRIEREN

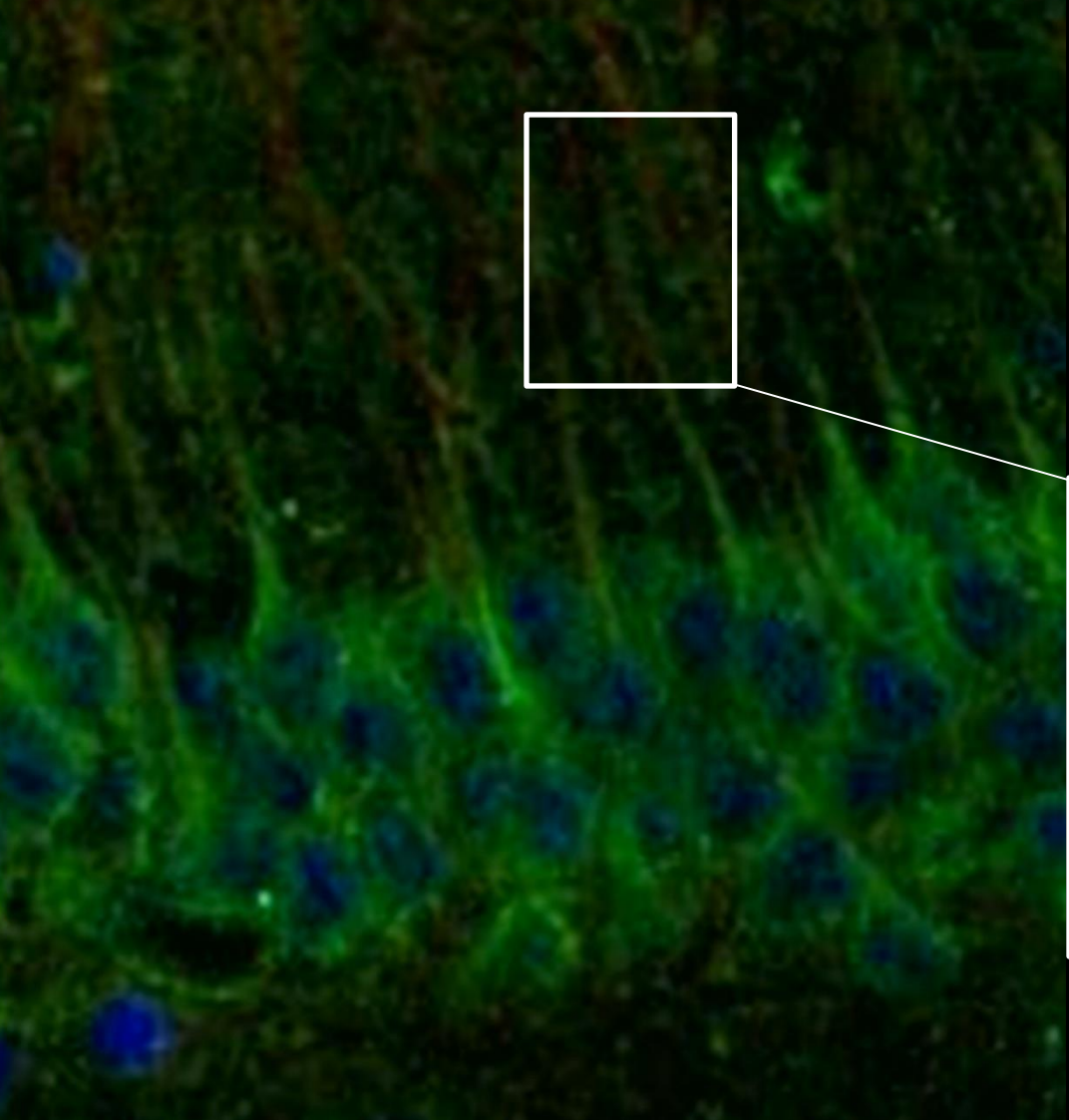




På nervecellene i hippocampus og i lillehjernen

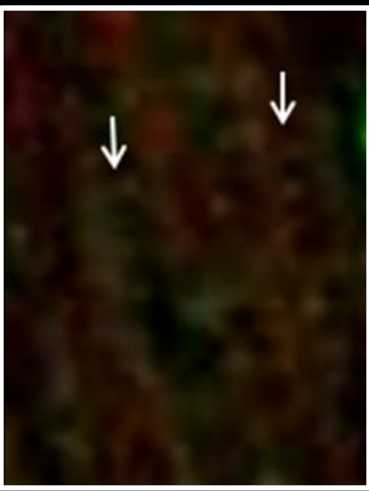
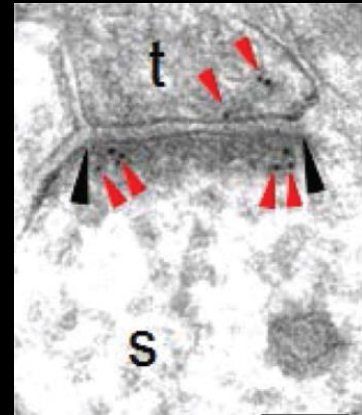
The lactate receptor GPR81 (green) is in the pyramidal cell somatodendritic compartment including spines (white arrows in closeup), and to a lesser degree in vascular endothelium.

Neurons labelled for MAP2 (red), nuclei with DAPI (blue).  
Hippocampus CA1.



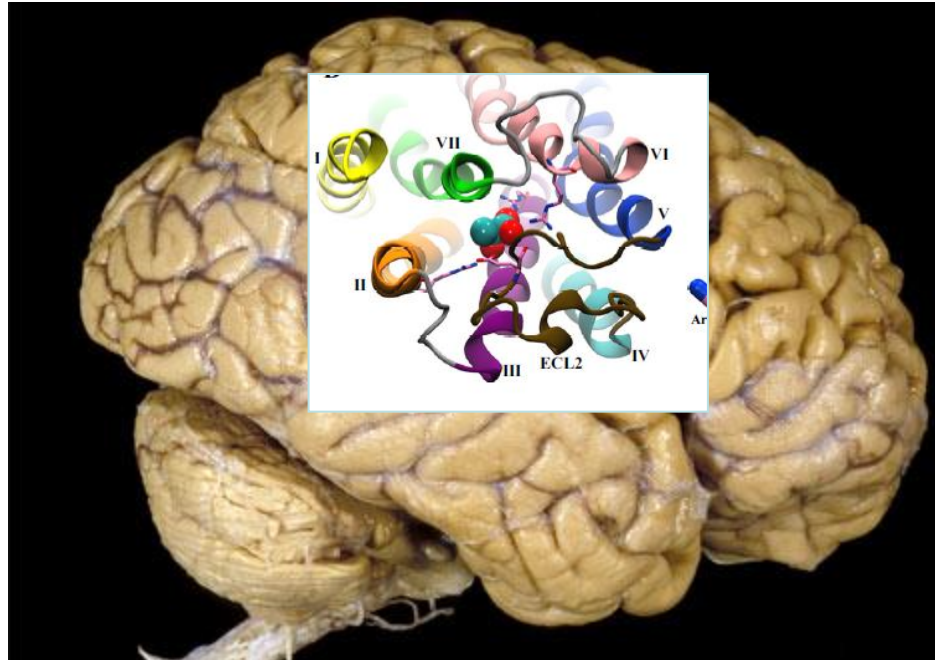
The lactate receptor (10 nm gold, red arrowheads) is at the postsynaptic membrane (black arrowheads).

Synapse of a nerve terminal (t) and a dendritic spine (s).  
Stratum radiatum, hippocampus CA1.



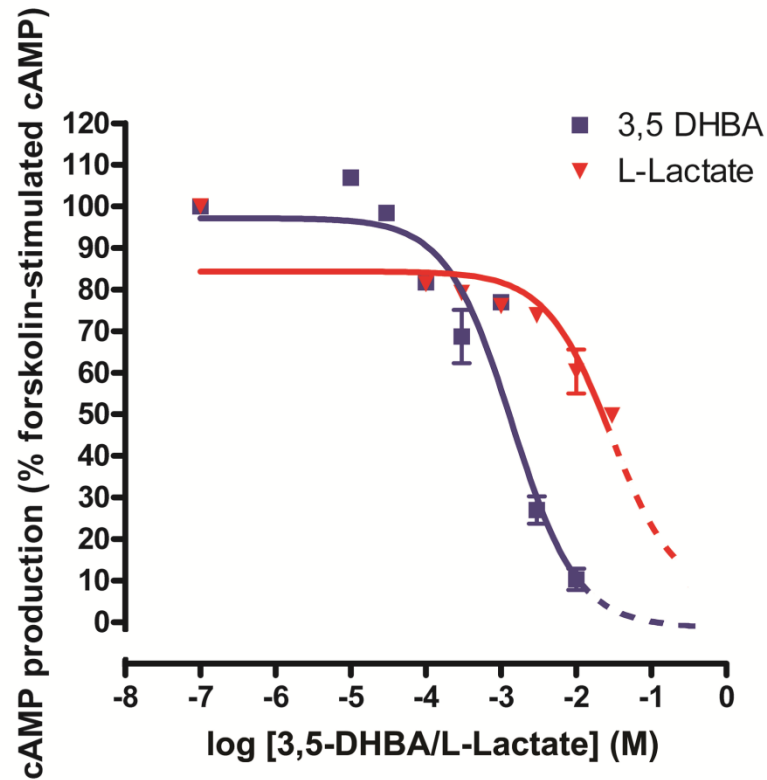


## ER MELKESYREMOTTAGEREN AKTIV I HJERNEN?





Aktivering av hjernens melkesyremottager GPR81 hemmer produksjon av cAMP når eksponert for melkesyre eller den GPR81 spesifikke ligand 3,5-dihydroxybenzoate



Melkesyremottageren er aktiv I hjernen





## Hovedpunkter

- Aktivering av hjernens melkesyremottager GPR81 **hemmer produksjon av cAMP**, og bremser dermed bruk av glukose når melkesyre konsentrasjonen øker
- Melkesyremottageren gjør at melkesyre fra aktiverte nerveceller kan virke som et **signalmolekyl** som gir hjernecellene beskjed om å justere sin tilstand ved å begrense produksjonen av cAMP
- Melkesyre til melkesyremottageren i hårrørsårene kan medvirke til **regulering av blodstrømmen i forhold til nerveaktiviteten**
- Når melkesyrenivået i blodet stiger, kan melkesyre som når hjernen fra blodbanen, aktivere melkesyremottageren og derved utløse noen av virkningene **fysisk aktivitet** har på hjernen



## Hovedpunkter – og noen implikasjoner

- 3,5-Dihydroxybenzoat og andre fenoler som finnes i frukt og bær, aktiverer melkesyreremottageren selektivt, noe som tyder på at GPR81 i hjernen er mulig å påvirke gjennom ***kosthold*** og ***fysisk aktivitet***
- Mens akutt økning av cAMP i hjernen øker tankekraft og minne, leder kronisk forhøyet cAMP til ***kognitiv svikt*** slik som ved kronisk stress og økende alder
- Melkesyre er en ***ny terapimulighet*** for stressbetinget og aldersbetinget kognitiv svikt





# Lactate Receptor Sites Link Neurotransmission, Neurovascular Coupling, and Brain Energy Metabolism

Knut H. Lauritzen<sup>1,3,4</sup>, Cecilie Morland<sup>1,2</sup>, Maja Puchades<sup>2</sup>, Signe Holm-Hansen<sup>1,3,4</sup>, Else Marie Hagelin<sup>5</sup>, Fredrik Lauritzen<sup>1,3,4</sup>, Håvard Attramadal<sup>5,6</sup>, Jon Storm-Mathisen<sup>1,2</sup>, Albert Gjedde<sup>3,4</sup> and Linda H. Bergersen<sup>1,3,4,7</sup>

<sup>1</sup>The Brain and Muscle Energy Group, <sup>2</sup>Glio- and Neurotransmitter Group, Synaptic Neurochemistry Lab, Department of Anatomy and Centre for Molecular Biology and Neuroscience/SERTA Healthy Brain Aging, Institute of Basic Medical Sciences, University of Oslo, Oslo, Norway, <sup>3</sup>Department of Neuroscience and Pharmacology, <sup>4</sup>Center for Healthy Aging, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, <sup>5</sup>Institute for Surgical Research, Oslo University Hospital, Oslo, Norway, <sup>6</sup>Center for Heart Failure Research and <sup>7</sup>Institute of Oral Biology, University of Oslo, Norway

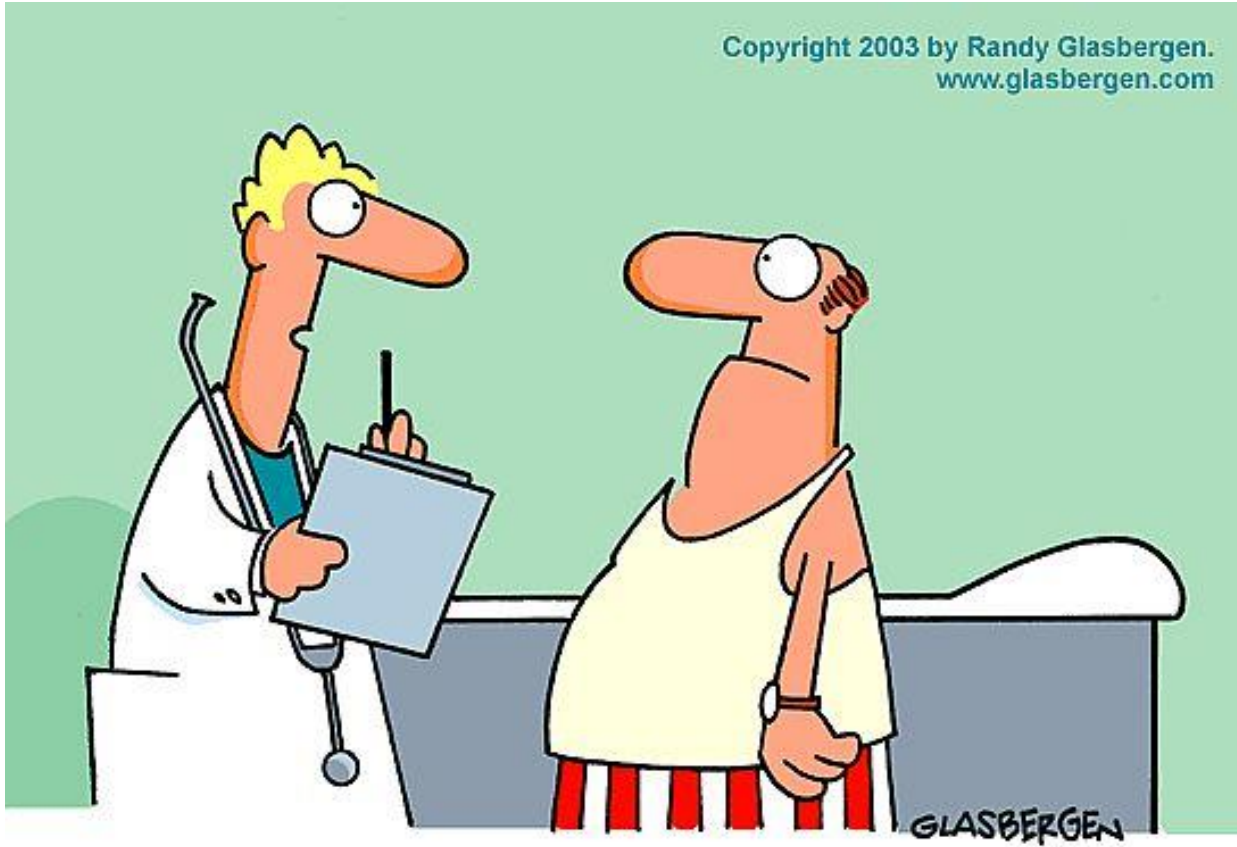


1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Copyright 2003 by Randy Glasbergen.  
[www.glasbergen.com](http://www.glasbergen.com)



**“What fits your busy schedule better, exercising one hour a day or being dead 24 hours a day?”**



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år



Postdoc Knut H.  
Lauritzen



Postdoc Cecilie  
Morland



Postdoc Maja  
Puchades



PhD student  
Signe H.  
Hansen



PhD Fredrik  
Lauritzen

Else Marie Hagelin  
Håvard Attramadal  
Jon-Storm Mathisen  
Albert Gjedde



**Ole Petter Ottersen**

Gratulerer med jubileet!



1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år

*Jernlunge brukt fram til våre dager  
for hjelp til åndedrett.*

Lørdagsseminar 11. oktober  
Hva er normal atferd?



UiO • Det medisinske fakultet

1814-2014

Vi har tenkt på fremtiden i 200 år