

En VEP-studie av LTP-liknende plastisitet, læring og hukommelse

*Sammenhenger mellom stimulusselektiv responsmodulering,
visuell perseptuell læring og figurhukommelse*

Johannes Hippe og Lilly Lengali



Hovedoppgave ved Psykologisk institutt

UNIVERSITETET I OSLO

Vår 2020

En VEP-studie av LTP-liknende plastisitet, læring og hukommelse

En studie som undersøker sammenhenger mellom stimulusselektiv responsmodulering, visuell perseptuell læring og figurhukommelse.

© Johannes Hippe og Lilly Lengali

2020

En VEP-studie av LTP-liknende plastisitet, læring og hukommelse: Sammenhenger mellom stimulusselektiv responsmodulering, visuell perseptuell læring og figurhukommelse.

Johannes Hippe og Lilly Lengali

<http://www.duo.uio.no>

Sammendrag

Bakgrunn: Langtidspotensiering (LTP) antas å være en av hovedmekanismene bak hukommelse og læring. LTP er grundig forstått i dyremodeller, men forskning på LTP i den menneskelige hjerne har vært metodologisk utfordrende. Non-invasive metoder som undersøker stimulusselektiv responsmodulering (SRM) ved bruk høyfrekvent sensorisk stimulering og mål av elektrofysiologiske hendelsesrelaterte potensialer (ERP) kan endre dette. SRM (målt som endringer i ERP) er sett å dele egenskaper med LTP slik det er studert invasivt i dyr. Studier av SRM indikerer også LTP som mulig nevrokjemisk mekanisme bak menneskelig hukommelse og læring, men evidensbasen er liten. Denne studien benytter visuelle hendelsesrelaterte potensialer (VEP) for å undersøke sammenhenger mellom SRM, visuell perseptuell læring (VPL) og hukommelse for figurer. Dette for bedre å forstå hvordan erfaringsavhengige endringer henger sammen med nevroplastiske prosesser. Et av målene med studien er å styrke belegget for at ERP kan benyttes til å studere nevralt plastisitet.

Metode: 42 deltakere gjennomgikk EEG, nevropsykologisk testing og VPL-oppgaver. VEP-data ble analysert med fokus på amplitudeendring i komponentene C1, P1 og N1. Hukommelse ble målt med Aggie Figures Learning test (AFLT). I VPL-oppgavene diskriminerte deltakerne mellom sjakkbrettmønstre med gradert maskering og støy. VPL-oppgavene ble gjort i tre runder; før, mellom og etter VEP-intervaller. En kontrollgruppe bestående av 10 deltakere fra hovedgruppen gjennomgikk paradigmet uten VEP-intervaller og AFLT seks måneder senere.

Resultater: Signifikant amplitudeendring ble funnet for C1 og N1 fra baseline til post-stimuleringsblokkene. Det ble også funnet signifikant endring i gjennomsnittlig terskelnivå for diskriminering fra den første runden med VPL til den andre, samt trendsignifikant forskjell i gjennomsnittlige terskelnivåer for den første runden i VPL-paradigmet mellom hovedgruppen og kontrollgruppen. Sammenlikningsanalysen viser trendsignifikant korrelasjon mellom SRM og VPL.

Konklusjon: Studien replikerer tidligere forskning på VEP-modulering, og understreker viktigheten av økt forståelse for betydningen av individuell variasjon i VEP/SRM. Paradigmet trer frem som en potensielt effektiv tilnærming for å generere kunnskap rundt sammenhengen mellom LTP-liknende plastisitet og hukommelse og læring.

Detaljer

Forfattere

Johannes Hippe og Lilly Lengali

Tittel

En VEP-studie av LTP-liknende plastisitet, læring og hukommelse: Sammenhenger mellom stimulusselektiv responsmodulering, visuell perseptuell læring og figurhukommelse.

Veiledere

Christoffer Hatlestad-Hall (Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus)

Stein Andersson, PhD (Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo)

Kommentar til datainnsamling

Studien er et underprosjekt knyttet til et pågående forskningsprosjekt om non-invasiv LTP-liknende plastisitet hos mennesker. Det overordnede prosjektet er ledet av professor Stein Andersson. Datainnsamling er i sin helhet gjennomført av Johannes Hippe og Lilly Lengali.

Forord

Da vi takket ja til å stå ansvarlige for et selvstendig forskningsprosjekt for to år siden visste vi lite om omfanget og engasjementet prosjektet ville føre med seg. Prosessen har vært krevende og lærerik. Utallige timer brukt på datainnsamling, analyser, artikkelsøk og skriving har gitt uvurderlig innsikt i hvor omfattende en forskningsprosess er. Det har også gitt oss erfaring med administrering av nevropsykologiske tester og et innblikk i elektrofysiologisk forskning. Selv om det har vært en krevende prosess ville vi ikke vært det foruten.

Først og fremst vil vi takke våre fantastiske veiledere Christoffer Hatlestad-Hall og Stein Andersson. Takk til Christoffer, vår engasjerte og utrettelige bauta. Du har stilt opp for oss døgnet rundt. Ingen spørsmål har vært for små eller for store. Dine ambisjoner på våre vegne har løftet prosjektet mange hakk. Vi er så takknemlige.

Takk til Stein for stødig veiledning, tålmodig kunnskapsformidling og god oppfølging. Med din brede erfaring har du utfordret oss og bidratt til utvikling av oppgaven. Vi har hele veien følt at du har tatt oss på alvor og trodd på prosjektet. Det betyr mye.

En stor takk rettes også til Trine Waage Rygvold for opplæring i bruk av EEG, inspirasjon og innspill både i forkant av og underveis i prosessen. Hjertelig takk til Markus Sneve. Takk for at du lot oss bruke paradigmet ditt, takk for faglige innspill og takk for at du trodde på oss og lot deg engasjere. Vi ønsker også å takke Ylva Østby, Thomas Espeseth, Dag-Erik Eilertsen og Pål Ulleberg for lån av EEG-utstyr, uvurderlig hjelp og faglig utviklende samtaler. Vi hadde ikke fått til dette uten dere.

Prosjektet hadde ikke vært mulig uten våre 42 deltakere. Vi er veldig takknemlige for at så mange har stilt opp. Tusen takk!

Vi vil takke hverandre for det gode samarbeidet og privilegiet det har vært å jobbe sammen. Gjennom to år har vi lært av hverandre, inspirert hverandre og støttet hverandre. Til tross for et hektisk vårsemester i innspurten har det gode samarbeidet og vennskapet bestått. Dette har vært essensielt for å komme i mål med prosjektet.

Avslutningsvis vil vi gjerne takke våre venner og familie for tålmodighet og støtte. Johannes vil gjerne takke Tine, Bo og Sofia for inspirasjon, og for forståelse for alle de timer jeg har brukt på datainnsamling og skriving. Takk Tine for at du alltid er der for meg. Takk til mine foreldre, til Sofie og til Radmil for at dere viser interesse og stiller spørsmål når jeg ivrig forteller. Takk til Torstein, Marius, Rebekka og Jakob for motivasjon, støtte, pepsi-max og sjokoladecake.

Lilly vil gjerne takke Jørgen, som sendte andevideoer fra Italia da jeg satt alene på lesesalen en hel sommer. Takk til Marte, Maria, Susanne og Ragnhild for korrekturlesing, raushet og viktige vennskap. Takk til mamma, pappa, Jonathan, Tobias, Helene, Gabriel, Kristian og Henriette. For alt dere er for meg og for uvurderlig hjelp og støtte. Takk til mormor og morfar for at dere alltid er der.

Til Adrian. Du imponerer og inspirerer meg. Takk for hjernen din, for hjertet ditt og for tålmodigheten din. Men mest av alt; takk for at det er oss.

Innholdsfortegnelse

1 Introduksjon	1
1.1 Bakgrunn.....	1
1.1.1 Begrepsavklaring.....	3
1.2 Hukommelse og læring.....	4
1.2.1 Hukommelse og læring – separat og interagerende.....	4
1.2.2 Perseptuell læring.....	4
1.2.3 Visuell perseptuell læring.....	6
1.3 Læring og synaptisk plastisitet.....	8
1.3.1 Langtidspotensiering.....	8
1.3.2 Fellesfaktorer ved læring og LTP.....	9
1.4 Non-invasive plastisitetsmål.....	11
1.4.1 ERP – hendelsesrelaterte potensialer.....	11
1.4.2 VEP – visuelle hendelsesrelaterte potensialer.....	12
1.5 Stimulusselektiv responsmodulering og LTP.....	13
1.5.1 Litteraturgjennomgang av SRM: LTP-liknende plastisitet.....	13
1.5.2 SRM-effekten; LTP-liknende plastisitet, VPL og hukommelse.....	16
1.6 Denne studien: Mål og hypoteser	18
2.0 Metode.....	19
2.1 Deltakere	19
2.2 Prosedyre.....	20
2.2.1 Visuell perseptuell læring.....	20
2.2.2 Modulering av visuelt hendelsesbaserte potensialer (VEP).....	20
2.2.3 Visuell læring/hukommelse.....	22
2.3 EEG/ERP-data.....	22
2.3.1 Opptak av EEG/ERP-data.....	22
2.3.2 Prosessering av EEG/ERP-data.....	22
2.3.3 ERP-mål.....	23
2.4 Statistiske analyser.....	24
3.0 Resultater	25
3.1 Replikasjon: Modulering av amplityder – VEP-plastisitet.....	25
3.1.1 Poweranalyser av t-tester: Amplitydeendring.....	29
3.2 Visuell perseptuell læring (VPL): Endring i gjennomsnittlig terskelnivå.....	29
3.3 Kontroll av VEP- påvirkning (EEG/ERP) på VPL.....	31
3.4 Aggie Figures Learning test (AFLT).....	32
3.5 Sammenlikningsanalyser: Korrelasjoner.....	32
3.5.1 VEP-plastisitet og VPL.....	32
3.5.2 VEP-plastisitet og hukommelse (AFLT).....	33
3.5.4 Sammenlikningsanalyser: Regresjon.....	34

4.0 Diskusjon	35
4.1 Replikasjon: Validering av SRM-effekten.....	35
4.2 Effekt av VPL-paradigmet.....	37
4.3 Sammenlikning av SRM, hukommelse og læring.....	39
4.4 Metodiske svakheter ved denne studien.....	42
4.5 Fremtidig forskning.....	44
4.6 Konklusjon.....	44

Litteraturliste.....	47
-----------------------------	-----------

Tabeller

1. Demografi.....	20
2. Deskriptiv statistikk for VEP-amplityder.....	25
3. Modulering av VEP-komponenter.....	26
4. Analyser av statistisk styrke.....	29
5. Deskriptiv statistikk for gjennomsnittlige terskelnivåer: Hovedgruppe.....	29
6. Sammenlikning av endring i gjennomsnittlige terskelnivåer.....	30
7. Deskriptiv statistikk over gjennomsnittlige terskelnivåer: Kontrollgruppe.....	31
8. Sammenlikning av gjennomsnittlige terskelverdier: Hoved- og kontrollgruppe.....	32
9. Deskriptiv statistikk for AFLT.....	32
10. Korrelasjonsmatrise: SRM og VPL.....	33
11. Korrelasjonsmatrise: SRM og AFLT.....	33

Figurer

1. Modell for indusering av LTP.....	9
2. Oversiktsfigur.....	21
3. Fremstilling som viser reversering av sjakkbrettmonster.....	21
4. VEP-amplityder ved baseline.....	27
5. VEP-amplityder ved post-stimulering 1.....	27
6. VEP-amplityder ved post-stimulering 2.....	28
7. Overordnet gjennomsnitt over VEP-amplityder.....	28
8. Amplitydetopografi.....	29
9. Raincloud-plot: VPL.....	30
10. Endring i gjennomsnittlig terskelverdier.....	31
11. Raincloud-plot: AFLT.....	32
12. Regresjonslinje: N1 og VPL.....	34

1 Introduksjon

1.1 Bakgrunn

Evnen til å tilegne oss ferdigheter og bruke ferdigheter vi tidligere har lært oss er essensielt for menneskelig funksjon. Uten læring og hukommelse mister vi fundamentet som både utgjør vår egen identitet og våre relasjoner til omverdenen. Vi skiller mellom ulike former for hukommelse og læring. Det deklorative (eksplisitte) minnet knyttes til bevisst gjenkalling av kunnskap og kontekstualiserte hendelser, mens det non-deklorative (implisitte) minnet knyttes til innlæring og utvikling av ferdigheter, samt evnen til å identifisere kjente stimuli i miljøet rundt oss (Milner, Squire, & Kandel, 1998). Oppsummert kan man dermed si at læring og hukommelse skjer på ulike nivåer, fra kompleks *høyereordens* læring til mer basal *lavereordens* perseptuell læring.

Forskere har lenge forsøkt å forstå hva som ligger bak komplekse og basale evner til læring og hukommelse. Ulike vitenskapelige disipliner har lett etter svar, med mål om en utvidet forståelse av hvordan vi interagerer med og handler i verden (Queenan, Ryan, Gazzaniga & Gallistel, 2017). Et viktig fokus i moderne nevrovitenskap har vært å finne nevralt korrelater til læring og hukommelse – et forskningsfelt som ved begynnelsen av 1900-tallet var preget av steile fronter. Uenigheten dreide seg om overføringen av signaler fra nervecelle til nervecelle i de aktuelle nervebanene. Anført av biologen Camillo Golgi ble det hevdet at de fineste nervefibergrenene smelter sammen (anastomoserer) med den påfølgende cellen i nervebanen, og med dette at nervesystemet hang fysisk sammen. Tilhengere av “nevrodoktrinen” hevdet på sin side at hver enkelt nervecelle var en funksjonell enhet, og at de fineste nervefibergrenene fra én nervecelle var adskilt med en smal spalte fra den neste i nervebanen. Ramón y Cajal benyttet Golgis teknikker (*Golgi stain*), men konkluderte med at nervesystemet ikke henger fysisk sammen. Han viste at distinkte celler kommuniserte med hverandre på tvers av mellomrom (senere *synapser*) (Yuste, 2015). Han la også frem antagelsen om at informasjon lagres i hjernen som endringer i hjernens celleforbindelser og at denne endringen finner sted gjennom gjentagende effektivisering av forbindelser mellom nevroner (Nicoll, 2017). Golgi og Ramón y Cajal delte nobelprisen i medisin i 1906, og Ramón y Cajals forklaring ble stående (Yuste, 2015).

På 1940-tallet beskrev Donald Hebb begrepet «synaptisk plastisitet» knyttet til en neurofysiologisk forklaring av læring og hukommelse (Keysers & Gazzola, 2014). Hebb

postulerte at endringer i synaptisk effektivitet var et resultat av sammenfallende pre- og postsynaptiske aktiveringer av samme synapse. Han beskrev med dette hvordan lagring av informasjon i hjernen tenkes å foregå (Keysers & Gazzola, 2014). Ofte oppsummeres modellen slik; «cells that fire together, wire together» (Bliss & Collinridge, 1993). Tanken om at læring finner sted gjennom effektivisering av forbindelser mellom nevroner, slik Ramón y Cajal forstod det, trer dermed på nytt frem igjen i hebbiansk teori.

Den første vitenskapelige demonstrasjonen av den hebbianske modellen ble beskrevet av lege og professor i fysiologi Terje Lømo i 1966 (Lømo, 1966). Lømo studerte *in vitro* hjerneskiver fra kaniner, og oppdaget at dersom de presynaptiske cellene ble stimulert med høy frekvens av elektriske impulser i en kort periode, ble responsen til de postsynaptiske cellene på etterfølgende enkeltimpulser forsterket. Resultatet var at synapsen ble mer effektiv. På neurofysiologisk nivå gjenspeiles dette i strukturelle og funksjonelle erfaringsavhengige endringer i sentralnervesystemet, som samlet gjerne refereres til som *synaptisk plastisitet*. Langtidspotensiering (LTP) defineres gjerne som vedvarende forsterkning av synapser gjennom repetert stimulering, og er en av mekanismene som antas å understøtte læring og hukommelse på neurofysiologisk nivå (Bliss & Lømo, 1973).

I dag er LTP grundig studert i dyremodeller og relativt godt forstått (Cooke & Bliss, 2006). Invasive dyrestudier kan lære oss mye, men kunnskapsoverføring til modeller for å forklare LTP i den menneskelige hjerne har vært preget av metodologiske begrensninger. Nyere non-invasive studier har tatt i bruk elektroencefalografi (EEG) for å forsøke å forstå fenomenet hos mennesker. Slike studier har undersøkt synaptisk plastisitet og LTP ved bruk av hendelsesrelaterte potensialer (event-related potentials, ERP) ved hjelp av paradigmer med høyfrekvent sensorisk stimulering (Clapp, Hamm, Kirk & Teyler, 2012). Relasjonen mellom endringer i ERP etter sensorisk stimulering (stimulusselektiv responsmodulering; SRM) og LTP refereres vanligvis til som “LTP-liknende plastisitet”. Dette fordi det er usikkert hvorvidt den underliggende nevrals prosessen reflekterer LTP, og at en ikke med sikkerhet kan si noe om kausalitetsforholdet. Imidlertid synes LTP-liknende plastisitet å dele flere av de definerende egenskapene til LTP, og en stadig større evidensbase peker mot at det er en sammenheng mellom SRM og LTP slik det er studert i invasive studier av dyr (Cooke & Bear, 2014). Videreutvikling og etablering av non-invasive metoder kan ha stor nytteverdi. Studier av LTP-liknende plastisitet har indikert LTP som en mulig nevrals mekanisme knyttet til læring og hukommelse (Normann et al, 2007; Spriggs, Thompson, Moreau et al., 2019;

Sanders, Thompson, Corballis, Maslin & Searchfield, 2018), men studiene som tar for seg dette er få.

Denne studien er en av de første som undersøker sammenhenger mellom plastisitetsprosesser (SRM) målt non-invasivt, lavereordens perseptuell læring og høyereordens innlæring/hukommelse. Dette kan bidra til bredere forståelse av hvordan perseptuelle erfaringsavhengige endringer (diskrimineringssevne) og figurhukommelse henger sammen med nevroplastiske prosesser i hjernen. I tillegg kan studien tenkes å bidra til å styrke belegget for at non-invasive metoder reflekterer nevralt plastisitet. Validering og videreutvikling av non-invasive metoder vil kunne ha kliniske implikasjoner. Manglende nevrobiologisk plastisitet pekes ut som et sentralt trekk ved en rekke psykiske lidelser, inkludert depresjon, bipolar lidelse og schizofreni (Wassermann & Wassermann, 2019; Rocha, Nery, Galvão-de-Almeida, de Castro Quarantini & Miranda-Scippa, 2017; Thakkar, Antinori, Carter & Brascamp, 2019; Liu et al., 2017). Non-invasive metoder kan derfor også øke kunnskapen om sammenhengen mellom plastisitet og psykopatologi.

1.1.1 Begrepsavklaring

Ulike begreper er blitt brukt om stimulusselektiv responsmodulering (SRM) og det er manglende konsensus på feltet. Liknende plastisitetsprosesser er også blitt omtalt som stimulusselektiv responspotensiering (SRP) (Frenkel et al., 2006; Cooke & Bear, 2010, 2014). Felles for de ulike begrepene er at de favner om plastisitetsprosesser i sensoriske kortikale områder som deler kjennetegn med LTP. I denne studien velges begrepet *modulering* og betegnelsen *SRM*. Dette valget er gjort på bakgrunn av usikkerhet knyttet til hvorvidt endringene i de elektrofysiologiske signalene som studeres faktisk reflekterer en potensiering. Potensiering beskriver økning eller styrking av en respons, mens modulering beskriver endring i bredere forstand.

Vi har gjennomgående i oppgaven forsøkt å bruke norske begreper i den grad det er mulig. Det finnes imidlertid en begrenset mengde norsk litteratur på flere av temaene i oppgaven. Engelske begreper blir derfor brukt i tilfeller hvor vi ikke finner gode norske oversettelser. Dersom vi bruker egne oversettelser, vil det engelske begrepet etterfølge i parentes.

1.2 Hukommelse og læring

1.2.1 Hukommelse og læring – separat og interagerende

Hukommelse og læring kan forstås som vår nevrokognitive kapasitet til å lagre informasjon og til å gjenkalle og bruke den lagrede informasjonen (Tulving, 2000 i Brady, Konkle & Alvarez, 2011). Hukommelse brukes ofte som en samlebetegnelse på relaterte — men distinkte — prosesser. Forståelsen av hukommelse og læring som mangefasettert er ikke en ny idé, verken i filosofien eller i vitenskapen. Funn fra eksperimentelle studier fra 1950-tallet frem til i dag, for eksempel Brenda Milners studier av H.M., har understreket dette (Squire, 2004). I dag er derfor den rådende forståelsen på feltet at hukommelse og læring utgjøres av flere systemer, som understøttes av ulike områder og nettverk i hjernen (Baddeley, 1992; Squire, 2004, 2009; Squire & Dede, 2015).

Ulike modeller beskriver separate og interagerende systemer av læring og hukommelse ulikt. De har til felles at de anerkjenner at det finnes separate former for læring og hukommelse. En av de ledende modellene for inndelingen av hukommelse og læring i multiple systemer skiller på overordnet nivå mellom deklarativ hukommelse og non-deklarativ hukommelse.

Deklarativ hukommelse dreier seg om vår kapasitet til bevisst gjenkalling av kontekstualiserte hendelser, faktisk kunnskap og episodisk kunnskap. Deklarativ hukommelse kan forstås som hukommelse slik det brukes i hverdagslig kontekst. Non-deklarativ hukommelse kan forstås som et paraplybegrep for evnen til implisitt innlæring av ferdigheter, atferd, reflekser og vaner, slik som assosiativ læring, priming og perseptuell læring (Milner, Squire & Kandel, 1998; Squire, 2004; Squire, 2009). Forstått slik har non-deklarativ hukommelse tydelige atferdskorrelater.

Den ovennevnte modellen viser hvordan hukommelse og læring er begreper som knyttes til ulike former for lagring og gjenkalling av informasjon. I et slikt rammeverk vil læring og hukommelse forstås som tett sammenknyttet. I denne studien brukes begrepet hukommelse om det en bevisst kan huske, mens perseptuell læring brukes om implisitte endringer i ferdighet.

1.2.2 Perseptuell læring

Læring er essensielt for menneskelig funksjon, og en av de mest adaptive egenskapene vi har. Vi skiller basale former for læring, for eksempel perseptuell læring, fra mer komplekse

aspekter ved vår evne til å lære. Perseptuell læring kan defineres som relativt vedvarende endringer i det perseptuelle systemet (Aberg & Herzog, 2012). Det å trene på en oppgave (for eksempel i form av diskrimineringsoppgaver) vil kunne føre til signifikant kortere responstid på samme oppgave (for eksempel Mitchell, Nash & Hall, 2008). Dette gjelder for både auditive (for eksempel Demany, 1985) og visuelle (for eksempel Shiu & Pashler, 1992) oppgaver. Perseptuell læring kan slik sies å være svært viktig for hvordan mennesker erfarer og handler i verden. Evnen til å lære av perseptuelle erfaringer er tenkt å være fordelaktig gjennom å skreddersy informasjonsprosessering, slik at vi får brukt informasjonen vi innhenter fra miljøet på en så effektiv måte som mulig. Det kan dermed tenkes at perseptuell læring er en evolusjonær mekanisme, samtidig som evnen er erfaringsavhengig og plastisk (Doshier & Lu, 2017).

Allerede i 1890 skrev William James om hvordan trening modererte evnen til å diskriminere mellom perseptuelle stimuli (Doshier & Lu, 2017). Nyere forskning har vist at det er mulig å skille mellom ulike perseptuelle læringsprosesser, og at perseptuell læring er kvalitativt forskjellig fra høyereordens læringsprosesser. Det er flere mekanismer som kan tenkes å ligge bak perseptuell læring, og LTP er foreslått å være en av disse (Goldstone, 1998). Perseptuell læring beskriver alt fra diskriminering av enkle attributter til deteksjon av komplekse sensoriske mønstre. I den ene enden av spekteret finner man diskriminering av visuell orientering eller dybde, auditiv diskriminering av ulike toner (auditory pitch) og endringer i taktile vibrasjonsfrekvenser. I den andre enden av spekteret finner man for eksempel deteksjon av geometriske former (Tsodyks & Gilbert, 2004). Denne kompleksiteten vanskeliggjør en god definisjon av fenomenet. Dette fordi man tenker seg at ulike former for perseptuell læring vil reflektere ulike, men komplekse nevrokjemiske og -fysiologiske endringer i sentralnervesystemet. Til tross for dette er perseptuell læring et veldokumentert fenomen på tvers av oppgavetyper og ulike sensoriske modaliteter. En rekke oversiktsartikler har tatt for seg temaet (for eksempel Lu et al., 2011; Vogels, 2010; Sagi, 2011; Watanabe & Sasaki, 2015). Det er blant annet evidens for at perseptuell læring forbedrer evnen til å oppdage eller diskriminere orientering (Doshier & Lu 1998), spatial frekvens (Bennefl & Westheimer, 1991) og kontraster (Sowden, Rose & Davies, 2002).

Oppmerksomhet på en bestemt oppgave eller en oppgaverelevant (task relevant) modalitet ser ut til å være en forutsetning for enkelte former for perseptuell læring. Under noen forhold kan imidlertid perseptuell læring forekomme for egenskaper som ikke er gjenstand for direkte

oppmerksomhet (Jeter, Doshier, Petrov & Lu, 2009). Imidlertid er læringseffekten gjerne noe svakere ved slik indirekte oppmerksomhet (Gold & Watanabe, 2010). Slik forstått kan oppmerksomhet modulere perseptuell læring, men andre faktorer, som oppgavens vanskelighetsgrad (Jeter et al., 2009) og hvor lenge man får trene (Ahissar & Hochstein, 1993) er også avgjørende for perseptuell læring.

1.2.3 Visuell perseptuell læring

Visuell perseptuell læring (VPL) kan defineres som vedvarende prestasjonsforbedring på visuelle oppgaver, som et resultat av visuelle erfaringer (Bruns & Watanabe, 2019). VPL antas å reflektere læring og plastisitet i det visuelle system (Doshier & Lu, 2017), men det er uenighet knyttet til hvor og når dette skjer i visuell informasjonsprosessering (Watanabe & Sasaki, 2015). Forenklet anses tidlige områder for visuell prosessering å være striatal korteks eller primær visuell korteks (V1). Midtre områder regnes for å være ekstrastriatale korteks og senere visuelle områder (V2, V3, V4 og V5). Mer komplekse områder for visuell prosessering regnes i denne sammenhengen for å være lateral intraparietal sulcus og dorsolateral prefrontal korteks, områder som integrerer sensorisk informasjon fra ulike modaliteter (Doshier & Lu, 2017).

For å kunne svare på spørsmålet om hvilken form for nevralt plastisitet som kan forklare VPL-fenomenet, har forskere utført psykofysiske eksperimenter for bedre å forstå atferdskorrelatene til VPL (Doshier & Lu, 2017). For eksempel ble deltakere flinkere på diskrimineringsoppgaver etter noen dager med trening (for eksempel Schoups et al., 2001). Et sentralt aspekt ved denne forbedringen i atferd er dens spesifisitet. Den lærte ekspertisen er begrenset til de visuelle funksjonene oppgaven krever. Flere har argumentert for at det er begrenset eller ingen overføring av læringseffekten til andre typer oppgaver (Fiorentini og Berardi, 1980; Fahle, 2005). Spesifisitetsbegrensningen dannet grunnlaget for antagelsen om at det nevralt grunnlaget for VPL finnes i primær visuell korteks, hvor de nevralt reseptive feltene er små og finjusterte. Det er noe evidens for dette. Det er for eksempel sett at VPL er svært spesifikk til de oppgaver som trenes og til visuelle områder som stimuleres av slik trening (Watanabe & Sasaki, 2015). Det er også sett at VPL gir bedre evne til å oppdage kontrast i V1-nevroner hos katter (Hua et al., 2010).

Ahissar og Hochstein (1997) utfordret denne forståelsen, og tegnet et mer sammensatt bilde av VPL. De viste at VPL-spesifisiteten var avhengig av treningsoppgavens visuelle presisjon.

De fant at enkle orienterings- og diskrimineringsoppgaver (store forskjeller mellom målet og referansestimulene) førte til overføring av læringseffekten i større grad sammenliknet med mer kompliserte oppgaver. Basert på disse observasjonene foreslo Ahissar og Hochstein (2004) en top-down modell for å forstå VPL. Ifølge denne skjer VPL i utgangspunktet i senere visuelle områder, og tidlige visuelle områder aktiveres kun dersom senere områder ikke er i stand til å utføre oppgaven. Forstått slik vil VPL som et resultat av trening på enkle visuelle oppgaver kun føre til nevralt endringer i senere visuelle områder, som kan diskriminere mellom relativt store endringer i stimuli. Dersom de visuelle oppgavene er mer komplekse, vil imidlertid tidligere områder aktiveres.

Flere har argumentert for at det å forstå VPL som enten endring i tidlige visuelle områder eller endring i sene visuelle områder, er unyansert. Dual-plastisitetsmodellen (Watanabe og Sasaki, 2015) foreslår i motsetning til andre modeller at VPL skjer basert på endringer på tvers av områder som har med prosessering av visuell informasjon å gjøre. Dette kan også tenkes å forklare de motstridende funn ulike modeller baserer seg på. Modellen forstår VPL som et resultat av to typer plastisitet. Den ene er endringer som følge av oppgaverelevant stimulering. Den andre er endringer som skjer som følge av eksponering av stimuli (men ingen oppgave). Resultatet av en slik forståelse blir at perseptuell læring kan deles inn i henholdsvis oppgavebasert læring og trekkbasert læring (feature learning). Det er tenkt at den trekkbaserte læringen skjer som et resultat av endringer i tidlige og midtre områder, mens den oppgavebaserte læringen skjer som et resultat av endringer på tvers av områder, også senere områder. For eksempel er det sett at læring av regelmessigheter i naturlige mønstre kan skje kun gjennom eksponering (uten å gjøre en oppgave) og at dette kan være generaliserbart. Slik læring er assosiert med endringer i tidlige områder. Læring av å integrere ortogonale linjer til passende mønstre krevde imidlertid mer spesifikk trening og er assosiert med endringer i intraparietale regioner, som har med prosessering av oppmerksomhet å gjøre (Zhang & Kuortzi, 2010).

Oppsummert finnes det per i dag ingen konsensus for en generell forklaringsmodell for de nevralt mekanismene bak VPL (Gold & Watanabe, 2010). Det er imidlertid rimelig å anta at VPL påvirker nevroner på tvers av nevralt nettverk og områder (Gilbert & Li, 2012).

1.3 Læring og synaptisk plastisitet

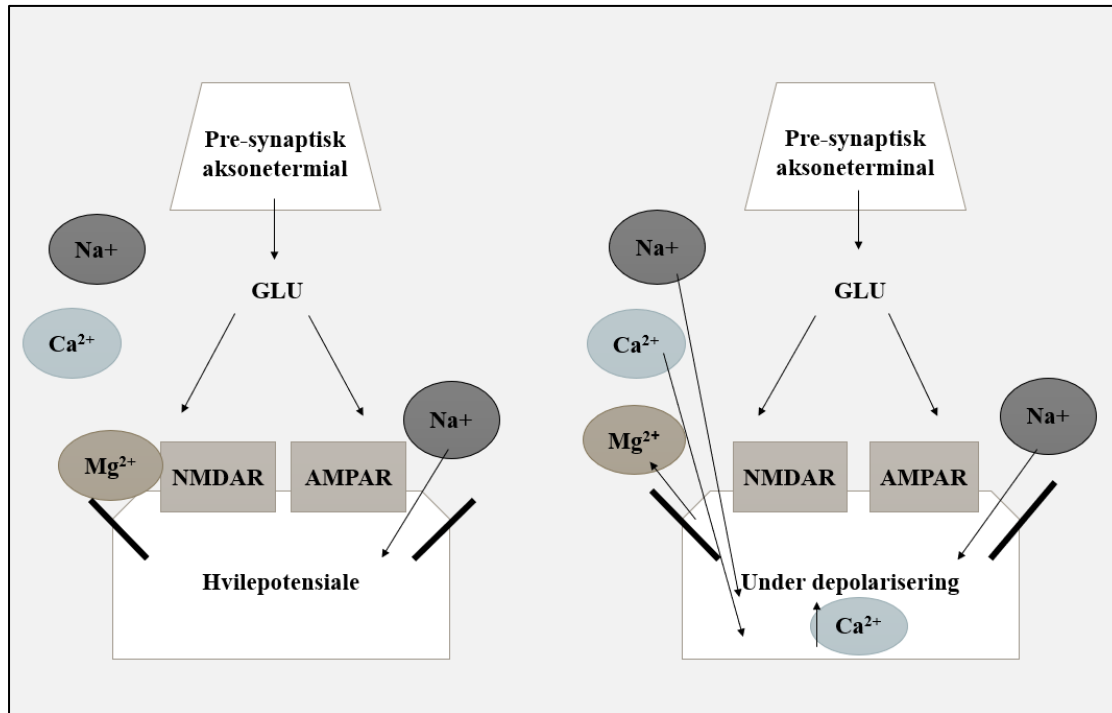
1.3.1 Langtidspotensiering

Læring reflekteres i nevrokjemiske og fysiologiske endringer i sentralnervesystemet. Slike endringer kalles synaptisk plastisitet og nevralt plastisitet. En av mekanismene som antas å være viktig i forklaringen av nevralt plastisitet er langtidspotensiering (LTP) (Clapp, Hamm, Kirk & Teyler, 2012). Når vi lærer noe vil dette reflekteres som varige endringer i synaptisk effektivitet. Imidlertid er nevralt plastisitet svært komplekst, og for å tilstrekkelig forklare fenomenet ser det ut til at flere mekanismer er involvert. LTP anses å være én av flere plastisitetsmekanismer som ligger bak nevralt plastisitet. Basert på dagens kunnskap peker LTP seg ut som den best forståtte og viktigste av disse, og antas følgelig å være en nødvendig, men ikke tilstrekkelig, mekanisme for å forklare læring og hukommelse. Mekanismene bak LTP er relativt godt forstått gjennom dyrestudier. Siden LTP, læring og hukommelse ser ut til å være tett forbundet, har mye av forskningen involvert hippocampus.

Da Lømo og Bliss (1973) først skrev om LTP rapporterte de om høyfrekvent repetitiv elektrisk stimulering av synapser i hippocampus hos kaniner som en metode for å inducere LTP invasivt. Senere fant man også at høyfrekvent repetitiv elektrisk stimulering inducerte LTP i primær visuell korteks hos rotter (Berry et al., 1989).

I de opprinnelige eksperimentene undersøkte man forbindelsen mellom presynaptiske og postsynaptiske nevroner i dentate gyrus (Bliss & Lømo, 1973). Det ble her vist hvordan LTP igangsettes gjennom høyfrekvent elektrisk stimulering av presynaptiske nevroner (figur 1). Mer bestemt ble det vist hvordan stimuleringen leder til et forsterket postsynaptisk potensial (som også vedvarer i tid). Denne endringen initieres ved at α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionsyre-reseptorer (AMPA), og også N-metyl-D-aspartat-reseptorer (NMDAR) åpnes når den presynaptiske cellen utskiller glutamat (GLU). Imidlertid er det slik at natriumioner (Na^+) kun slippes igjennom AMPAR, men ikke NMDAR. Dette skyldes at magnesiumioner (Mg^{2+}) blokkerer NMDAR-kanalen. Det spesielle med NMDAR er at de i tillegg krever en viss depolarisering av cellemembranen før den åpner seg – tilsvarende frigjøringen av en magnesium-blokk. Åpningen av NMDAR leder videre til at både natrium og kalsium (Ca^{2+}) strømmer inn i cellen. Kalsium fungerer i det følgende som en intracellulær «budbringer» som forsterker synapsepotensialet, blant annet gjennom å skape et

økt antall AMPA-reseptorer i den postsynaptiske membranen (Cooke & Bliss, 2006). Det økte nivået av kalsium er også knyttet til langtidseffekter som innebærer aktivering av spesifikke transkripsjonsfaktorer og i sin tur genekspressjon.



Figur 1: Modell for indusering av LTP. Tilpasset fra Malenka & Nicoll (1999).

1.3.2 Fellesfaktorer ved læring og LTP

Hebb postulerte at de nevralt korrelatene til læring og hukommelse måtte inneha bestemte egenskaper lenge før man kjente til LTP som fenomen. Han argumenterte for at styrking og svekking av synaptisk effektivitet kunne antas å være det nevralt grunnlaget for hvordan nye minner dannes (Bliss & Cooke, 2011). Disse postulatene støttes i dag av en stadig voksende evidensbase. Det er flere egenskaper ved LTP som mekanisme som knytter den til læring og hukommelse som fenomener. Vi vil i det følgende gå nærmere inn på tre av disse; input-spesifisitet, assosiativitet og varighet (longevity). Disse tre antas å være tett knyttet til Hebb's teori: Dersom en celle er nær nok til å eksitere en annen celle, og eksiteringen repeteres over tid, vil det skje en metabolsk endring i den ene av cellene, slik at effektiviteten av eksiteringen øker.

LTP er en input-spesifikk prosess. På cellenivå innebærer dette at en enkelt nervebane kan potensieres eller depotensieres uten at nærliggende nervebaner påvirkes. Kortikale nevroner kan motta tusenvis av synaptiske impulser, og en slik egenskap vil derfor kunne gjøre at

kapasiteten til innkoding øker drastisk. Dette kan være knyttet til Hebbs prinsipp om hukommelsesspesifisitet. Hebb forklarer at hvis denne formen for spesifisitet gjenspeiler synaptisk spesifisitet, kan man tenke seg at enheten for informasjonslagring faktisk er en enkelt synapse (Cooke & Bliss, 2006).

Svak aktivitet i en synapse på en dendritt kan forsterkes dersom det er sterk aktivitet i en annen synapse på den samme dendritten. En svak synapse som alene ikke ville kunne inducere LTP kan potensières dersom den aktiveres sammen med andre synapser som inducerer LTP på samme dendritt. Under klassisk betinging knyttes en etablert refleks sammen med en ulært stimulus. Dersom dette repeteres tilstrekkelig antall ganger, vil den ulærte stimulusen utløse en lært reaksjon (betinget respons). Dette er til forveksling likt assosiativ LTP, som foregår ved at en glutamatsynapse som er svakt aktivert kan gjennomgå LTP-induksjon ved at en annen synapse på samme dendritt er aktivert samtidig. Slik tenker man seg at assosiativ LTP er tett knyttet til læring og hukommelse (Hao, Yang & Lei, 2018). LTP er en viktig mekanisme bak minnelagring i hippocampus, og bidrar til assosiativ klassisk betinging i amygdala. Den cellulære hypotesen om fryktbetinging (cued fear conditioning) går ut på at synapser som overfører informasjon om betinget stimuli til nevroner i amygdala forsterkes når den betingede stimulusen kobles sammen med en ubetinget stimulus. På denne måten vil assosiativ LTP kunne være en mekanisme for å lagre minner knyttet til koblingen mellom betinget stimulus og ubetinget stimulus.

Potensialet for varighet er også til stede i LTP. Det er godt kjent at både ting vi har lært og minner kan vedvare over lengre tid, så denne egenskapen er en forutsetning for at LTP skal anses å være en viktig kandidat når en leter etter nevralt korrelater til læring og hukommelse. Mekanismene som ligger til grunn for LTP består av tidlig- og senfaser (Baltaci, Mogulkoc & Baltaci, 2019). Tidligfasen er et resultat av kovalente modifikasjoner av synaptiske proteiner. Dette opprettholder LTP i kun få timer. Senfasen er et resultat av nysyntese av mRNA og proteiner. En forutsetning for senfasen er genekspressjon, som innebærer kopiering av et gen fra DNA til RNA (transkripsjon), og overføring fra RNA til protein (translasjon). Senfasen kan vare flere dager. Senfasen av LTP er forbundet med økt størrelse på den postsynaptiske fortetningen (postsynaptic density). Hvor lenge effekten vedvarer har imidlertid vært noe omdiskutert. Varigheten ser ut til å avhenge av hvilken synapse det er snakk om (Richards & Frankland, 2017). En studie undersøkte dentate gyrus hos rotter, og fant at effekten kunne vare fra måneder og helt opp til et år (Abraham, Logan, Greenwood & Dragunow, 2002).

Korttidsaspektet ved LTP, som ofte defineres som den første timen etter induksjon, vil være mest relevant for oppgavens problemstilling. Vi vil derfor begrense oss til denne.

1.4 Non-invasive metoder

1.4.1 ERP – hendelsesrelaterte potensialer

Elektroencefalografi (EEG) er en metode som ved bruk av elektroder måler elektrisk aktivitet i hjernen. EEG reflekterer summen av forsterkede elektriske signaler, hovedsakelig generert av postsynaptiske potensialer fra populasjoner av pyramideceller i korteks (Cohen, 2017; Teplan, 2002). Det er en rekke fordeler ved bruk EEG. Høy temporal presisjon og direkte mål av grupper av nevroner er de mest fremtredende. EEG i sin opprinnelige form er et grovkornet mål på hjerneaktivitet. Den elektriske aktiviteten som måles består av signaler fra flere hundre parallelle nevrone prosesser i hjernen og vil følgelig bestå av både signaler av interesse, men også av tilfeldig «støy» (Luck, 2005). EEG uttrykkes i relativ spenning; EEG-signaler er differansen mellom signaler som måles i ulike elektroder og signalene fra en på forhånd bestemt referanseelektrode. Diskrepansen mellom informasjon fra store nevronpopulasjoner og detaljert undersøkelse av de prosesser nevroner henger sammen med, er en av ulempene ved bruk av EEG (Luck, 2005; Cohen, 2017). Imidlertid har tiår med EEG-forskning vist at EEG-målet inneholder informasjon fra nevrone responser assosiert med spesifikke sensoriske, kognitive, emosjonelle og motoriske hendelser (Kappenman & Luck, 2012; Cohen, 2017). Denne innbakte informasjonen kan fanges opp og hentes ut av det overordnede EEG-målet med en spesialisert EEG-metode kalt hendelsesrelaterte potensialer (event-related potentials; ERP).

ERP muliggjør låsing av elektrofysiologiske endringer i tid, til spesifikke hendelser (for eksempel en sensorisk stimulus). Dette gjøres ved at flere EEG-epoker knyttet til en spesifikk stimulus blir kombinert slik at et gjennomsnittlig mål dannes (Kappenman & Luck, 2012). ERP-signaler uttrykkes ofte i form av en serie av bølger sammensatt av flere toppe og bunnpunkter. Toppene/bunnene (peaks) kan forstås som relativt robuste og lokale positive eller negative maksimum i den observerte ERP-bølgeformen. Den stabile relasjonen i tid til spesifikke hendelser gjør at de fleste ERP-studier i dag er designet for å isolere og måle modulering av ERP-komponenter (Woodman, 2010). ERP-komponenter kan forstås som graden av amplityderespons i ERP-bølgeformen, knyttet til spesifikke stimuli, og beskrivelse av tiden fra stimulus blir presentert til maks amplitude (latenstid) (Luck, 2005). ERP-

komponenter ansees som selvstendige bestanddeler som sammen utgjør den mer komplekse ERP-bølgen (Woodman, 2010). Videre kan de tolkes som signaler nærmere den faktiske nevralt aktiviteten tilhørende mer spesifikk prosessering av stimuli. Teknikken tillater dermed utforskning av nevrofysiologiske aspekter som kan ligge bak menneskers atferd og kognitive, motoriske og emosjonelle prosesser (Kappenman & Luck, 2012). ERP-komponentenes amplitude er sentral i ERP-forskning. Dette baserer seg på funn fra en rekke studier som har knyttet variasjon i ERP-komponenter til samme type nevralt prosesser i hjernen. Dette til tross for at det er både vanskelig og tidkrevende å skille og identifisere underliggende ERP-komponenter fra selve ERP-bølgen (Luck, 2005; Kappenman & Luck, 2012).

1.4.2 VEP – visuelle hendelsesrelaterte potensialer

VEP (visuelt igangsatte hendelsesrelaterte potensialer) er en ERP-bølge spesifikt relatert til det visuelle system. Det finnes flere VEP-komponenter, men tre er relativt mer fremtredende. Disse er C1, P1 og N1, som alle er tidlige VEP-komponenter (Pratt, 2012). Rekkefølgen på VEP-komponentene tenkes å følge den nevralt prosesseringen av stimuli. De tidlige VEP-komponentene antas å ha sammenheng med tidlige sensoriske prosesser, mens de etterfølgende knyttes til mer komplekse kognitive prosesser, slik som stimulusevaluering og beslutningstaking (Luck, Woodman & Vogel, 2000).

C1 beskrives som den første vesentlige VEP-komponenten som studeres. I motsetning til mange andre komponenter er den ikke navngitt med en «P» eller «N». Dette skyldes at dens polaritet kan variere, avhengig av hvor i synsfeltet stimuli befinner seg (Luck, 2005). C1 ser ut til å genereres i primær visuell korteks (V1), som hos mennesker ligger i fissura calcarina (Clark, Fan & Hillyard, 1995; Jeffreys & Axford, 1972 referert i Luck, 2005). C1 opptrer typisk ved 40-60 millisekunder etter stimulus, og når sitt største potensial ved 80-100 millisekunder post-stimulering. C1 er sensitiv for parametere ved stimuli, som kontrast og spatial frekvens (Luck, 2005), og ser ut til å være den eneste VEP-komponenten som ikke i særlig grad påvirkes av oppmerksomhet (Pratt, 2012).

C1 følges av P1 som typisk igangsettes rundt 60-90 millisekunder post-stimulering og som toppe rundt 100-130 millisekunder etter at stimuli er presentert (Luck, 2005). Forskning indikerer at tidligere deler av P1 genereres i dorsale ekstrastriale korteks i midtre oksipitale gyrus, mens senere deler av P1 genereres mer ventralt i fusiform gyrus. Det er rimelig å anta

at flere distinkte visuelle områder i hjernen bidrar til aktivering av komponentene C1 og P1, og at disse overlapper med de andre områdene. På lik linje med C1 er P1 sensitiv for endringer i parametere ved stimuli (Luck, 2005), men er også sensitiv til retningen av spatial oppmerksomhet (Hillyard, Vogel & Luck, 1998) og til aktivering (arousal) (Vogel & Luck, 2000). Andre mer avanserte top-down prosesser ser ikke ut til å påvirke P1.

N1 er VEP-komponenten som følger P1. Det ser ut til at N1 når toppunktet (peak) når selektiv oppmerksomhet igangsettes (Luck et al., 2000). Det er foreslått at N1 kan representere en sensorisk kontroll og diskrimineringsmekanisme for oppmerksomhet (Vogel & Luck, 2000).

1.5 Stimuluselektiv responsmodulering og LTP

1.5.1 Litteraturgjennomgang av SRM: LTP-liknende plastisitet

Teyler og kolleger (2005) baserte seg på kunnskap om at nevralt systemer i neokorteks er tilgjengelig for non-invasive undersøkelser av plastisitet, og undersøkte hvorvidt LTP i synapser i neokorteks kunne bli observert som endringer i VEP. Forskningsgruppen brukte høyfrekvent sjakkmonsterstimulering for å undersøke om det var mulig å indusere en vedvarende amplitudeøkning i VEP-komponenter hos friske personer. Det ble også inkludert en kontrollbetingelse der deltakerne ikke ble utsatt for den høyfrekvente stimuleringen. Studien fant stabile amplitudeøkninger i N1 kun i betingelsen med høyfrekvent sjakkmonsterstimulering. Mer inngående viste de en endring av N1b, en sen sub-komponent av N1. N1b blir i en annen artikkel beskrevet som en gjennomsnittsamplitude basert på første negative bunnpunkt og punktet halvveis på bølgen til neste positive toppunkt etter P1 (Spriggs, Cadwallader, Hamm, Tippett & Kirk, 2017).

Funnet av denne endringen kan forstås som et av de første eksemplene på stimuluselektiv responsmodulering (SRM). Teyler og kolleger (2005) diskuterer hvorvidt endringen av VEP-komponenten (SRM-effekten) kunne være forårsaket av mekanismer svært like som mekanismene som står bak LTP i mennesker, og argumenterte for at dette måtte undersøkes i fremtidige studier. Clapp og kolleger (2005) benyttet et eksperimentelt design som var tilnærmet likt det ovennevnte paradigmet, men undersøkte plastisitetsprosesser ved bruk av funksjonell magnetisk resonansavbildning (fMRI). De fant økt oksygenering (BOLD) i

visuell korteks ved presentasjon av høyfrekvent stimulering med visuelle stimuli. Dette indikerer økning i nevralt metabolisme som følge av stimuleringen.

Senere har andre studier benyttet VEP for å inducere LTP-liknende effekter. En studie (Normann et al., 2007) undersøkte om det var ulikheter i SRM-effekten hos personer med og uten alvorlig depresjon. Studien var designet for å etterlikne prosedyrer som igangsetter LTP i den menneskelige hjerne, med hensikt å undersøke SRM-effektens likheter med LTP. De viste at VEP-komponentene P1 og N1 ble modulert etter forlenget stimulering og endringen så ut til å kunne vare i 20 minutter (og lengre). Dette styrker belegget for Teyler og kollegers (2005) funn, men med et annet stimuleringsparadigme. Også her var det N1 komponenten som viste sterkest modulerings-effekt. Normann og kolleger argumenterer for at SRM-effekten deler flere likheter med LTP slik det undersøkes invasivt. De fant at vedvarende perioder med stimulering ble etterfulgt av endringer i nevralt effektivitet, målt som amplitudeøkninger i ERP. I tillegg viste de at frekvensen på stimuli var avgjørende for å fremkalle VEP-modulering, og at den ulike endringen i underliggende VEP-komponenter tyder på selektivitet. Plastisitet studert non-invasivt ser derfor ut til å dele flere likheter med plastisitet studert invasivt. De argumenterer med dette for at deres funn av erfaringsavhengig plastisitet kan representere LTP.

Normann og kolleger rapporterte funn om vedvarende endringer i de tidlige komponentene av VEP hos friske kontroller. De undersøkte også hvordan modulerings-effektene hos friske kontroller differensierte fra modulerings-effektene i pasientgruppen. Dette indikerer at forlenget visuell stimulering gir mindre grad av plastiske endringer i gruppen med alvorlig depresjon sammenliknet med friske kontroller. Også andre har sett nærmere på SRM-fenomenet ved å undersøke forskjeller mellom friske kontroller og personer med psykiatriske diagnoser. Çavuş og kolleger (2012) fant forskjeller i SRM-effekten mellom friske kontroller og pasienter med en schizofreni. Elvsåshagen og kolleger (2012) studerte pasienter med bipolar lidelse II, og fant også de forstyrrelser i VEP-modulering sammenliknet med kontrollgruppen. Den samme gruppen fant i en oppfølgingsstudie på nytt forstyrrelser i SRM-effekt hos pasientene med bipolar lidelse type II (Zak et al., 2018). Gruppen fant videre at forstyrrelser var til stede hos pasienter i stemningsnøytrale (euthyme) faser og at endring i P1 og et sammensatt mål av P1 og N1 (toppunkt til toppunkt) så ut til å forverres ved depressive episoder. Samlet er de presenterte funnene på linje med modeller som anser plastisitet som å spille en rolle i patofysiologien ved de ovennevnte diagnosene. En slik forståelse av rollen

plastisitet har i en rekke psykiatriske lidelser gjør at funnene om forskjell i modulerings effekter mellom pasienter og kontroller øker belegget for at SRM-fenomenet representerer erfaringsavhengig plastisitet.

For å bedre forstå den mulige sammenhengen mellom den ovennevnte SRM-effekten og LTP har et fåtall studier tatt for seg potensielle aldersforskjeller i modulering av VEP-komponenter. Spriggs og kolleger (2017) fant en økning av N1b hos unge deltakere (18-35 år) etter visuell stimulering med stripemønstre (sine gratings), mens eldre deltakere (68-91 år) ikke viste samme endring. De trekker paralleller til dyrestudier som viser liknende aldersrelatert nedgang i igangsettelse og opprettholdelse av LTP, og funnene kan derfor styrke evidensen for forståelsen av SRM-effekten som et mulig uttrykk for LTP. Også Abuleil, McCulloch og Thompson (2019) fant effekt av høy alder (60-80 år) på modulering av VEP etter visuell stimulering. De så, i kontrast til den ovennevnte hovedbasen av SRM-studier, en amplitydereduksjon kun hos de yngre (18-40 år) deltakerne i sin studie. Effekten av alder på SRM er derimot ikke entydig. Porto og kolleger (2015) fant at eldre deltakere med god kognitiv funksjon viser modulering gjennom styrking av VEP etter sensorisk stimulering.

På linje med funnene nevnt over, knytter også studier som undersøker gnagere SRM-fenomenet til LTP-liknende plastisitet. Frenkel og kolleger (2006) målte endringer i VEP-amplitude invasivt i lamina IV i visuell korteks hos mus og fant vedvarende endring i VEP-respons etter visuell stimulering. De viste i den samme studien hvordan farmakologisk hemming av NMDAR og AMPAR forstyrrer styrking av VEP-responsen, og lanserte med dette LTP som en mulig bakenforliggende mekanisme for SRM-fenomenet (i artikkelen kalt SRP). Cooke og Bear (2010) undersøkte et liknende plastisitetsfenomen i visuell korteks hos mus. På samme måte fant de en økning i VEP-amplitude når mønstre av lysstriper ble presentert gjentatte ganger. For å undersøke sammenhengen mellom SRM og LTP ytterligere ble så LTP utløst gjennom direkte invasiv høyfrekvent elektrisk stimulering av corpus geniculatum laterale i en av hemisfærene, mens den andre hemisfæren fungerte som kontroll. Undersøkelsene viste at elektrisk igangsatt LTP hemmet senere SRM-responser og at tidligere sensorisk utløst SRM på samme måte forstyrret endringer i VEP-amplitude skapt av elektrisk igangsatt LTP. Denne kombinasjonen synes å vise at det er de samme mekanismene som ligger til grunn for SRM og direkte elektrisk induert LTP (Cooke & Bear, 2010, 2014). Plastisitetsprosessene som undersøkes av Cooke og Bear (2010) har flere likhetstrekk med

LTP. For eksempel ser NMDAR, på lik linje med tidligere studier, ut til å være viktig for at SRM-effekten igangsettes. Dette fordi den studerte SRM-effekten blokkeres av selektive NMDAR-antagonister. SRM-effekten deler også likhetstrekk med LTP i form av varighet, input-spesifisitet og assosiativitet (Cooke & Bear 2014).

1.5.2 SRM-effekten: LTP-liknende plastisitet, VPL og hukommelse

Bliss og Lømo (1973) hypotetiserte at LTP som fenomen er nært knyttet til hukommelse og læring. Som vist indikerer en stadig økende evidensbase at SRM er et mål på LTP-liknende nevroplastisitet (for eksempel Teyler et al., 2005; Normann et al., 2007). Dette har i større grad muliggjort undersøkelser av sammenhengen mellom LTP-liknende plastisitet og ulike former for hukommelse hos mennesker, både deklarativ og non-deklarativ. Funn fra en av de alle første undersøkelser av slike sammenhenger ble lagt frem i en hovedoppgave ved Psykologisk institutt, Universitetet i Oslo, i 2012 (Waage, 2012). Oppgaven presenterer på linje med Elvsåshagen og kolleger (2012) forskjeller i SRM-effekt mellom friske kontrollere og personer med bipolar lidelse II. Videre undersøker oppgaven også korrelasjoner mellom endring i SRM og prestasjon på en visuell hukommelsestest (Brief Visuospatial Memory Test – Revised, BVMT-R). Det blir fremlagt korrelasjon mellom amplitudeendring i P1-N1 (toppunkt til toppunkt), evne til visuell innlæring og evne til å gjenkalle figurer for pasientgruppen. For kontrollgruppen rapporteres korrelasjon mellom antall riktige ved utsatt gjenkalling og VEP-komponenten P1. Spriggs og kolleger (2019) er også blant dem som har undersøkt sammenhengen mellom LTP-liknende plastisitet og hukommelse av figurer. Dette ble gjort ved å kartlegge visuelt igangsatte endringer i VEP, for så å sammenlikne med to deltester av Wechsler-Memory Scale 3 (WMS-III). Forskningsgruppen oppgir også de å ha funnet reliable sammenhenger mellom endring i VEP ved høyfrekvent sensorisk stimulering og mål på visuell hukommelse. Det ser dermed ut til at LTP-liknende plastisitet målt i visuell korteks kan opptre som korrelat for prestasjon på oppgaver for visuell hukommelse.

Aberg og Herzog (2012) er blant dem som argumenterer for at det nevralt substratet bak VPL er LTP, og at modeller for VPL følgelig kan dra fordel av å innlemme LTP-liknende mekanismer. Argumentasjonen er mangefasettert. Det er vist at VPL må nå en terskelverdi for at slik læring skal forekomme. Det er altså nødvendig med et visst antall forsøk for å bedre prestasjon på visuelle oppgaver. På samme måte avhenger LTP av et terskelnivå av stimulering for å igangsettes. I artikkelen foreslås det også at trekkspesifisitet i perseptuell læring reflekterer spesifisitet slik det fremstår i LTP. Videre poengterer forfatterne hvordan

VPL forstyrres hvis stimuli en presenteres for utsettes for minimale endringer, såkalt «roving» (endring i avstand mellom linjer en blir vist tilfeldig). Artikkelforfatterne påpeker med dette enda et likhetstrekk med LTP, som forstyrres ved kvalitative endringer av observerte stimuli, som igjen krever endring i synaptisk aktivitet. De påpeker også at det er en transitiv relasjon (om relasjonen består mellom a og b og mellom b og c, så består den også mellom a og c) mellom nevrane mekanismer som ligger til grunn for VPL og LTP.

Til tross for en rekke likhetstrekk er det vanskelig å knytte perseptuell læring direkte til synaptisk plastisitet, og sammenhengen mellom de to er ikke fullt ut forstått. Denne usikkerheten kan tilskrives mangel på non-invasive metoder, og foreløpig er evidensbasen fra non-invasive studier av sammenhengen mellom SRM-plastisitet og perseptuell læring svak. Frenkel og kolleger (2006) ser det som sannsynlig at endringer i SRM hos mus kan avsløre de nevrane mekanismene bak perseptuell læring. Cooke og Bear (2010, 2014) argumenterer tilsvarende for at endringer i SRM hos mus har flere likhetstrekk med perseptuell læring. De hevder at dette kan representere en underliggende nevrane mekanisme. Argumentasjonen for at LTP er en bakenforliggende mekanisme til VPL kan ytterligere styrkes av funn fra andre invasive dyrestudier. LTP er i en slik studie pekt ut til å ligge bak VPL i rotter (Sale et al., 2011). Setter man disse funnene i forbindelse med funn knyttet til sammenhengen mellom SRM og LTP, kan dette bidra til å styrke belegget for at LTP fungerer som en viktig mekanisme bak perseptuell læring. En svakhet ved ovennevnte argumentasjon er at svært få studier har sett på slike sammenhenger i mennesker. Bao og kolleger (2010) er blant de få som har undersøkt sammenhenger mellom SRM-plastisitet og perseptuell læring i mennesker. De argumenterer for at VPL kan indusere plastisitet i tidlig visuell korteks gjennom å vise at denne formen for sensorisk læring leder til endring i C1. Dette tyder på en sammenheng mellom økt VEP-potensiering i lokale reseptive felt og perseptuell læring. Samtidig viser dette en mulig plastisitet som er svært tidlig i den visuelle prosesseringen.

Andre studier har undersøkt sammenhengen mellom høyfrekvent stimulering slik det er brukt i ERP-studier av LTP-liknende plastisitet, og prestasjon på visuelle diskrimineringsoppgaver og oppdagelse av endring (Beste et al., 2011; Marzoll, Saygi & Dinse, 2018). Beste og kolleger (2011) testet hvorvidt deltakere ble bedre til å oppdage endringer i luminans før og etter høyfrekvent stimulering med sensoriske stimuli. Det kommer frem av studien hvordan prestasjon bedret seg hos deltakerne etter den sensoriske stimuleringen. De viste at kontrollgruppen, som ble presentert for annerledes høyfrekvent sensorisk stimulering

(orientation stimulation), presterte svakere på oppdagelse av luminans. Marzoll, Saygi og Dinse (2018) argumenterer for at høyfrekvent visuell stimulering påvirker prestasjonen på visuelle diskrimineringsoppgaver. En annen studie fant at evnen til å gjenkjenne ansikter ble kortvarig bedret etter LTP-liknende visuell stimulering (Pegado, Vankrunkelsven, Boets & De Beeck, 2016). Funn av slike atferdsendringer, drevet av høyfrekvent stimulering slik det er brukt i studier av SRM-effekten, gir ytterligere støtte til at LTP-liknende plastisitet kan være en viktig mekanisme bak VPL.

1.6 Denne studien: Mål og hypoteser

Oppsummert indikerer litteraturgjennomgangen at sensorisk stimulering kan føre til endring i perseptuell læring, og at det kan være en sammenheng mellom modulering av ERP/VEP (SRM), visuell hukommelse og VPL. Dette kan igjen tas til inntekt for at LTP-liknende mekanismer, slik de er etablert i ovennevnte studier av SRM-plastisitet, spiller en rolle i VPL og hukommelse. Forstått slik kan funnene representere en mulig kobling mellom LTP-liknende prosesser, VPL og hukommelse hos mennesker. Dette åpner muligheten for at funksjonelle endringer kan skje som resultat av høyfrekvent sensorisk stimulering (Sanders et al., 2018).

Det er usikkerhet knyttet til ovennevnte funn. Studiene er få, baserer seg på små utvalg og benytter seg av ulike metodiske paradigmer. Samlet indikerer dette at det er nødvendig med mer forskning hva gjelder plastisitetsliknende prosesser og sammenhengen mellom perseptuell læring og hukommelse hos mennesker. Som nevnt innledningsvis er denne studien blant de første til å undersøke sammenhenger mellom plastisitetsprosesser målt non-invasivt (SRM), lavereordens perseptuell læring og høyereordens innlæring/hukommelse hos mennesker. Gjennom å undersøke slike sammenhenger vil denne studien potensielt bidra til økt forståelse av bakenforliggende plastisitetsmekanismer i VPL og visuell hukommelse.

Målet med studien er mangefasettert. Hensikten med studien er å replikere tidligere studier som viser at modulering av VEP gjenspeiler et reliabelt mål på nevralt plastisitet hos mennesker. På samme tid har studien som mål å generere forståelse om hvordan perseptuelle erfaringsavhengige endringer og visuell hukommelse henger sammen med plastiske prosesser i hjernen. Særlig vil det kunne være viktig å bidra til økt kunnskap om mulige forbindelser

mellom endring i SRM-effekt og perseptuell læring, da dette er et felt man per i dag har lite kunnskap om.

Studien har flere hypoteser. Vi forventet signifikant modulering av VEP-komponenter tilsvarende tidligere funn, og slik replikere tidligere forskning. Designet i VPL-paradigmet er nytt og eksplorerende. I tråd med litteraturen forventet vi at den antatte sammenhengen mellom LTP og VPL vil fremtre som korrelasjoner mellom endring i VEP-komponenter (SRM) og atferdsbaserte mål på VPL. Videre ventet vi at sammenhengen mellom hukommelse og LTP vil uttrykkes som korrelasjoner mellom SRM og visuell hukommelse av figurer.

2.0 Metode

2.1 Deltakere

Deltakergruppen bestod av 42 friske personer (22 kvinner, gjennomsnittsalder 24 år, SD = 4.08), som deltok i studien på bakgrunn av informert samtykke. Deltakerne ble screenet for rusbruk siste seks måneder, nevrologiske skader og sykdommer, psykiatrisk sykehistorie (primært diagnoser som påvirket funksjonsnivået de siste seks måneder) og bruk av medikamenter (inkludert kontraseptiver). Alle deltakerne hadde normalt eller korrigert-til-normalt syn. Eksklusjonskriterier var omfattende rusbruk (ekskludert alkohol; definert som bruk av rusmidler mer enn åtte ganger de siste seks måneder), nevrologiske skader og sykdommer, alvorlige psykiske lidelser, samt medikamenter som påvirker sentralnervesystemet. På bakgrunn av lav datakvalitet i opptaket av EEG, ble to deltakere ekskludert fra videre VEP-analyser. Ytterligere to deltakere ble ekskludert fra analyser av VPL, da de gjennomsnittlige terskelverdiene (et tallfestet uttrykk for deltakernes gjennomsnittlige evne til å skille sjakkbrettmønstre fra støy) ble definert som statistiske uteliggere. Ingen deltakere ble ekskludert fra deskriptive analyser av Aggie Figures Learning test (AFLT). Samlet ble derfor fire deltakere utelatt fra de sammenliknende analysene. For å kontrollere for den mulige effekten av EEG/ERP-paradigmet på VPL-paradigmet, ble 10 av de 40 deltakerne retestet med det samme VPL-paradigmet etter seks måneder. Musikk erstattet VEP-intervallene i paradigmet. Deltakerne var studenter ved Psykologisk institutt ved Universitetet i Oslo og familie/bekjente. Prosjektet er godkjent av intern etisk komité ved Psykologisk institutt i Oslo.

Tabell 1. Demografi.

	Totalt	SRM	AFLT	VPL	Sammenlikning
n =	42	40*	42	40*	38*
Gjennomsnitt alder (SD)	24(4.08)	23(3.99)	24(4.08)	24(4.08)	24(4.14)
Kvinner/Menn	22/20	22/18	22/20	21/19	20/18
Gjennomsnitt år med fullført høyere utdanning	2.42	2.45	2.42	2.42	2.44

**Grunnet varierende datakvalitet i opptaket av VEP ble to deltakere ekskludert fra videre analyser. Ytterligere to deltakere ble ekskludert fra analyser av visuell perseptuell læring, da de gjennomsnittlige terskelverdiene var statistiske uteliggere. Samlet ble derfor fire deltakere utelatt fra de sammenliknende analysene.*

2.2 Prosedyre

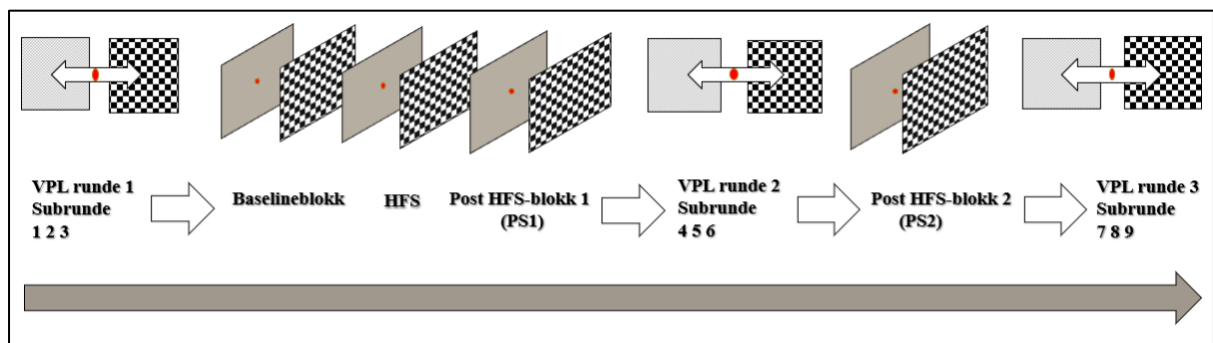
2.2.1 Visuell perseptuell læring

VPL-paradigmet er et eksplorerende design. Oppgaven er knyttet til visuell diskriminering av stimuli. Paradigmet er bygget opp etter et «trappetrinn»-prinsipp. Dette innebærer at graden av maskering endret seg basert på deltakerens prestasjon. Dersom deltakeren trykket feil ble oppgaven enklere, og dersom deltakeren trykket riktig økte vanskelighetsgraden. Med haken hvilende på en hakestøtte, plassert 57 cm fra skjermen, ble deltakerne bedt om å fokusere på et fikseringspunkt (rød prikk) midt på skjermen. Deretter ble to stimuli presentert simultant på hver side av fikseringspunktet i form av et sjakkbrettmønster med gradert maskering og støy (se figur 2). Deltakerne ble bedt om å diskriminere mellom stimuli ved å trykke piltast høyre eller venstre. Valget av piltast indikerte hvilken side deltakeren oppfattet at sjakkbrettmønsteret befant seg. En VPL-runde bestod av totalt 120 diskrimineringsoppgaver. Diskrimineringsoppgavene ble fordelt likt på tre subrunder, med kort pause imellom. Paradigmet ble i sin helhet presentert med tre runder (ni subrunder totalt). Dette ble gjort før VEP-baseline, samt før og etter høyfrekvent VEP-stimulering (se figur 2).

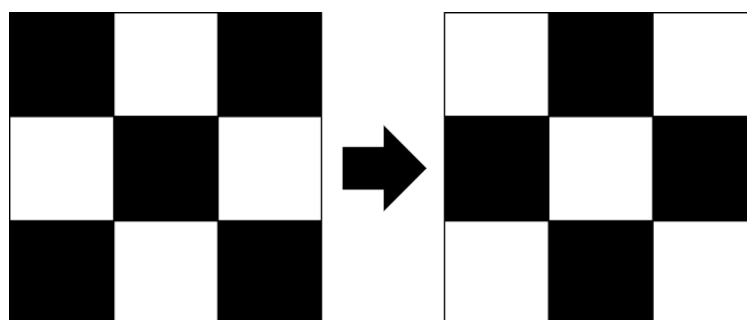
2.2.2 Modulering av visuelle hendelsesrelaterte potensialer (VEP)

VEP-paradigmet bestod av et visuelt stimulusselektivt responsmoduleringsparadigme. Paradigmet var bygget opp av en baseline VEP-registreringsblokk med sjakkbrettmønster, før en to minutters høyfrekvent stimuleringsblokk (HFS, 8.8 Hz) med samme sjakkbrettmønster. Etter moduleringsblokken fulgte to post-stimuleringsblokker (PS1, PS2) med samme stimuli som baseline. Både baseline og post-stimuleringsblokkene bestod av to registreringsrunder, med 40 reverserende sjakkbrettmønstre (se figur 3). Disse registreringene foregikk på ulike tidspunkter etter HFS. PS1 fulgte direkte etter HFS, mens PS2 fulgte etter runde to med VPL.

Paradigmet ble gjennomført i en enkelt sekvens (se figur 2). I hver registreringsrunde var det fem responssignaler (targets) og 35 trials. Hver stimulus (reversering av sjakkbrettmønsteret) ble presentert med en SOA (stimulus onset asynchrony) tilfeldig valgt mellom 500-1500 millisekunder for hver reversering (gjennomsnittlig 1 Hz reverseringsrate). SOA er definert som tiden mellom begynnelsen av en stimulus til begynnelsen av neste. Deltakerne ble instruert til å holde blikket festet til et rødt fikseringspunkt i midten av skjermen, og til å respondere med et tastetrykk (piltast ned) når punktet skiftet farge fra rød til grønn (responssignal). De fem signalene (targets) ble pseudo-randomisert spredt mellom trials i hver av baseline og post-HFS-blokkene. Signalene ble vist på skjermen for å kontrollere at deltakerne holdt fokus på fikseringspunktet. I den 120 sekunder lange HFS-blokken ble prestasjonsfrekvensen låst til ~8.55 Hz (tilpasset for å passe skjermens oppdateringsfrekvens på 60 Hz), som tilsvarer en SOA på omkring ~0.143 sekunder ($8.55 \div 60$). Under hele eksperimentet var deltakerne plassert 57 cm unna LCD-skjermen hvor visuelle stimuli ble presentert. Alle visuelle stimuli ble vist i fullskjerm. Paradigmet som ble benyttet er programmert og kjørt ved bruk av Psychtoolbox-3 (Kleiner et al., 2007) i MATLAB (versjon 2015a; MathWorks, Natick, Massachusetts).



Figur 2: Oversikt over gangen i ERP delen av eksperimentet, hvor også VPL-paradigmet gjøres.



Figur 3: Fremstilling som viser reversering av sjakkbrettmønster slik det forekommer i VEP-paradigmet.

2.2.3 Visuell læring/hukommelse

Aggie Figures Learning Test (AFLT) (Majdan, Sziklas & Jones-Gotman, 1996) er en nevropsykologisk test utviklet for å måle visuell innlæring og hukommelse. AFLT består av tre sett med abstrakte figurer – et hovedinnlæringssett, et interferenssett og et sett for gjenkjenning – og er en visuell analog til den verbale *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT). Testen måler visuell innlæring og hukommelse i løpet av fem innlæringsforsøk; interferenssensitivitet, samt effekten av utsatt gjenkalling på tidligere innlært materiale. Deltakerne fikk først innlært og testet hovedinnlæringssettet fem ganger, så fulgte interferenssettet og umiddelbar gjenkjenning. Dette ble gjennomført før VPL og VEP. Deltakerne ble så testet for utsatt gjenkjenning og gjenkalling rett etter siste runde med VPL. Intervallet mellom første testrunde og gjenkjenningsoppgaven oversteg ikke to timer for noen av deltakerne.

2.3 EEG/ERP- data

2.3.1 Opptak av EEG/ERP - data

EEG-signalene ble tatt opp med et 64-kanals BioSemi ActiveTwo-system (BioSemi B.V., Amsterdam), ved bruk av Ag-AgCl-elektroder. Elektrodeplasseringen fulgte den internasjonale 10-20-standarden, med fire eksterne elektroder plassert rundt øynene; under og over høyre øye, og direkte lateralt til både høyre og venstre øye (LO1, LO2, IO2, SO2, henholdsvis). To elektroder ble plassert på øreflippene (A1, A2). BioSemi-systemet gjør opptak basert på et nullreferanseprinsipp, som gjør det nødvendig med re-referering av EEG-signalene i etterkant, for preprosessering og analyse. Rådata ble tatt opp med opptaksfrekvens (sample rate) på 1024 Hz. EEG-data ble tatt opp i en sesjon, med pause i opptak under VPL-paradigmet.

2.3.2 Prosessering av EEG/ERP-data

All bearbeiding av EEG-data ble gjennomført innenfor EEGLAB-rammeverket (Delorme & Makeig, 2004) på MATLAB-plattformen (versjon 2017b). Rådata fra EEG-opptak ble importert til EEGLAB for preprosessering. Etter innlastingen ble signalene re-referert til gjennomsnittet av alle signalene. Dette gjøres fordi BioSemi ikke inkluderer det opprinnelige referansesignalet i datafilen. Deretter ble kun EEG-signalene (64 kanaler) valgt ut for videre bearbeiding. Signalene ble så re-referert på nytt, ved hjelp av en iterativ prosedyre for å

ekstrahere et moderat robust gjennomsnitt. Prosedyren fjerner de mest støyende signalene fra gjennomsnittet som utgjør referansesignalet. Signalene fjernes ett av gangen basert på deres amplitydestandardavvik for hele opptaket. Terskelen var satt til 25 μV . I neste steg ble alle relevante hendelser i opptaket identifisert og navngitt med tekststrenger. Signalene ble så filtrert med et bånd-filter (band-pass) med en nedre grense på 1 Hz og en øvre grense på 40 Hz. Filterdesignet fulgte EEGLABs standardinnstillinger (pop_eegfiltnew). Deretter ble signaler med mye støy identifisert ved vurdering av korrelasjonen mellom hvert signal og dets rekonstruksjon basert på spatiale omkringliggende signaler. Signaler der korrelasjonen falt under terskelen på 0.75, ble fjernet og rekonstruert (interpolert). Videre ble det gjort en uavhengig komponentanalyse (independent component analysis; ICA) (Delorme et al., 2012). EEGLAB-implementeringen av «Second Order Blind Identification»-algoritmen (SOBI) (Belouchrani, Abed-Meraim & Cardoso, 1993) ble brukt for dekomponeringen. De resulterende uavhengige komponentene ble så kategorisert ved hjelp av ICLabel-verktøyet (Pion-Tonachini, Kreutz-Delgado & Makeig, 2019). Komponenter som ble kategorisert som aktivitet fra øyne (blunk og horisontale/vertikale bevegelser) med mer enn 80% sikkerhet, ble fjernet fra signalene. EEG-signalene ble etter dette delt opp i epoker rundt relevante markører (stimulusfremvisning). Hver epoke bestod av perioden 100 ms før markør («baseline»), til 400 ms etter markør (ERP). Deretter ble alle epoker med absolutte amplitydeverdier over 50 μV (pop_eegthresh), samt epoker med usannsynlig aktivitet (pop_jointprob), i signalene O1, Oz, O2 og POz, fjernet. Til slutt ble ERP-kvalitet vurdert manuelt gjennom inspeksjon av enkeltepoke- og gjennomsnittsepokeplott for et gjennomsnitt av signalene O1, Oz og O2. Datasett med svært lav kvalitet ble fjernet.

2.3.3 ERP-mål

ERP-komponentene C1, P1 og N1 ble identifisert manuelt i hvert datasett. Amplitydeverdier for hver komponent ble målt etter baselinekorrigering av ERP. Baselineperioden ble definert som 100 ms pre-stimulus til stimulusfremvisning (-100 ms til 0 ms, relativt til stimulusfremvisning). Baselineblokken og post-stimuleringsblokkene (PS1, PS2) utgjør alle sammenslåtte mål bestående av to runder med VEP-registrering.

2.4 Statistiske analyser

Statistiske analyser ble gjennomført i IBM SPSS for Windows (versjon 26.0, IBM; Armonk, New York). Det ble brukt parametriske tester, og en to-halet p-verdi på $<.05$ ble vurdert som signifikant. For å undersøke endringer i amplitude (μV) fra baseline til målingene ved post-stimuleringsblokk 1 og 2 (PS1 og PS2) for VEP-komponentene av interesse (C1, P1 og N1), ble det gjort repetert ANOVA (repeated measures ANOVA). Endring fra blokk til blokk var faktor. For å undersøke endringene fra blokk til blokk mer spesifikt, ble det gjennomført post-hoc parvise sammenlikninger med t-tester for avhengige utvalg (paired samples) mellom baseline og PS1, mellom baseline og PS2 og mellom PS1 og PS2. Endringene mellom baseline og PS1, samt mellom baseline og PS2 gjennomgikk så poweranalyser ved bruk av programmet G*power (Faul, Erdfelder, Buchner & Lang, 2007).

Potensielle læringseffekter i VPL-paradigmet ble undersøkt ved å sammenlikne gjennomsnittlige terskelverdier (et tallfestet uttrykk for deltakernes gjennomsnittlige evne til å skille sjakkbrettmønster fra støy) for hver runde med VPL. Den gjennomsnittlige terskelverdien for hver runde ble basert på terskelverdiene fra hver av de tre subrundene som sammen utgjorde en VPL-runde. Det ble også gjennomført en repetert ANOVA av gjennomsnittlige terskelverdier for de tre rundene med VPL for å se hvorvidt det var en hovedeffekt av endring fra runde til runde.

Videre ble det gjennomført en ANOVA med både innen- og mellomgruppevariabler (mixed ANOVA), for å kontrollere for den mulige effekten VEP-paradigmet kunne ha på VPL. Dette ble gjort ved å sammenlikne endringen i gjennomsnittlige terskelverdier mellom de tre rundene med VPL hos hovedgruppen ($n = 40$) og kontrollgruppen ($n = 10$). For å undersøke forskjeller i gjennomsnittlige terskelverdier mellom gruppene, for hver av de tre rundene, ble det benyttet t-tester for uavhengige utvalg (independent samples).

Resultatene av visuell hukommelse (AFLT) ble undersøkt ved å se på deskriptiv statistikk for et totalmål basert på de fem innlæringsforsøkene av hovedsettet med figurer (AFLT total), et differansemål der resultatet på første innlæringsforsøk av hovedsettet ble trukket fra resultatet på siste innlæringsforsøk (AFLT læring 5-1), og et utsatt gjenkallingsmål for hovedsettet med figurer (AFLT utsatt gjenkalling).

Sammenhengen mellom endringer i VEP (SRM), VPL og hukommelse ble undersøkt ved bivariate korrelasjoner. Variablene inkludert i korrelasjonsanalysene er: amplitudeendringen fra baseline til PS1 for VEP-komponentene (1) C1 og (2) N1; (3) differansen i gjennomsnittlig terskelverdi mellom runde 2 og 1 i VPL-paradigmet, (4) samlet gjennomsnittlig terskelverdi for de tre rundene (9 subrunder) med VPL; AFLT-skårer for (5) total skåre for alle innlæringsrunder, (6) differansen mellom innlæringsrunde 5 og 1, og (7) gjenkallingsmålet for hovedinnlæringssettet med figurer. Endringen i N1 og C1 fra baseline til PS1 og differansen i gjennomsnittlig terskelverdi mellom runde 2 og 1 med ble snudd (multiplisert med -1) før korrelasjonene ble gjennomført. For å forstå sammenhengen mellom SRM og VPL ytterligere, ble det utført en lineær regresjon for å se i hvilken grad endring i N1 kunne predikere gjennomsnittlig terskelverdi for alle tre runder med VPL-oppgaver. En lineær regresjon gjør sammenhengen tilgjengelig for visuell inspeksjon, men tilfører ikke andre statistiske funn.

Effektstørrelser for t-tester for avhengige utvalg (Cohens *d*) er regnet ut basert på fremgangsmåten presentert av Dunlap, Cortina, Vaslow og Burke (1996). *p*-verdier ved t-tester og korrelasjonsanalyser rapporteres ukorrigert, men det vil redegjøres for hvilke verdier som overlever korrigerings for multiple sammenlikninger med Bonferroni-metoden. Ukorrigerede *p*-verdier er listet i tabeller.

3.0 Resultater

3.1 Replikasjon: Modulering av amplityder – VEP-plastisitet

Tabell 2. Deskriptiv statistikk for VEP-amplityder (μV).

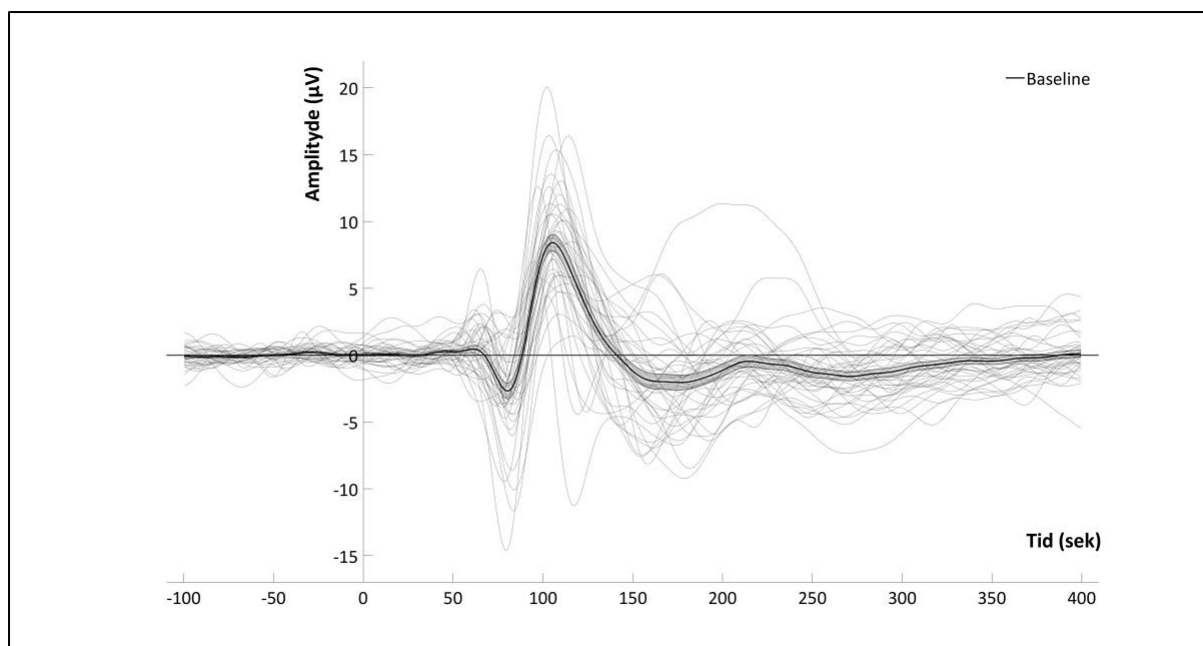
SRM (n=40)	Gjennomsnitt (μV)	SD
C1 BL	-3.239	3.73
PS1	-1.836	3.47
PS2	-2.207	3.67
P1 BL	9.223	3.84
PS1	9.533	4.02
PS2	8.823	3.45
N1 BL	-3.536	3.26
PS1	-4.375	3.21
PS2	-4.075	3.06

ANOVA for gjentatte målinger av C1 fant en signifikant hovedeffekt av blokk [$F(2,78) = 26.181, p < .001, \eta_p^2 = .40$]. For P1 ble det funnet en trendsignifikant effekt av blokk [$F(2,78) = 3.021, p = .054, \eta_p^2 = .07$]. Analysene av N1 viste på lik linje med C1 en signifikant hovedeffekt av blokk [$F(2,78) = 8.358, p = .001, \eta_p^2 = .17$].

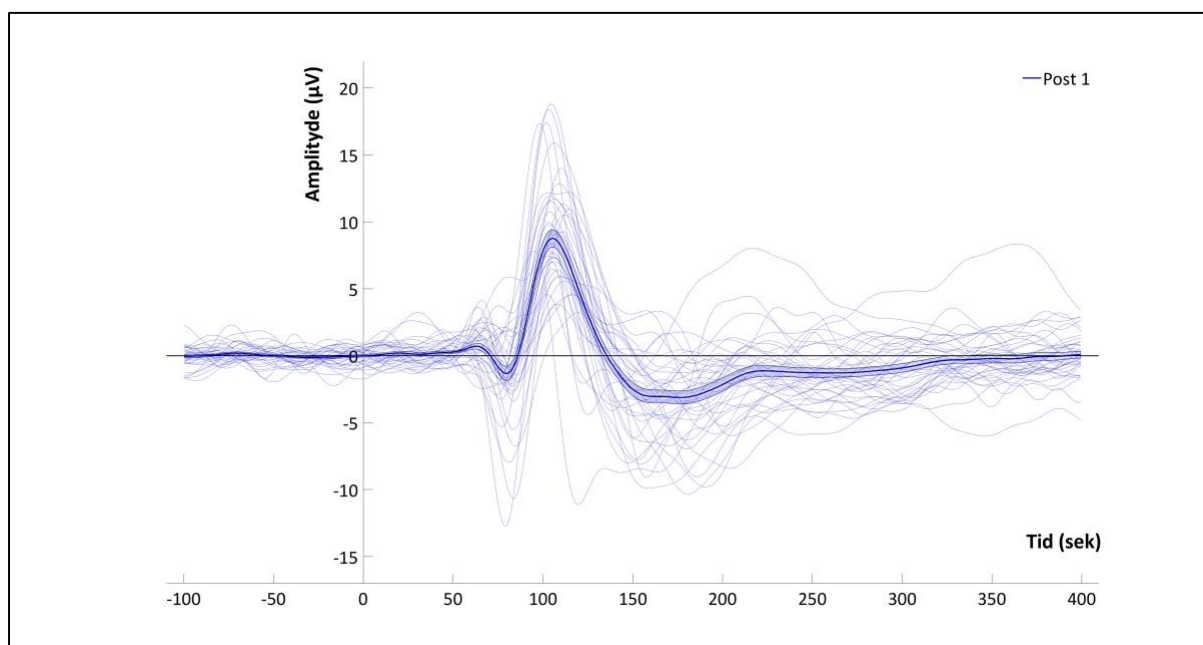
Ved parvise sammenlikninger ble det funnet signifikant effekt av moduleringen fra baseline til PS1 for komponentene C1 [$t(39) = -6.192, p < .001, d = -.382$] og N1 [$t(39) = 3.986, p < .001, d = .258$]. Videre ble det funnet signifikant endring fra baseline til PS2 for C1 [$t(39) = -5.198, p < .001, d = -.277$] og N1 [$t(39) = 2.306, p = .026, d = .169$]. Endringen fra PS1 til PS2 for C1 [$t(39) = 1.844, p = .073, d = .103$] og for N1 [$t(39) = -1.708, p = .096, d = -.094$] var ikke signifikant. For komponenten P1 ble det funnet at endringen fra baseline til PS1 [$t(39) = -.990, p = .328, d = -.079$] og fra baseline til PS2 [$t(39) = 1.330, p = .191, d = -.107$] ikke var signifikant. Endringen i P1 fra PS1 til PS2 var signifikant [$t(39) = 2.831, p = .007, d = .177$]. De signifikante endringene i C1 fra baseline til PS1 og PS2, og i N1 fra baseline til PS1, overlever Bonferroni-korreksjon ($p < .0125$); det gjør derimot ikke endringen i N1 fra baseline til PS2.

Tabell 3. Modulering av VEP-komponenter: Statistisk analyse av amplitudeendring mellom baseline og post-stimuleringsblokker: t-test med avhengige utvalg.

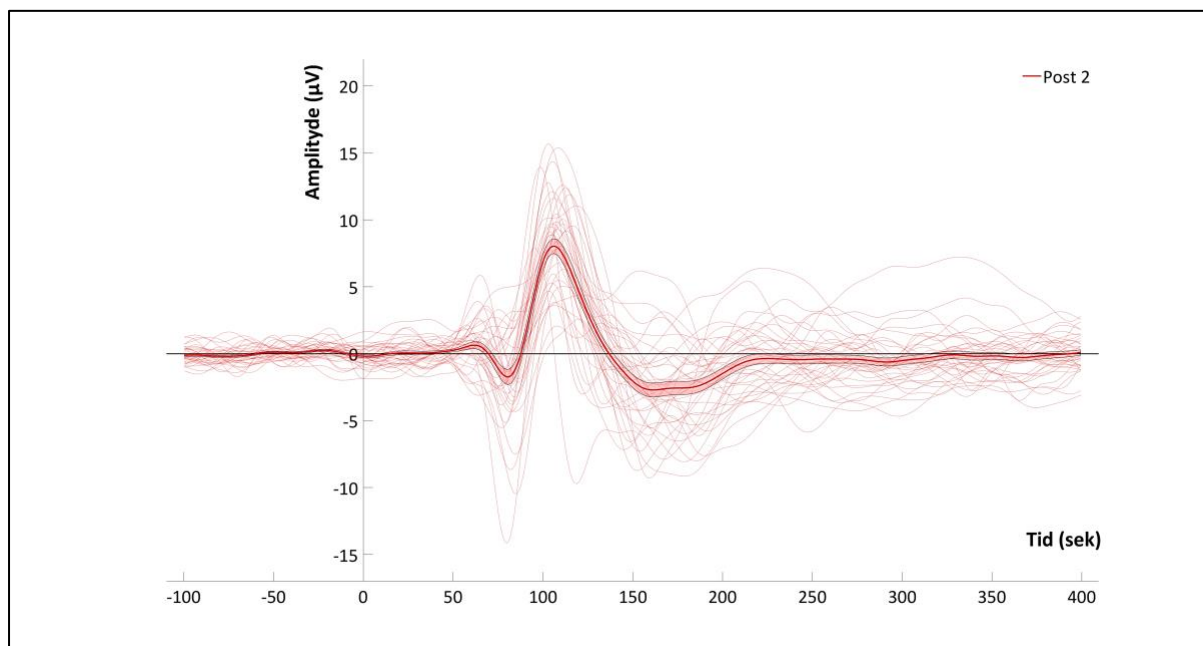
SRM	t-statistikk	p	Effektstørrelse (d)
C1 BL- PS1	-6.912	< .001	-.382
C1 BL - PS2	-5.198	< .001	-.277
C1 PS1- PS2	1.844	.073	.103
P1 BL- PS1	.990	.328	-.079
P1 BL - PS2	1.330	.191	-.107
P1 PS1- PS2	2.831	.007	.177
N1 BL- PS1	3.986	< .001	.258
N1 BL - PS2	2.306	.026	.169
N1 PS1- PS2	-1.708	.096	-.094



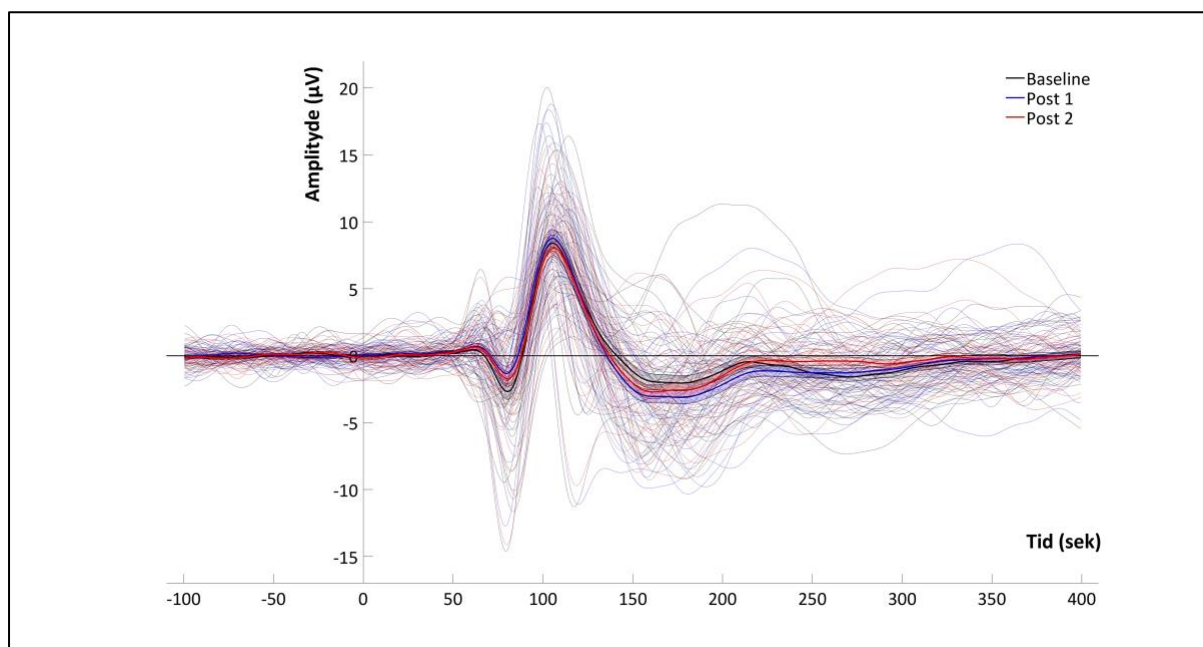
Figur 4. VEP-amplityder ved baseline. Uthevet linje representerer gjennomsnittet. Skyggen rundt uthevet linje representerer standardfeil. Hver deltakers VEP-amplityder vises med separate linjer.



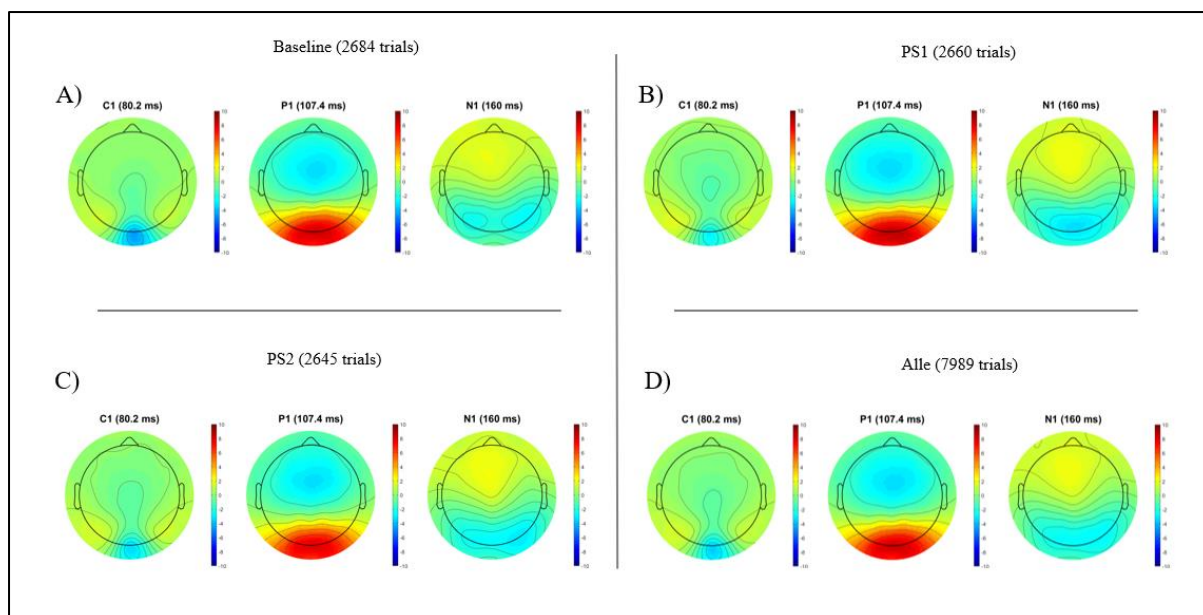
Figur 5. VEP-amplityder ved post-stimulering 1. Uthevet linje representerer gjennomsnittet. Skyggen rundt uthevet linje representerer standardfeil. Hver deltakers VEP-amplityder vises med separate linjer.



Figur 6. VEP-amplityder ved post-stimulering 2. Uthevet linje representerer gjennomsnittet. Skyggen rundt uthevet linje representerer standardfeil. Hver deltakers VEP-amplityder vises med separate linjer.



Figur 7. Overordnet gjennomsnitt for VEP-amplityder. Baseline vises i svart, Post-stimulering 1 i blått og Post-stimulering 2 i rødt. Hver linje representerer hver enkelt deltakers amplitydeendring i tid.



Figur 8. Amplitudetopografi for VEP-komponenter. A) Baseline. B) Post-stimulering 1. C) Post-stimulering 2. D) overordnet amplitudetopografi.

3.1.1 Poweranalyser av t-tester: Amplitydeendring.

Tabell 4. Analyser av statistisk styrke. Alpha = .05, to-halet. Effektstørrelsen d_z er en effektstørrelse regnet ut av G*power (Faul et al, 2007)

BL – PS1 (n=40)	Effektstørrelse (d_z)	Nåværende styrke	Nødvendig n for 80% styrke
C1	1.09	.99	9
P1	.15	.15	330
N1	.63	.97	22

BL – PS2 (n=40)

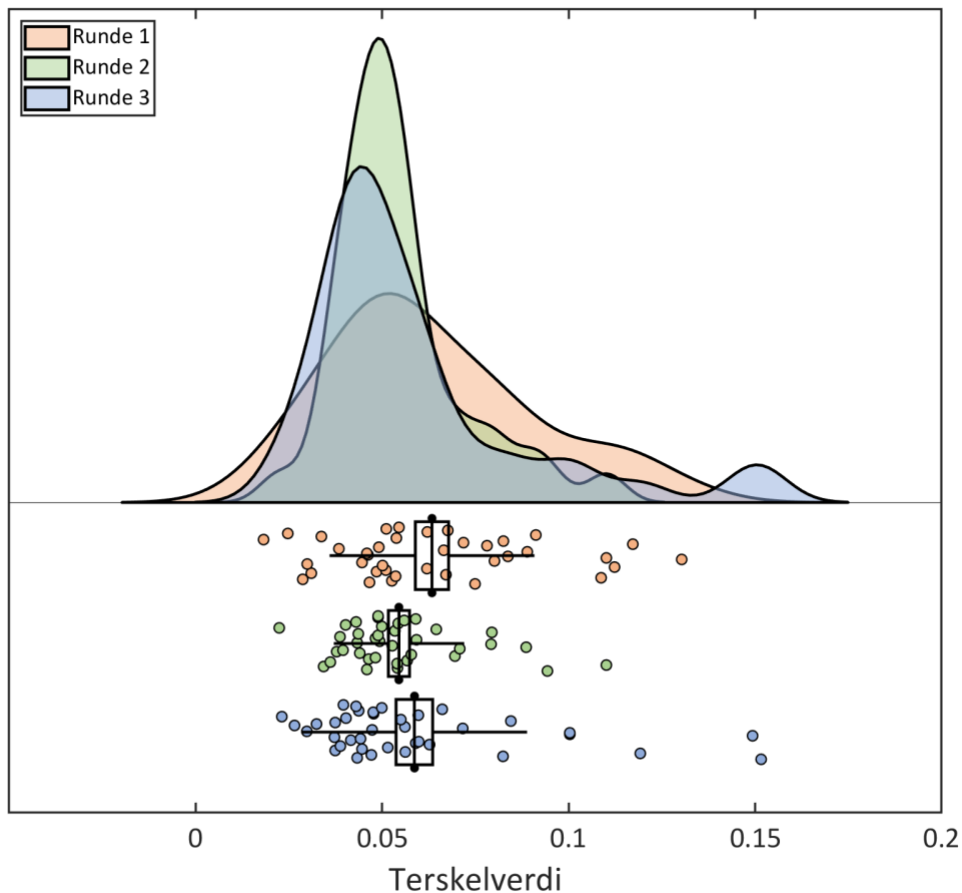
C1	.82	.99	14
P1	.21	.25	179
N1	.36	.61	61

3.2 Visuell perseptuell læring (VPL): Endring i gjennomsnittlig terskelnivå

Tabell 5. Deskriptiv statistikk for gjennomsnittlige terskelnivåer for hver runde med VPL: Hovedgruppe.

VPL (n=40)	Gjennomsnittlig terskelnivå	SD
Runde 1 (subrunde 1, 2 og 3)	.062	.027
Runde 2 (subrunde 4, 5 og 6)	.054	.017
Runde 3 (subrunde 7, 8 og 9)	.058	.029
Alle 3 VPL-runder samlet	.058	.025

Visuell perseptuell læring - gjennomsnittlig terskelnivå



Figur 9. Raincloud-plot over gjennomsnittlige terskelnivåer for hver VPL-runde. Hver sirkel («raindrop») representerer én observasjon, boksen viser standardfeil (SEM), utstikkerne viser standardavvik (SD), og midtlinja i boksen viser gjennomsnittet. Tilpasset fra Allen, Poggiali, Whitaker, Marshall og Kievit (2019).

Resultatene fra ANOVA viser en ikke-signifikant hovedeffekt av runde [$F(2,78) = 2.552, p = .084, \eta^2 = .06$]. Videre analyser viste signifikant forskjell mellom gjennomsnittlig terskelnivå på runde 1 og runde 2 [$t(39) = 2.354, p = .024, d = .315$]. Forskjellene mellom gjennomsnittlig terskelnivå på runde 1 og runde 3 [$t(39) = .885, p = .382, d = .121$] og mellom runde 2 og runde 3 [$t(39) = -1.399, p = .170, d = -.144$] ble ikke funnet å være signifikant. Den signifikante forskjellen mellom gjennomsnittlige terskelnivå på runde 1, og gjennomsnittlig terskelnivå på runde 2 overlever ikke Bonferroni-korreksjon [$p > .016$].

Tabell 6. Sammenlikning av endring i gjennomsnittlige terskelnivåer fra runde til runde med VPL-oppgaver: T-tester med avhengige utvalg.

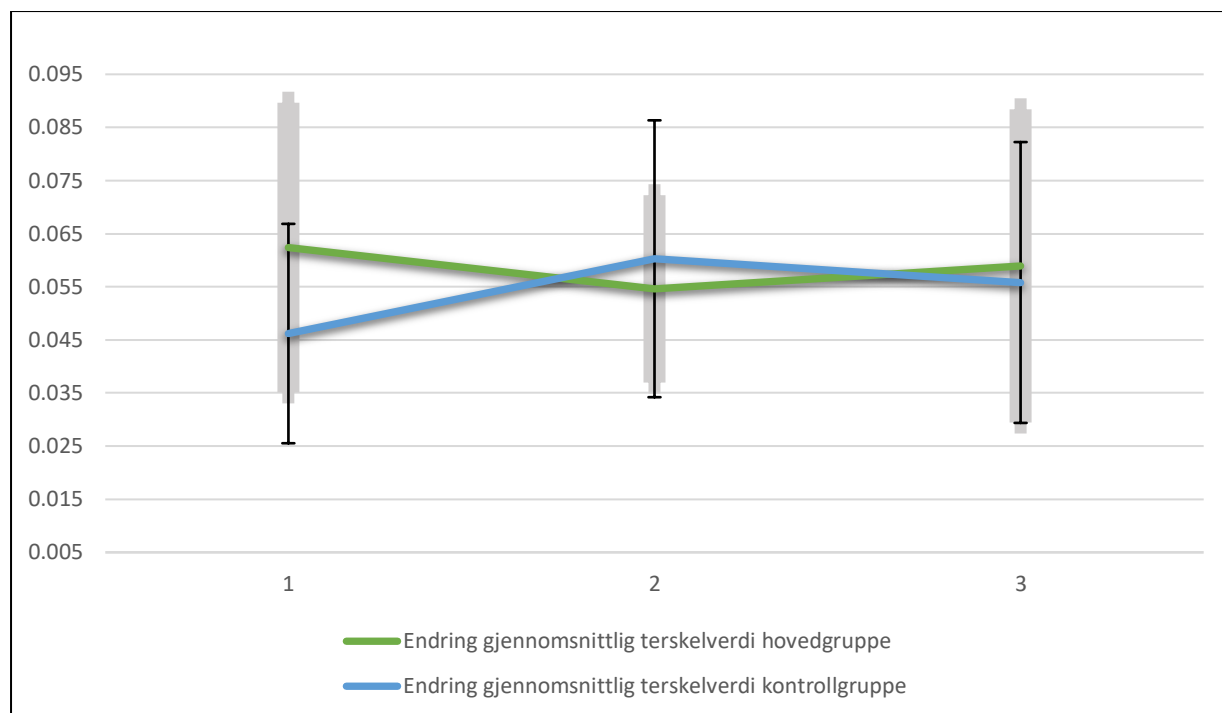
Gjennomsnittlig terskelnivå	<i>t</i> -statistikk	<i>p</i>	Effektstørrelse (<i>d</i>)
Runde 1 og 2	2.354	.024	.315
Runde 1 og 3	.885	.382	.121
Runde 2 og 3	-1.399	.170	-.144

3.3 Kontroll av VEP-påvirkning (ERP/EEG-paradigme) på VPL

Tabell 7. Deskriptiv statistikk over gjennomsnittlige terskelnivåer for hver runde med VPL-oppgaver: Kontrollgruppe.

VPL (n=10)	Gjennomsnittlig terskelnivå	SD
Runde 1 (subrunde 1, 2 og 3)	.046	.020
Runde 2 (subrunde 4, 5 og 6)	.060	.008
Runde 3 (subrunde 7, 8 og 9)	.055	.008

Resultatet av ANOVA med både innen og mellomgruppevariabler viste en ikke-signifikant hoved-effekt av rundeendring, [$F(2,96) = .463, p = .63, \eta^2 = .01$] og signifikant interaksjonseffekt mellom gruppene [$F(2,96) = 4.331, p = .016, \eta^2 = .08$].



Figur 10. Endring i gjennomsnittlige terskelverdier for de tre rundene med VPL-oppgaver for både hoved- (n=40) og kontrollgruppe (n=10). Standardavvik for hovedgruppe vises i grått. Standardavvik for kontrollgruppe vises ved svart linje.

Videre sammenlikning av hovedgruppens og kontrollgruppens gjennomsnittlige terskelverdier viste trendsignifikant forskjell mellom gjennomsnittlige verdier på runde 1 [$t(17.77) = 2.069, p = .053$]. De gjennomsnittlige terskelverdiene for runde 2 var ikke signifikant forskjellige [$t(11.145) = -.652, p = .528$], det var heller ikke de gjennomsnittlige terskelverdiene for runde 3 [$t(15.129) = .326, p = .749$].

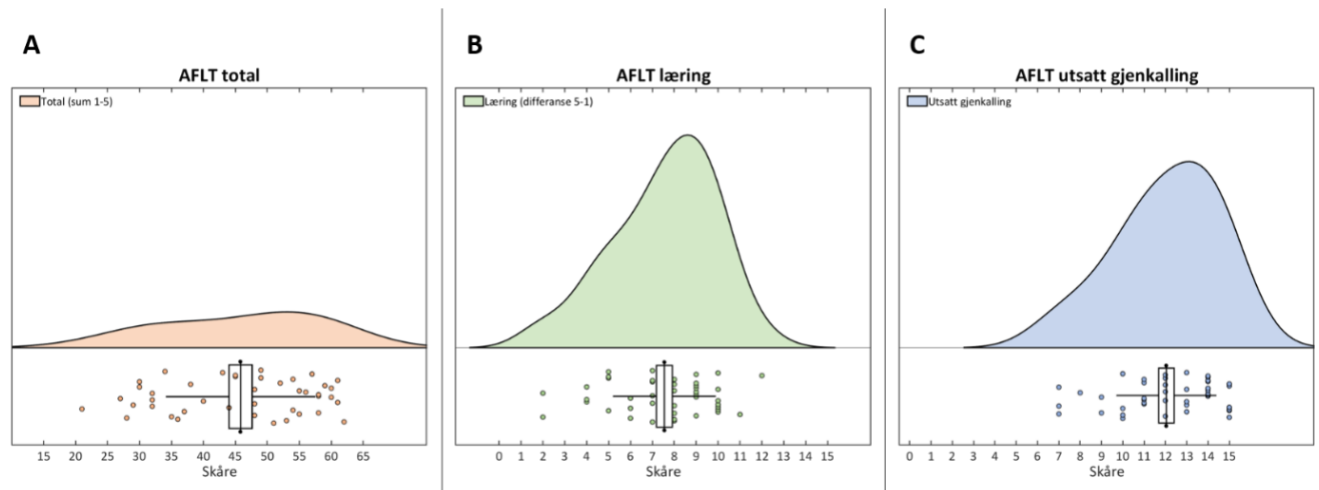
Tabell 8. Sammenlikning av gjennomsnittlige terskelverdier mellom hoved- og kontrollgruppe for hver VPL-runde ved t-tester for uavhengige utvalg.

Gjennomsnittlig terskelnivå	t-statistikk	p
Runde 1	2.069	.053
Runde 2	-.652	.528
Runde 3	.326	.749

3.4 AGGIE-Figures-Learning Test (AFLT)

Tabell 9. Deskriptiv statistikk: AFLT total, AFLT 5-1 og AFLT utsatt gjenkalling.

	AFLT total	AFLT 5 - 1	AFLT Utsatt gjenkalling.
Gjennomsnitt	45.809	7.547	12.047
SD	11.695	2.349	2.347



Figur 11. Raincloud-plot over ulike AFLT-mål. A) AFLT-total. B) AFLT læring 5-1. C) AFLT- utsatt gjenkalling.

3.5 Sammenlikningsanalyser: Korrelasjoner

3.5.1 VEP-plastisitet og VPL

Det ble ikke funnet signifikante korrelasjoner mellom C1 og det samlede gjennomsnittlige terskelnivået for alle de tre rundene VPL-paradigmet ble gjennomført [$r = -.229$, $p = .166$].

Det ble heller ikke funnet signifikante korrelasjoner mellom C1 og differansen mellom det gjennomsnittlige terskelnivået for runde 2 og runde 1 av VPL-paradigmet [$r = .059$, $p =$

$.726$]. For N1 ble det funnet en sammenheng på trendsignifikant nivå, med det samlede gjennomsnittlige terskelnivået for alle rundene paradigmet ble utført [$r = .318$, $p = .052$]. Det

ble ikke funnet signifikant korrelasjon mellom N1 og differansen mellom det gjennomsnittlige terskelnivået for runde 2 og runde 1 med VPL [$r = -.037, p = .824$].

3.5.3 VEP-plastisitet og hukommelse (AFLT)

Korrelasjonen mellom C1 og det totale innlæringsmålet fra AFLT var ikke signifikant [$r = .039, p = .818$]. C1 viste videre ingen signifikant korrelasjon med differansen mellom den siste runden med innlæring i AFLT og den første runden med innlæring i AFLT [$r = -.072, p = .668$]. Det ble videre ikke funnet signifikante korrelasjon med det utsatte gjenkallingsmålet (delayed recall) [$r = -.081, p = .629$]. Det ble heller ikke funnet signifikant sammenheng mellom N1 og det totale innlæringsmålet [$r = -.093, p = .580$], eller mellom N1 og differansen mellom den første og den siste runden med innlæring i AFLT [$r = -.005, p = .977$]. N1 viste heller ikke signifikant korrelasjon med det utsatte gjenkallingsmålet [$r = -.040, p = .811$].

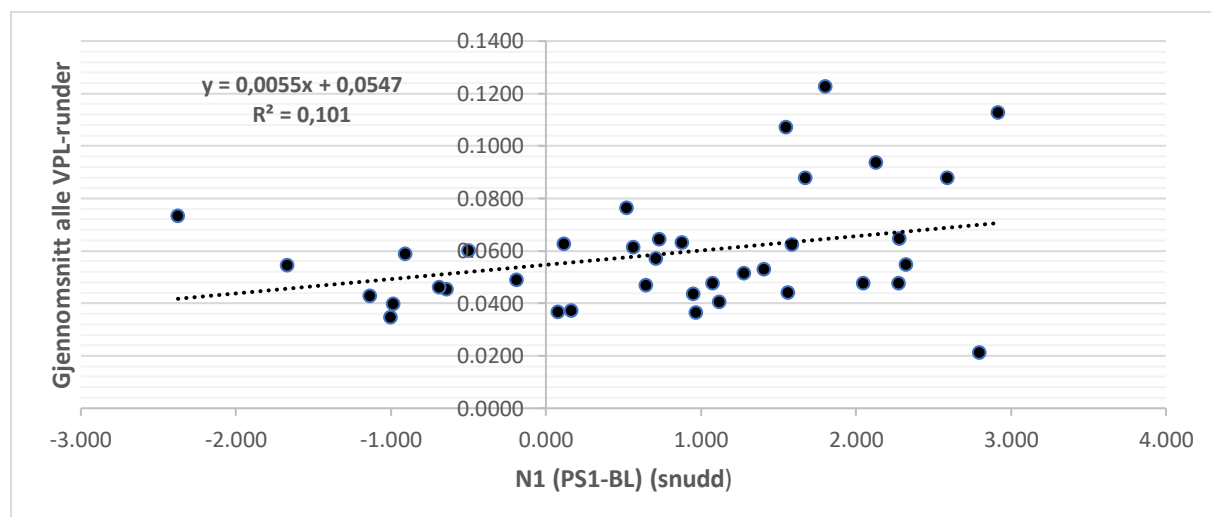
Tabell 10. Korrelasjonsmatrise: Amplydeendring for VEP-komponenter C1 og N1, gjennomsnittlig terskelnivå for alle rundene med VPL og differansen i terskelnivå mellom runde to og runde en. Uthevet skrift og * indikerer signifikant korrelasjon på .05-nivå. Kun uthevet skrift indiker trendsignifikant korrelasjon. Grad av grønnfarge indiker grad av korrelasjon. Variablene C1(PS1 – BL), N1(PS1 – BL) og VPL: gjennomsnittlig terskelnivå Runde 2 – Runde 1 er snudd.

	C1 (PS1 – BL)	N1 (PS1- BL)		
C1 (PS1 – BL)	1			
N1 (PS1 – BL)	.009 $p = .956$	1	\bar{x} terskelnivå alle runder VPL	
\bar{x} terskelnivå alle runder VPL	-.229 $p = .166$.318 $p = .052$	1	VPL: \bar{x} tersk.nivå Runde 2 – 1
VPL: \bar{x} tersk.nivå Runde 2 – 1	.059 $p = .726$.037 $p = .824$.427* $p = .008$	1

Tabell 11. Korrelasjonsmatrise: Amplitudeendring for VEP-komponenter C1 og N1, AFLT total, AFLT 5-1 og AFLT utsatt gjenkalling Uthevet skrift og * indikerer signifikant korrelasjon på .05-nivå. Grad av grønnfarge indiker grad av korrelasjon. Variablene C1 (PS1 – BL) og N1 (PS1 – BL) er snudd.

	C1 (PS1 – BL)				
C1 (PS1 – BL)	1	N1 (PS1 – BL)			
N1 (PS1 – BL)	.009 <i>p</i> = .956	1	AFLT total		
AFLT total	.039 <i>p</i> = .818	-.093 <i>p</i> = .580	1	AFLT 5-1	
AFLT 5-1	-.072 <i>p</i> = .668	-.005 <i>p</i> = .977	.350* <i>p</i> = .031	1	AFLT utsatt gjenkalling
AFLT utsatt gjenkalling	-.081 <i>p</i> = .629	-.040 <i>p</i> = .811	.576* <i>p</i> < .001	.448* <i>p</i> = .005	1

3.5.4 Sammenlikningsanalyser: Regresjon



Figur 12. Regresjonslinje for sammenhengen mellom amplitudeendring i N1 og gjennomsnittlige terskelverdier for VPL-rundene. Variablen N1 (PS1 – BL) er snudd, slik at relasjonen uttrykkes positivt.

N1 komponenten ser ut til å kunne tilnærmet signifikant predikere samlet gjennomsnittlig terskelnivåskåre for de tre rundene med VPL-oppgaver, [$\beta = .0055$, $t(36) = 2,011$, $p = .052$]. I tillegg ser det ut til at N1 forklarer en tilnærmet signifikant proporsjon av varians i gjennomsnittlige terskelverdier [$R_2 = .101$, $F(1, 36) = 4,046$, $p = .052$].

4.0 Diskusjon

Hovedfunnene i denne studien kan deles inn i tre grupper. For det første ble det funnet signifikant amplitudeendring for komponentene C1 og N1 fra baseline til post-stimuleringsblokkene, PS1 og PS2. Analysene av P1-komponenten indikerer signifikant amplitudeendring fra PS1 til PS2, men viser ingen signifikante endringer fra baseline til post-stimuleringsblokkene slik vi ser i C1 og N1. For det andre indikerer analyser av VPL-paradigmet en signifikant endring i gjennomsnittlig terskelnivå fra den første runden til den andre runden, men ikke fra den andre runden til den tredje. Eksperimentet demonstrerte trendsignifikant forskjell i gjennomsnittlige terskelnivåer for den første runden i VPL-paradigmet mellom hovedgruppen og kontrollgruppen. For de påfølgende rundene i VPL-paradigmet indikerer funnene ikke signifikant forskjell mellom gruppene. Analysene indikerer også interaksjonseffekt mellom de to gruppene. For det tredje viser sammenlikningsanalysen en trendsignifikant korrelasjon mellom SRM-effekten (målt som endringer i VEP) og VPL. Disse funnene vil sammen med sekundære funn bli diskutert mer inngående i avsnittene som følger.

4.1 Replikasjon: Validering av SRM-effekten

Oppsummert indikerer litteraturgjennomgangen at både høyfrekvent og langvarig sensorisk stimulering leder til modulering av VEP-komponenter (for eksempel Teyler et al., 2005; Normann et al., 2007; Spriggs et al., 2017). SRM-effekten ser ut til å dele en rekke kjennetegn med LTP slik fenomenet er studert invasivt i dyremodeller (Cooke & Bear, 2010, 2014). Tidligere studier av SRM-effekten finner modulering av komponentene C1, P1 og N1 (Teyler et al., 2005; Elvsåshagen et al., 2012; Zak et al., 2018; Spriggs et al., 2018). Det trer også frem i deler av litteraturen at N1 tenderer til å være den komponenten som viser sterkest modulering (for eksempel Normann et al., 2007). På samme tid ser det ut til at komponentene P1 og N1 viser sterkere moduleringseffekt hos kontrollgrupper sammenliknet med pasientgrupper med alvorlig psykisk lidelse, slik som alvorlig depresjon og bipolar lidelse II (Normann et al., 2007; Elvsåshagen et al., 2012; Zak et al., 2018).

Med utgangspunkt i tidligere funn forventet vi å replikere modulering av de nevnte tre VEP-komponenter, og slik bidra til å styrke belegget for SRM-effekten som et robust fenomen. Vår studie finner i likhet med tidligere studier en hovedeffekt av høyfrekvent sensorisk stimulering for C1 og N1. Mer inngående fant studien en endring fra baseline til begge post-stimuleringsblokkene for C1 og N1. Dette kan tas til inntekt for SRM-effekten som et valid fenomen, og støtte opp under ERP som en non-invasiv metode for å studere nevralt plastisitetfenomener hos mennesker. På bakgrunn av de ovennevnte funn er det uventet at denne studien ikke finner en signifikant moduleringseffekt i P1 fra baseline til post-stimuleringsblokkene. Dette står i kontrast til tidligere funn knyttet til SRM-effekten.

Abuleil, McCulloch og Thompson (2019) replikerer heller ikke funn fra tidligere studier av SRM-fenomenet. I sin studie finner de en modulering av VEP, men i motsetning til foregående studier (for eksempel Teyler et al., 2005; Normann et al., 2007; Elvsåshagen et al., 2012), finner de en redusert endring i VEP hos unge deltakere. Forfatterne betegner reduksjonen som depotensiering og argumenterer med dette for at SRM-effekten ikke nødvendigvis lar seg generalisere på tvers av individer. De benyttet seg også av en annen stimuleringsprotokoll enn tidligere studier av SRM har gjort. Funnet av depotensiering fremfor potensiering hos de unge deltakerne i studien muliggjør ifølge forfatterne at SRM-effekten heller ikke med sikkerhet lar seg generalisere på tvers av stimulusparametere. I likhet med ovennevnte funn har denne studien presentert deltakerne for sensoriske stimuli annerledes enn det som tidligere er blitt gjort i studier av SRM. En mulighet er derfor at funnet av manglende endring fra baseline til post-stimuleringsblokker i P1 også i vår studie kan tenkes å skyldes innlemming av VPL-runder med diskrimineringsoppgaver som en del av VEP-paradigmet. Dersom dette er tilfellet vil funnene i denne studien og funnene gjort av Abueil, McCulloch og Thomposon kunne utfordre hvorvidt SRM-effekten er gjeldende på tvers av alle former for stimuli og individer. Imidlertid kan disse funnene skyldes at SRM-effekten inkluderer både potensiering og depotensiering som følge av sensorisk stimulering. Slik argumentasjon om heterogenitet i SRM-effekten kan støttes av funn fra studier av SRM som benytter fMRI. Clapp og kolleger (2005) analyserte endring i BOLD-signaler i visuelle områder etter sensorisk stimulering og fant økt oksygenering. Lahr og kolleger (2014) fant redusert oksygenering på gruppenivå, mens analyser på individuelt nivå viste både redusert og økt oksygenering.

En annen mulig forklaring bak manglende funn av modulerings-effekt fra baseline til post-stimuleringsblokker i P1 knyttes til sensitivitet for individuell variasjon. Dette kan for eksempel være aldersvariasjon knyttet til SRM-effekten. Porto og kolleger (2015) fant, i kontrast til andre studier (Spriggs et al., 2017; Abuleil McCulloch & Thompson, 2019), at eldre med god kognitiv funksjon demonstrerer modulerings-effekt av VEP etter sensorisk stimulering. Porto og kolleger argumenter med bakgrunn i dette for at det trengs betydelig flere studier for å med sikkerhet kunne vite på hvilken måte alder påvirker SRM-effekten. En mulighet kan derfor være at funnene av manglende modulerings-effekt av P1 i denne studien kan knyttes til at deltakergruppen er relativt homogen i alder (se tabell 1). Det er derfor mulig at også vår studie hadde replikert tidligere funn med et mer heterogent utvalg, med større aldersspenn hos deltakere. Utvalgsstørrelsen i denne studien kan være av betydning for den manglende modulerings-effekten som er funnet i P1. Dette støttes av poweranalyser, som indikerer at P1 ikke er like sensitiv for modulerings-effekt etter sensorisk stimulering sammenliknet med C1 og N1. I tillegg trengs betydelig flere deltakere for å oppnå en modulerings-effekt i P1 sammenliknet med C1 og N1 (se tabell 4). En slik tolkning stemmer overens med overnevnte funn gjort av Teyler og kolleger (2005).

4.2 Effekt av VPL-paradigmet

Prestasjonsforbedring på visuelle oppgaver som et resultat av erfaring er sett å gjelde for flere oppgavetyper. For eksempel er det vist markert endring i visuell diskrimineringssevne etter kun dager med trening (for eksempel Schoups et al., 2001). Grunnet en begrenset evidensbase er det usikkert hvorvidt VPL-effekt kan induseres over et kortere tidsrom, slik som i denne studien. Det er også usikkert hvordan høyfrekvent sensorisk stimulering, slik det brukes i studier av SRM, påvirker effekten av VPL. Varigheten av læringseffekten sett i tidligere studier er heller ikke fullt ut forstått. Beste og kolleger (2011) fant, som tidligere nevnt, at høyfrekvent visuell stimulering slik det brukes i studier av LTP-liknende plastisitet forbedrer prestasjon på oppdagelse av endring i luminans. Effekten vedvarte i ti dager. Pegado og kolleger (2016) argumenterer for at høyfrekvent stimulering leder til prestasjonsforbedring på ansiktsgjenkjenning. De fant imidlertid at effekten var kortvarig (15 minutter). Marzoll og kolleger (2018) viste at sensorisk stimulering modulerer diskrimineringssevne. Læringen så ut til å gjøre seg gjeldende på tross av pause mellom oppgaver som ble utført. Forfatterne hevder med dette å vise et av få eksempler på effekten av høyfrekvent stimulering på lavereordens perseptuell læring. De argumenterer for at stimuleringen kan hjelpe læring, på liknende måte som søvn er sett å kunne gjøre.

Denne studien finner i likhet med de ovennevnte økt evne til å diskriminere mellom stimulus (hovedmål) og maskerende støy etter kortvarig høyfrekvent stimulering. Det ble ikke funnet noen hovedeffekt av endring fra runde til runde, men i hovedgruppen er det signifikant forskjell i gjennomsnittlig terskelnivå fra den første runden med VPL til den andre runden. Disse funnene kan i lys av tidligere studier indikere at kortvarig trening i samspill med høyfrekvent stimulering leder til prestasjonsforbedring. Denne studien støtter tidligere funn som indikerer at høyfrekvent visuell stimulering kan tenkes å spille en viktig rolle i forbedringen av visuell diskrimineringsevne. En mulig tolkning av resultatene er at det eksplorerende VPL-paradigmet har skapt en læringseffekt. Bakgrunnen for en slik forståelse er at kontrollgruppen, i motsetning til hovedgruppen, ikke viser bedring fra første til andre runde. Studien finner også en trendsignifikant forskjell i gjennomsnittlig terskelnivå mellom hovedgruppen og kontrollgruppen på den første runden med VPL. Hvordan høyfrekvent stimulering påvirker læringseffekt og varigheten av denne effekten er likevel høyst usikker.

Resultatene indikerer at hovedgruppen ikke oppnår signifikant bedring fra andre til tredje runde. En kortvarig prestasjonsforbedring etter stimulering likner det som ble funnet av Pegado og kolleger (2016) for mer avanserte stimuli, men står i kontrast til de langvarige effektene sett i andre studier (Beste et al., 2011; Marzoll et al., 2018). Bakgrunnen for nedgang i prestasjon fra den andre VPL-runden til den tredje, er det vanskelig å gi en entydig forklaring på. Pegado og kolleger (2016) spekulerer i hvorvidt den kortvarige effekten kan ha å gjøre med at deltakerne blir slitne (i artikkelen omtalt som visuell fatigue). I en studie av betydningen av mengdetrening på perseptuell læring poengterer Ashley og Jones (2012) at trening på perseptuelle oppgaver kan skape en overtreningseffekt de refererer til som perseptuell forverring (perceptual deterioration). Dette er en effekt der innledende prestasjonsforbedring etterfølges av prestasjonsnedgang hvis deltakere ikke får pauser. Slike fenomener kan tenkes å gjøre seg gjeldende også i vår studie. Deltakerne i kontrollgruppen presterer i motsetning til hovedgruppen bedre fra den andre til den tredje runden. Disse gjennomgår et mindre omfattende testbatteri sammenliknet med hovedgruppen, samt en passiv auditiv intervensjon (musikk) som erstatning for visuell stimulering.

Ved å forstå hovedgruppens prestasjonsnedgang fra den andre VPL-runden til den tredje i lys av overtrening eller fatigue, kan funnet om kontrollgruppens forbedring i prestasjon på den første runden med læringsoppgaver tas til inntekt for en langvarig læringseffekt. Dette er på

linje med funn av Beste og kolleger (2011). En slik tolkning er imidlertid preget av usikkerhet. Deltakerne i kontrollgruppen har vært igjennom VPL-paradigmet seks måneder tidligere. Den trendsignifikante forskjellen mellom hovedgruppen og kontrollgruppen på den første runden med VPL kan derfor tenkes å gjenspeile en situasjonell gjenkjenningseffekt, snarere enn en læringseffekt. Funnene indikerer også en interaksjonseffekt mellom de to gruppene. Interaksjonseffekten er vanskelig å tolke, og kan forstås som både langvarig læringseffekt og gjenkjenning av testsituasjonen.

4.3 Sammenlikning av SRM, hukommelse og læring

Anerkjente modeller for hukommelse anser hukommelse og læring som nært beslektede fenomener knyttet til ulike former for gjenkalling og lagring av informasjon (for eksempel Squire, 2009). Denne studien fokuserer på sammenhengene mellom VPL og SRM, og mellom hukommelse og SRM. En begrenset evidensbase indikerer en sammenheng mellom høyfrekvent sensorisk stimulering og VPL (for eksempel Beste et al., 2011; Marzoll et al., 2018) samt mellom hukommelse av figurer og SRM-effekten (Spriggs et al., 2019).

Bao og kolleger (2010) rapporterte i en tidligere studie en sammenheng mellom VPL og endringer i C1. De knytter funnene til en sammenheng mellom perseptuell læring og plastisitet i hjernens primære visuelle kortikale områder. Aberg og Herzog (2012) argumenterte senere for at VPL deler en rekke likhetstrekk med LTP, blant annet at begge forstyrres av kvalitative endringer ved de stimuli som observeres. Sale og kolleger (2011) fant at LTP var knyttet til perseptuell læring hos rotter, mens Frenkel og kolleger (2006) fant at endring i SRM hos mus likner de endringer som skjer ved perseptuell læring. Sammen med funn fra studier som indikerer sammenheng mellom VPL og sensorisk stimulering, lik stimulering brukt i ERP-studier, øker evidensen for at LTP-liknende plastisitet fungerer som en mekanisme bak VPL (Beste et al., 2011; Marzoll, Saygi & Dinse., 2018).

På bakgrunn av tidligere funn var en av hypotesene for denne studien at den ville replikere den antatte sammenhengen mellom LTP og VPL. Særlig var det forventet i denne studien, slik som Bao og kolleger (2010), å se sammenhenger mellom VPL og C1. Dette fordi C1 reflekterer bearbeiding tidlig i den visuelle prosesseringen og fordi C1 er sett å være sensitiv for fysiske parametere ved visuelle stimuli. Resultatene avviker imidlertid noe fra tidligere funn. I kontrast til Bao og kolleger (2010) finner ikke denne studien signifikante korrelasjoner mellom endringer i C1 og målene på VPL. Vi finner imidlertid trendsignifikant

sammenheng mellom endringer i N1 og gjennomsnittlig terskelnivå for de tre VPL-rundene. Dette ble ytterligere utforsket i en regresjonsanalyse som viste hvordan N1 på trendsignifikant nivå ser ut til å kunne predikere gjennomsnittlig terskelnivå for de tre rundene. Spørsmålet som gjenstår, er hvorvidt dette representerer et samspill mellom VPL og LTP-liknende plastisitet. Tidligere er VPL som krever spesifikk trening og oppmerksomhet blitt knyttet til plastisitet i intraparietale områder, senere i det visuelle systemet (Zhang & Kuortzi, 2010). Også denne studiens læringsoppgaver forutsetter spesifikk trening og oppmerksomhet. De observerte korrelasjonene mellom VPL og N1 kan slik indikere at LTP-liknende plastisitet kan spille en rolle i perseptuell læring hos mennesker.

Den mulige påvirkningen oppmerksomhet har på deltakernes prestasjonsevne i VPL-paradigmet medfører usikkerhet knyttet til den observerte sammenhengen mellom VPL og SRM-effekten gjort i denne studien. N1 er i større grad enn de andre VEP-komponentene undersøkt i denne studien knyttet til selektiv oppmerksomhet (Luck et al., 2000).

Oppmerksomhet spiller liten rolle for læringseffekten som antas å henge sammen med endring i C1 i studien til Bao og kolleger (2010). Sammenhengen som er funnet i denne studien kan derfor være et uttrykk for en korrelasjon mellom SRM-effekten og deltakernes oppmerksomhet eller aktivering, i større grad enn funnene uttrykker sammenheng mellom evne til VPL og SRM.

Det er flere grunner til å utvise forsiktighet med tolkningen av resultatene som en indikasjon på sammenheng mellom plastisitet og perseptuell læring. Som nevnt tidligere er VPL-paradigmet et nytt og eksplorerende design med gjennomsnittlige endringer i terskelnivå som indikasjon på effekten av læring. Det er begrenset evidens for en slik operasjonalisering av læringseffekt, og det trengs derfor mer forskning. Videre vil den innledende kalibreringen av terskelnivåer også medføre usikkerhet knyttet til studiens funn. Det er mulig at et utvalg med bredere spenn i alder ville kunne gitt sterkere sammenhenger med endringer i N1, med tanke på forskjeller i SRM-effekt som tidligere er funnet mellom aldersgrupper (for eksempel Spriggs et al., 2018). Oppsummert er det behov for en bredere evidensbase for å fullt ut forstå sammenhengen mellom SRM, LTP-liknende plastisitet og VPL.

Det er en pågående debatt knyttet til hvilke visuelle områder som er involvert i VPL (Watanabe & Sasaki, 2015). Dersom denne studiens funn tas til inntekt for en sammenheng mellom perseptuell læring og plastisitet, kan korrelasjonen fungere som argumentasjon for at

VPL forekommer også senere i det visuelle systemet. Sett i sammenheng med Bao og kollegers (2010) funn om at perseptuell læring er assosiert med modulering svært tidlig i det visuelle hierarkiet, kan funnene tenkes å støtte dual-plastisitetsmodellen (Watanabe & Sasaki, 2015). Et paradigme hvor de perseptuelle læringsoppgavene i ulik grad forutsetter involvering av oppmerksomhet vil kunne tenkes å bidra til økt forståelse av hvilke visuelle områder som er involvert i VPL.

Evidensbasen for sammenhengene mellom hukommelse og SRM-effekten er begrenset. Spriggs og kolleger (2019) er blant de få som har studert og funnet sammenhenger mellom SRM-effekten og hukommelse. Funn presentert av Waage (2012) i en hovedoppgave ved Psykologisk institutt i Oslo, og studier som lanserer endringer i SRM som et mål på LTP-liknende mekanismer har også bidratt til utviklingen av denne studiens hypoteser. På bakgrunn av dette ønsket vi å verifisere den antatte sammenhengen mellom LTP og hukommelse som signifikante sammenhenger mellom mål på hukommelse og endringer i VEP. I denne studien ble det ikke funnet sammenhenger med ulike mål på visuell deklarativ hukommelse og modulering av VEP-komponenter. Funnene viser dermed diskrepans til det som tidligere har blitt funnet av Spriggs og kolleger (2019). Ulike forklaringer kan ligge bak dette nullfunnet. Én forklaring kan være at nevralt plastisitet ikke nødvendigvis forekommer likt på tvers av områder i den menneskelige hjernen og følgelig ikke representerer et globalt fenomen. Høyereordens hukommelse, slik som hukommelse av figurer, understøttes av andre områder i hjernen enn de områder som er knyttet til (det visuelle) SRM-fenomenet. Den nevralt plastisitet som SRM-effekten viser stammer fra deler av hjernens visuelle områder både i mennesker og studier av dyr (for eksempel Çavuş et al., 2012; Frenkel et al., 2006). Mens SRM-fenomenet gjerne knyttes til hjernens visuelle områder, ble LTP først beskrevet i kanin-hippocampus (Bliss & Lømo, 1973). Oppsummert kan en dermed forstå plastisitet som et komplekst fenomen, og at ulike kapasitet for plastisitet kan varierer mellom ulike hjerneområder. Dette vil kunne gjøre det vanskelig å oppdage mulige sammenhenger mellom SRM og mer avansert hukommelse.

Studier av forstyrrelser av SRM-effekt i grupper med psykiatriske diagnoser kontrasterer en slik argumentasjon (for eksempel Normann et al., 2007; Elvsåshagen et al., 2012; Çavuş et al., 2012). Alvorlig psykisk lidelse, slik som alvorlig depresjon, ser ut til å preges av generell forstyrrelse av plastisitet på tvers av ulike områder i hjernen (for eksempel Liu et al., 2017). Studier av forstyrret SRM hos pasientgrupper danner dermed grunnlaget for hypotesen om at

manglende plastisitet observert i visuelle områder ville kunne gjøre seg gjeldende også i andre hjerneområder, slik som hippocampus. Dette er bakgrunnen for studiens hypotese om korrelasjon mellom endringer i SRM og deklarativ hukommelse (av figurer) i denne studien. Bakgrunnen for manglende korrelasjon kan muligens knyttes til utvalget i denne studien heller enn at plastisitet ikke er et globalt fenomen. Vår studie hadde et relativt homogent utvalg. For å utforske fenomenet ytterligere vil et mindre homogent utvalg kunne gi utvidet forståelse.

Bakgrunnen for manglende replikasjon av tidligere studier som har sett sammenheng mellom hukommelse og SRM-effekten, samt relasjonen mellom SRM og VPL kan ha en rekke ulike forklaringer. Tidligere er det blitt presentert funn som konstituerer likheter mellom SRM-paradigmet og LTP, slik det er observert i invasive studier (for eksempel Cooke & Bear, 2014). Det er derimot grunnleggende forskjeller mellom de non-invasive og de invasive studiene (Sanders et al., 2018). Invasive studier av LTP er svært presise på enkeltcellenivå. EEG-studier av SRM er basert på mer distribuert nevralt aktivitet. Til tross for høy temporal oppløsning er metoden mindre egnet for spatial lokalisering. Studier som peker på individuell variasjon i SRM-effekten (Porto et al., 2015; Abuleil McChulloch & Thompson, 2019) viser at SRM-fenomenet ikke er like konsistent som LTP slik det er studert invasivt. Videreutvikling og etablering av non-invasive metoder kan ha stor nytteverdi for en utvidet forståelse av dette.

4.4 Metodiske svakheter ved denne studien

Hendelsesrelaterte potensialer (ERP) er det metodiske rammeverket som i denne studien er benyttet for å sammenlikne LTP-liknende prosesser (SRM) med hukommelse og VPL. Bruk av ERP har fordeler og begrensninger. Fordelen ved bruk av ERP som teknikk er at det detekterer signaler med høy temporal presisjon. En utfordring er at ERP-målet inneholder signaler av interesse, men også tilfeldig støy. Andre metoder for å studere nevralt plastisitet har andre fordeler. For eksempel ville en metode som fMRI resultert i høyere spatial oppløsning. Bruk av et annet metodisk rammeverk for å studere nevralt plastisitet i visuelle områder kunne derfor gitt annen innsikt.

En annen sentral utfordring ved denne studien er sammenlikning av utvalg med ulik størrelse. Hovedgruppen (n=40) er markert større enn kontrollgruppen (n=10). Kontrollgruppen er heller ikke et uavhengig utvalg. Kontrollgruppen var inkludert som en del av hovedgruppen

og deltakerne i kontrollgruppen har utført deler av paradigmet to ganger med seks måneders mellomrom. Hensikten med inkludering av en kontrollgruppe var å kontrollere for sammenhengen mellom VEP/SRM-stimulering og VPL. At deltakerne i kontrollgruppen fra før er kjent med testsituasjonen medfører usikkerhet rundt noen av de funn som er gjort. Som nevnt presterer kontrollgruppen bedre på den første runden med VPL, sammenliknet med hovedgruppen. Deltakernes tidligere kjennskap til eksperimentet gjør at forskjellen i gjennomsnittlige terskelnivåer kan forstås som en gjenkjenningseffekt. Det trer derfor frem som en svakhet ved denne studien at det ikke er inkludert en kontrollgruppe som ikke har kjennskap til oppgavene fra tidligere. Dette ville kunne gjort det lettere å svare på hvorvidt læringseffekten er langvarig eller kortvarig eller begge deler. En annen utfordring er at kontrollgruppen eksponeres for mindre visuell stimulering enn hovedgruppen (musikkintervensjon som supplement for VEP-paradigmet), noe som kan ha betydning med henblikk på «visuell fatigue».

I kontrollparadigmet har vi forsøkt å velge musikk som vekker minst mulig emosjonell respons hos deltakerne. Imidlertid kan det ikke utelukkes at deltakerne har ulike assosiasjoner og følgelig ulik grad av aktivering til musikken som er valgt. Få studier har sett direkte på hvordan musikk påvirker VPL slik det er studert i denne studien. Likevel har studier vist at musikk kan påvirke prestasjon på oppgaver knyttet til andre former for læring og hukommelse. Blant annet er musikk sett å kunne påvirke evnen til verbal innlæring (Nguyen & Grahn, 2017) og evnen til å skille fra hverandre følelsesuttrykk i ansikter blandet med visuell støy (Jolij & Meurs, 2011). En mulighet i fremtidige studier vil derfor kunne være å ha andre intervensjonsformer ved siden av musikk.

VPL-paradigmet i denne studien er som tidligere omtalt et eksplorerende design. Dette medfører at det også er andre metodiske svakheter som kan påvirke validiteten til studiens funn. Paradigmet er bygget opp på en slik måte at oppgavenes vanskelighetsgrad kalibreres etter deltakernes prestasjon på de fem innledende forsøkene. Dette gjøres hver gang deltakerne gjør oppgavene. Designet innebærer at feil på de fem første forsøkene får konsekvenser for vanskelighetsgraden på diskriminering mellom stimuli for de resterende 35 forsøkene i hver runde. Et design med et større antall forsøk før kalibrering av vanskelighetsgrad ville kunne gitt resultater som kunne tolkes med større sikkerhet. Videre har denne studien brukt gjennomsnittlige endringer i terskelnivå som indikasjon på effekten av VPL. Som nevnt tidligere forstås gjennomsnittlig terskelnivå som et tallfestet uttrykk for

deltakernes evne til å skille mellom sjakkbrettmønstret stimuli og maskerende støy. Det trengs likevel flere studier for å bekrefte hvorvidt endringer i gjennomsnittlig terskelnivå er det beste gjeldende målet på en antatt visuell læringseffekt. Det er også slik at et større utvalg med et mer representativt aldersspenn ville kunne gjort funnene om antatt læringseffekt ikke bare sikrere, men også mer tilgjengelig for generalisering.

4.5 Fremtidig forskning

Funnene fra denne studien danner grunnlaget for flere interessante problemstillinger for fremtidige studier. Det trengs mer forskning på individuell variasjon i SRM-effekten. Slik kunnskap kan bidra til økt forståelse rundt hvordan modulering av VEP-komponenter påvirkes av variasjoner i parametere ved stimuli, men også i hvilken grad faktorer som alder påvirker modulering. Mer forskning trengs for å avgjøre hvilken rolle høyfrekvent visuell stimulering har på VPL og hvor vedvarende effekten av stimuleringen er. I tråd med dual-plastisitetsmodellen (Watanabe & Sasaki, 2015) vil det i fremtidige studier være viktig å skille mellom VPL som i ulik grad påvirkes av selektiv oppmerksomhet. Dette kan gi økt forståelse for hvordan ulike aspekter av VPL samspiller med SRM-effekten, noe som tenkes å bidra til økt forståelse for sammenhengen mellom LTP-liknende plastisitet og VPL. Mer forskning trengs også for å få en bedre forståelse av forholdet mellom LTP-liknende plastisitet og hukommelse. Blant annet vil det være interessant å inkludere flere typer hukommelsesoppgaver, ikke bare hukommelse av figurer. Det vil også være interessant å se på forskjeller mellom kliniske grupper og friske kontroller.

Elektrofysiologiske metoder er i stadig utvikling. Nyere teknologi har bidratt til utvikling med hensyn til utbedring av den spatiale oppløsningen i EEG-metodikk, for eksempel kilde lokalisering av den elektrofysiologiske aktiviteten. Det kan tenkes at slike metoder kan gi økt forståelse av sammenhengene mellom LTP, VPL og hukommelse.

4.6 Konklusjon

Denne studien er den første som har undersøkt sammenhenger mellom SRM, VPL og hukommelse i ett og samme eksperimentelle paradigme. Funnene i studien replikerer tidligere forskning av VEP-modulering etter høyfrekvent visuell stimulering. Funnene understreker viktigheten av utvidet forståelse for den betydningen individuell variasjon og forskjellige stimuleringsparametere har på de ulike VEP-komponentene. Funnene indikerer at

visuell stimulering potensielt kan fungere prestasjonsfremmende på evnen til å diskriminere mellom stimulus (hovedmål) og maskerende støy. En mulig tolkning er at denne prestasjonsforbedringen kan forstås som VPL. Nøyaktig hvordan dette skjer, og varigheten av en slik læringseffekt er imidlertid usikkert.

En sentral hypotese i denne studien omhandlet sammenhengen mellom SRM og VPL, og mellom hukommelse og SRM-effekten. Dette for å undersøke hvorvidt LTP-liknende mekanismer spiller en rolle i disse fenomenene. Det ble funnet trendsignifikante sammenhenger mellom SRM og VPL. Vi fant imidlertid ingen signifikante sammenhenger med de ulike målene på hukommelse av figurer. Til tross for få signifikante sammenhenger og flere metodologiske svakheter, trer paradigmet frem som en potensielt effektiv tilnærming for å kunne generere kunnskap rundt rollen LTP-liknende plastisitet har i menneskelig hukommelse og VPL. Et mer heterogent utvalg, bruk av kontrollgrupper, variasjon i VPL-oppgaver og mer omfattende batteri av nevropsykologiske tester av hukommelse vil muliggjøre at tilsvarende paradigmer kan gi viktig kunnskap om nevralt mekanismer bak læring og hukommelse. Utviklingen av paradigmet vil også kunne tjene på innlemming av bredere og mer avanserte elektrofysiologiske metoder enn ERP. Videreutvikling av paradigmet vil kunne bidra til økt forståelse av LTP-liknende plastisitet og hvordan dette er viktig for menneskelig hukommelse og læring. Videreutvikling vil også kunne bidra til økt forståelse for sammenhengen mellom plastisitet og psykopatologi, noe som kan tenkes å få kliniske implikasjoner.

Litteraturliste

- Aberg, K.C., & Herzog, M.H. (2012). About similar characteristics of visual perceptual learning and LTP. *Vision Research*, 61, 100-106. doi: 10.1016/j.visres.2011.12.013
- Abraham, W. C., Logan, B., Greenwood, J. M., & Dragunow, M. (2002). Induction and experience-dependent consolidation of stable long-term potentiation lasting months in the hippocampus. *Journal of Neuroscience*, 22(21), 9626-9634.
- Abuleil, D., Mcculloch, D. L., & Thompson, B. (2019). Older adults exhibit greater visual cortex inhibition and reduced visual cortex plasticity compared to younger adults. *Frontiers in Neuroscience*, 13(JUN). <https://doi.org/10.3389/fnins.2019.00607>
- Ahissar, M., & Hochstein, S. (1993). Attentional control of early perceptual learning. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90(12), 5718-5722.
- Ahissar, M., & Hochstein, S. (1997). Task difficulty and the specificity of perceptual learning. *Nature*, 387(6631), 401.
- Ahissar, M., & Hochstein, S. (2004). The reverse hierarchy theory of visual perceptual learning. *Trends in cognitive sciences*, 8(10), 457-464.
- Allen, M., Poggiali, D., Whitaker, K., Marshall, T. R., & Kievit, R. A. (2019). Raincloud plots: a multi-platform tool for robust data visualization. *Wellcome Open Research*, 4, 63. <https://doi.org/10.12688/wellcomeopenres.15191.1>
- Ashley, S., & Pearson, J. (2012). When more equals less: Overtraining inhibits perceptual learning owing to lack of wakeful consolidation. *Proceedings of the Royal Society B: Biological Sciences*, 279(1745), 4143-4147. <https://doi.org/10.1098/rspb.2012.1423>
- Baddeley, A. (1992). Working memory. *Science*, 255(5044), 556-559. <https://doi.org/10.1126/science.1736359>
- Bao, M., Yang, L., Rios, C., He, B., & Engel, S. A. (2010). Perceptual learning increases the strength of the earliest signals in visual cortex. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 30(45), 15080-4. doi:10.1523/JNEUROSCI.5703-09.2010
- Baltaci, S. B., Mogulkoc, R., & Baltaci, A. K. (2019). Molecular mechanisms of early and late LTP. *Neurochemical research*, 44(2), 281-296.
- Belouchrani, A., Abed-Meraim, K., & Cardoso, J.-F. (1993). Second-order blind separation of temporally correlated sources. *Proc. Int. Conf. on ...*, (1), 2-7. Hentet fra: http://www.researchgate.net/publication/2699542_Second_Order_Blind_Separation_of_Temporally_Correlated_Sources/file/50463517ab3e0aed06.pdf
- Bennefl, R. G., & Westheimer, G. (1991). The effect of training on visual alignment discrimination and grating resolution. *Perception & psychophysics*, 49(6), 541-546.

- Berry, R. L., Teyler, T. J., & Taizhen, H. (1989). Induction of LTP in rat primary visual cortex: Tetanus parameters. *Brain Research*, 481, 221–227.
[https://doi.org/10.1016/0006-8993\(89\)90797-X](https://doi.org/10.1016/0006-8993(89)90797-X)
- Beste, C., Wascher, E., Güntürkün, O., & Dinse, H. R. (2011). Improvement and impairment of visually guided behavior through LTP- and LTD-like exposure-based visual learning. *Current Biology*, 21(10), 876–882.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.03.065>
- Bliss, T. V., & Cooke, S. F. (2011). Long-term potentiation and long-term depression: a clinical perspective. *Clinics*, 66, 3-17.
- Bliss, T. V., & Lømo, T. (1973). Long-lasting potentiation of synaptic transmission in the dentate area of the anaesthetized rabbit following stimulation of the perforant path. *The Journal of physiology*, 232(2), 331-356.
- Brady, T. F., Konkle, T., & Alvarez, G. A. (2011). A review of visual memory capacity: Beyond individual items and toward structured representations. *Journal of Vision*, 11(5), 1–34. <https://doi.org/10.1167/11.5.1>
- Bruns, P., & Watanabe, T. (2019). Perceptual learning of task-irrelevant features depends on the sensory context. *Scientific reports*, 9(1), 1-7.
- Çavuş, I., Reinhart, R. M. G., Roach, B. J., Gueorguieva, R., Teyler, T. J., Clapp, W. C., ... Mathalon, D. H. (2012). Impaired visual cortical plasticity in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 71(6), 512–520.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.01.013>
- Clapp, W. C., Zaehle, T., Lutz, K., Marcar, V. L., Kirk, I. J., Hamm, J. P., ... Jancke, L. (2005). Effects of long-term potentiation in the human visual cortex: A functional magnetic resonance imaging study. *NeuroReport*, 16(18), 1977–1980.
<https://doi.org/10.1097/00001756-200512190-00001>
- Clapp, W. C., Hamm, J. P., Kirk, I. J., & Teyler, T. J. (2012). Translating long-term potentiation from animals to humans: a novel method for noninvasive assessment of cortical plasticity. *Biological psychiatry*, 71(6), 496-502.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.08.021>
- Clapp, W. C., Kirk, I. J., Hamm, J. P., Shepherd, D., & Teyler, T. J. (2005). Induction of LTP in the human auditory cortex by sensory stimulation. *European Journal of Neuroscience*, 22(5), 1135-1140.
- Cohen, M. X. (2017). Where Does EEG Come From and What Does It Mean? *Trends in Neurosciences*. Elsevier Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2017.02.004>
- Cooke, S. F., & Bear, M. F. (2010). Visual experience induces long-term potentiation in the primary visual cortex. *Journal of Neuroscience*, 30(48), 16304–16313.
<https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4333-10.2010>

- Cooke, S. F., & Bear, M. F. (2014). How the mechanisms of long-term synaptic potentiation and depression serve experience-dependent plasticity in primary visual cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*. Royal Society. <https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0284>
- Cooke, S. F., & Bliss, T. V. P. (2006). Plasticity in the human central nervous system. *Brain*. Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/brain/awl082>
- Delorme, A., & Makeig, S. (2004). EEGLAB: An open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *Journal of Neuroscience Methods*, 134(1), 9–21. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2003.10.009>
- Delorme, A., Palmer, J., Onton, J., Oostenveld, R., & Makeig, S. (2012). Independent EEG sources are dipolar. *PloS one*, 7(2).
- Demany, L. (1985). Perceptual learning in frequency discrimination. *The Journal of the Acoustical Society of America*, 78(3), 1118-1120.
- Diaz, J. A., Queirazza, F., & Philiastides, M. G. (2017). Perceptual learning alters post-sensory processing in human decision-making. *Nature Human Behaviour*, 1(2), 0035.
- Doshier, B & Lu, Z. L. (1998). Perceptual learning reflects external noise filtering and internal noise reduction through channel reweighting. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 95(23), 13988-13993.
- Doshier, B., & Lu, Z.L. (2017). Visual perceptual learning and models. *Annual Review of Vision Science*, 3:1, 343-363
- Dunlap, W. P., Cortina, J. M., Vaslow, J. B., & Burke, M. J. (1996). Meta-analysis of experiments with matched groups or repeated measures designs. *Psychological Methods*, 1(2), 170–177. <https://doi.org/10.1037/1082-989X.1.2.170>
- Elvsåshagen, T., Moberget, T., Bøen, E., Boye, B., Englin, N. O. A., Pedersen, P., ... Andersson, S. (2012). Evidence for impaired neocortical synaptic plasticity in bipolar II disorder. *Biological Psychiatry*, 71(1), 68–74. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.09.026>
- Fahle, M. (2005). Perceptual learning: specificity versus generalization. *Current opinion in neurobiology*, 15(2), 154-160.
- Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A. G., & Buchner, A. (2007). G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. In *Behavior Research Methods* (Vol. 39, pp. 175–191). Psychonomic Society Inc. <https://doi.org/10.3758/BF03193146>
- Fiorentini, A., & Berardi, N. (1980). Perceptual learning specific for orientation and spatial frequency. *Nature*, 287(5777), 43-44.

- Frenkel, M. Y., Sawtell, N. B., Diogo, A. C. M., Yoon, B., Neve, R. L., & Bear, M. F. (2006). Instructive Effect of Visual Experience in Mouse Visual Cortex. *Neuron*, 51(3), 339–349. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2006.06.026>
- Gilbert, C. D., Li, W., & Piech, V. (2009). Perceptual learning and adult cortical plasticity. *The Journal of physiology*, 587(12), 2743-2751.
- Gold, J. I., & Watanabe, T. (2010). Perceptual learning. *Current biology*, 20(2), R46-R48.
- Goldstone, R. L. (1998). Perceptual learning. *Annu. rev. Psychology*, 49, 585-612.
- Green, A. J. (2012) Visual Evoked Potentials, electroretinography, and other diagnostic approaches to the visual system. I M.J. Aminoff (Red.), *Clinical neurology*, s. 477-503. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/C2010-0-65599-4>
- Hao, L., Yang, Z., & Lei, J. (2018). Underlying Mechanisms of Cooperativity, Input Specificity, and Associativity of Long-Term Potentiation Through a Positive Feedback of Local Protein Synthesis. *Frontiers in Computational Neuroscience*, 12, 25.
- Hillyard, S. A., Vogel, E. K., & Luck, S. J. (1998). Sensory gain control (amplification) as a mechanism of selective attention: Electrophysiological and neuroimaging evidence. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, 353(1373), 1257–1270. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0281>
- Hua, T., Bao, P., Huang, C. B., Wang, Z., Xu, J., Zhou, Y., & Lu, Z. L. (2010). Perceptual learning improves contrast sensitivity of V1 neurons in cats. *Current Biology*, 20(10), 887-894.
- Jeter, P. E., Doshier, B. A., Petrov, A., & Lu, Z. L. (2009). Task precision at transfer determines specificity of perceptual learning. *Journal of vision*, 9(3), 1-1.
- Jolij, J., & Meurs, M. (2011). Music Alters visual perception. *PLoS ONE*, 6(4). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018861>
- Kappenman, E. S., & Luck, S. J. (2012). ERP components: The ups and downs of Brainwave recording. I S.J. Luck og E.S. Kappenman (Red.), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components (pp. 3-30). Oxford University Press. <https://doi.org/10.1093/oxfordhb/9780195374148.001.0001>.
- Klöppel, S., Lauer, E., Peter, J., Minkova, L., Nissen, C., Normann, C., Reis, J., Mainberger, F., Bach, M., & Lahr, J. (2015). LTP-like plasticity in the visual system and in the motor system appear related in young and healthy subjects. *Front. Hum. Neuroscience*, 9, 506- doi: 10.3389/fnhum.2015.00506
- Lahr, J., Peter, J., Bach, M., Mader, I., Nissen, C., Normann, C., ... Klöppel, S. (2014). Heterogeneity of Stimulus-Specific response modification—an fMRI study on neuroplasticity. *Frontiers in Human Neuroscience*, 8(SEP). <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00695>

- Law, C. T., & Gold, J. I. (2008). Neural correlates of perceptual learning in a sensory-motor, but not a sensory, cortical area. *Nature neuroscience*, 11(4), 505
- Liu, J., Lu, Z. L., & Doshier, B. A. (2010). Augmented Hebbian reweighting: Interactions between feedback and training accuracy in perceptual learning. *Journal of vision*, 10(10), 29-29.
- Liu, W., Ge, T., Leng, Y., Pan, Z., Fan, J., Yang, W., & Cui, R. (2017). The role of neural plasticity in depression: from hippocampus to prefrontal cortex. *Neural Plasticity*, 2017.
- Lu, Z. L., Hua, T., Huang, C. B., Zhou, Y., & Doshier, B. A. (2011). Visual perceptual learning. *Neurobiology of learning and memory*, 95(2), 145-151.
- Luck, S. J. (2005). An Introduction to Event-Related Potentials and Their Neural Origins. I S.J. Luck (RED.), *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*, 2–50. Cambridge. The MIT press. <https://doi.org/10.1007/s10409-008-0217-3> (Kap 1)
- Luck, S.J. (2005). The design and interpretation of ERP experiments. I S.J. Luck (Red.), *An introduction to the event-related potential technique*, 51-96. Cambridge. The MIT press. (Kap 7)
- Luck, S. J., Woodman, G. F., & Vogel, E. K. (2000). Event-related potential studies of attention. *Trends in Cognitive Sciences*. [https://doi.org/10.1016/S1364-6613\(00\)01545-X](https://doi.org/10.1016/S1364-6613(00)01545-X)
- Lømo, T. (2012) Plastisitet i hjernen: mekanismer og betydning. I Fladby, T., Andersson, S., og Gjerstad, L, (Red). *Nevropsykiatri. Metoder og kliniske perspektiver* (s.65-71). Oslo: Gyldendal Norsk Forlag.
- Majdan, A., Sziklas, V., & Jones-Gotman, M. (1996). Performance of healthy subjects and patients with resection from the anterior temporal lobe on matched tests of verbal and visuoperceptual learning. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 18(3), 416–430. <https://doi.org/10.1080/01688639608408998>
- Malenka, R. C., & Nicoll, R. A. (1999). Long-term potentiation--a decade of progress? *Science*, 285(5435), 1870-1874.
- Marzoll, A., Saygi, T., & Dinse, H. R. (2018). The effect of LTP- and LTD-like visual stimulation on modulation of human orientation discrimination. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34276-z>
- Mitchell, C., Nash, S., & Hall, G. (2008). The intermixed-blocked effect in human perceptual learning is not the consequence of trial spacing. *Journal of Experimental Psychology: Learning, Memory, and Cognition*, 34(1), 237.
- McGovern, D.P., Webb, B.S., & Pierce, J. W. (2012). Transfer of perceptual learning between different visual tasks. *Journal of vision*, 12 (11):4, 1-11. doi: 10.1167/12.11.4

- Morris, R. (2016) Learning and Memory. I Pfaff D., Volkow N. (Red) Neuroscience in the 21st Century. Springer, New York, NY
- Normann, C., Schmitz, D., Fürmaier, A., Döing, C., & Bach, M. (2007). Long-Term Plasticity of Visually Evoked Potentials in Humans is Altered in Major Depression. *Biological Psychiatry*, 62(5), 373–380. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.10.006>
- Pegado, F., Vankrunkelsven, H., Steyaert, J., Boets, B., & De Beeck, H. O. (2016). Exploring the use of sensorial LTP/LTD-Like stimulation to modulate human performance for complex visual stimuli. *PLoS ONE*, 11(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0158312>
- Pion-Tonachini, L., Kreutz-Delgado, K., & Makeig, S. (2019). ICLabel: An automated electroencephalographic independent component classifier, dataset, and website. *NeuroImage*, 198, 181–197. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.05.026>
- Porto, F. H. de G., Fox, A. M., Tusch, E. S., Sorond, F., Mohammed, A. H., & Daffner, K. R. (2015). In vivo evidence for neuroplasticity in older adults. *Brain Research Bulletin*, 114, 56–61. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2015.03.004>
- Pratt, H. (2012). Sensory ERP components. I S.J. Luck og E.S Kappenman (Red.), *The Oxford handbook of Event-related potential components*, s.89-114. Oxford University Press
- Queenan, B. N., Ryan, T. J., Gazzaniga, M. S., & Gallistel, C. R. (2017). On the research of time past: The hunt for the substrate of memory. *Annals of the New York Academy of Sciences*. Blackwell Publishing Inc. <https://doi.org/10.1111/nyas.13348> (brukt i innledningen)
- Rocha, M. V., Nery, F., Galvão-de-Almeida, A., de Castro Quarantini, L., & Miranda-Scippa. (2017). Neuroplasticity in Bipolar Disorder: Insights from Neuroimaging. *Synaptic Plasticity*, 193.
- Richards, B. A., & Frankland, P. W. (2017). The persistence and transience of memory. *Neuron*, 94(6), 1071-1084.
- Sagi, D. (2011). Perceptual learning in vision research. *Vision research*, 51(13), 1552-1566.
- Sale, A., De Pasquale, R., Bonaccorsi, J., Pietra, G., Olivieri, D., Berardi, N., & Maffei, L. (2011). Visual perceptual learning induces long-term potentiation in the visual cortex. *Neuroscience*, 172, 219–225. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2010.10.078>
- Sanders, P. J., Thompson, B., Corballis, P. M., Maslin, M., & Searchfield, G. D. (2018). A review of plasticity induced by auditory and visual tetanic stimulation in humans. *European Journal of Neuroscience*. Blackwell Publishing Ltd. <https://doi.org/10.1111/ejn.14080>
- Schoups, A., Vogels, R., Qian, N., & Orban, G. (2001). Practising orientation identification improves orientation coding in V1 neurons. *Nature*, 412(6846), 549-553.

- Shadlen, M. N., & Newsome, W. T. (2001). Neural basis of a perceptual decision in the parietal cortex (area LIP) of the rhesus monkey. *Journal of neurophysiology*, 86(4), 1916-1936.
- Shiu, L. P., & Pashler, H. (1992). Improvement in line orientation discrimination is retinally local but dependent on cognitive set. *Perception & psychophysics*, 52(5), 582-588.
- Sowden, P. T., Rose, D., & Davies, I. R. (2002). Perceptual learning of luminance contrast detection: Specific for spatial frequency and retinal location but not orientation. *Vision research*, 42(10), 1249-1258.
- Spriggs, M. J., Cadwallader, C. J., Hamm, J. P., Tippett, L. J., & Kirk, I. J. (2017). Age-related alterations in human neocortical plasticity. *Brain Research Bulletin*, 130, 53–59. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2016.12.015>
- Spriggs, M. J., Thompson, C. S., Moreau, D., McNair, N. A., Wu, C. C., Lamb, Y. N., ... Kirk, I. J. (2019). Human Sensory LTP Predicts Memory Performance and Is Modulated by the BDNF Val66Met Polymorphism. *Frontiers in Human Neuroscience*, 13. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2019.00022>
- Squire, L. R. (2004). Memory systems of the brain: A brief history and current perspective. *Neurobiology of Learning and Memory* (Vol. 82, pp. 171–177). <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2004.06.005>
- Squire, L. R. (2009). The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. *Neuron*. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2008.12.023>
- Squire, L. R., & Dede, A. J. (2015). Conscious and unconscious memory systems. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 7(3), a021667. [doi:10.1101/cshperspect.a021667](https://doi.org/10.1101/cshperspect.a021667)
- Tartaglia, E. M., Bamert, L., Mast, F. W., & Herzog, M. H. (2009). Human perceptual learning by mental imagery. *Current Biology*, 19(24), 2081-2085.
- Teplan, M. (2002). Fundamentals of EEG measurement. *Measurement Science Review*, 2(2), 1–11.
- Teyler, T. J., Hamm, J. P., Clapp, W. C., Johnson, B. W., Corballis, M. C., & Kirk, I. J. (2005). Long-term potentiation of human visual evoked responses. *European Journal of Neuroscience*, 21(7), 2045-2050. [doi:10.1111/j.1460-9568.2005.04007.x](https://doi.org/10.1111/j.1460-9568.2005.04007.x)
- Thakkar, K. N., Antinori, A., Carter, O. L., & Brascamp, J. W. (2019). Altered short-term neural plasticity related to schizotypal traits: Evidence from visual adaptation. *Schizophrenia research*, 207, 48-57.
- Tsodyks, M., & Gilbert, C. (2004). Neural networks and perceptual learning. *Nature*, 431(7010), 775-781

- Vogel, E. K., & Luck, S. J. (2000). The visual N1 component as an index of a discrimination process. *Psychophysiology*, 37(2), 190–203.
<https://doi.org/10.1017/S0048577200981265>
- Vogels, R. (2010). Mechanisms of visual perceptual learning in macaque visual cortex. *Topics in cognitive science*, 2(2), 239-250.
- Waage, T. R. (2012). Stimulus-specific synaptic plasticity in bipolar II disorder. Hentet fra:
<https://www.duo.uio.no/handle/10852/18189>
- Walker, M. P., Stickgold, R., Alsop, D., Gaab, N., & Schlaug, G. (2005). Sleep-dependent motor memory plasticity in the human brain. *Neuroscience*, 133(4), 911-917.
- Wasserman, T., & Wasserman, L. D. (2019). Neural Plasticity and Its Implications for Therapy. In *Therapy and the Neural Network Model* (pp. 45-57). Springer, Cham.
- Watanabe, T., & Sasaki, Y. (2015). Perceptual learning: toward a comprehensive theory. *Annual review of psychology*, 66, 197-221.
- Woodman, G. F. (2010). A brief introduction to the use of event-related potentials in studies of perception and attention. *Attention, Perception, and Psychophysics*. Springer New York LLC. <https://doi.org/10.3758/BF03196680>
- Yuste, R. (2015). From the neuron doctrine to neural networks. *Nature reviews neuroscience*, 16(8), 487.
- Zak, N., Moberget, T., Bøen, E., Boye, B., Waage, T. R., Dietrichs, E., ... Elvsåshagen, T. (2018). Longitudinal and cross-sectional investigations of long-term potentiation-like cortical plasticity in bipolar disorder type II and healthy individuals. *Translational Psychiatry*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0151-5>
- Zhang, J., & Kourtzi, Z. (2010). Learning-dependent plasticity with and without training in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(30), 13503-13508.

Vedlegg / Appendiks