

# Hjärnan formas av stimulans och utmaningar

*"The brain struggle to understand the brain is society trying to explain itself"*

C Blakemore

Hjärnan är ett otroligt sinnrikt och komplext organ och människans absolut viktigaste tillgång. Den är förutsättningen för vår förmåga att uppfatta, tolka och kommunicera med omvärlden, för allt skapande – litteratur, konst, musik, hela vår kultur med dess mångfald, vetenskap och teknisk utveckling. Redan de gamla grekerna visste att det är hjärnan som är sätet för såväl våra känslor som vår tankeverksamhet. »Endast från hjärnan utgår lek, förtjusning, skratt och skämt, liksom bekymmer, sorg, hopplöshet och klagan. Och genom hjärnan vinner vi visdom och kunskap, vi ser och hör och kan urskilja vad som är fult och vad som är vackert – – –», kan vi läsa i Hipokrates skrifter.

Vår hjärna påverkas och förändras hela livet beroende på vad vi ser, hör, gör och tänker. Att vi får nya ideer, kan förvärva nya färdigheter, ändra uppfattning, forma och omforma minnen, allt är ett uttryck för hjärnans plasticitet, det vill säga förmåga att förändras till följd av utifrån kommande stimuli eller av vår egen tankeverksamhet, vår nästan ständigt pågående inre monolog.

Att barnets hjärna är formbar har länge varit allmänt accepterat. Debatten om vad som är genetiskt betingat och vad som beror på uppväxtmiljö – en ganska fruktlös debatt – är ständigt aktuell hos olika grupper i samhället. Den intressanta frågan hur vår hjärna kan förändras senare i livet och hur vi själva kan påverka detta har inte tilldragit sig någon större uppmärksamhet. Det har ansetts att den vuxna hjärnan är ganska rigid.

En anledning till den tidigare negati-

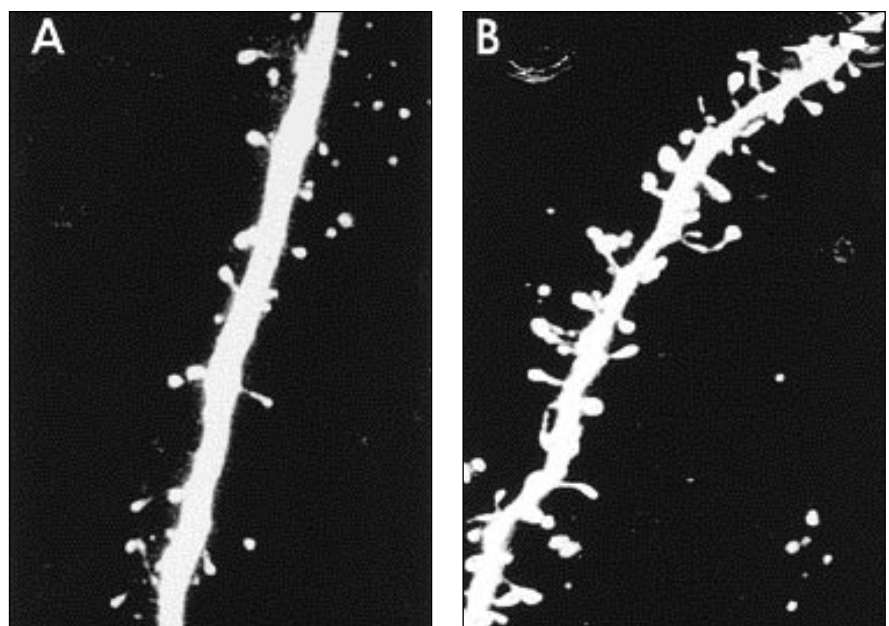
va synen på den vuxna hjärnan är att hjärnskador är svåra att behandla och ofta ger bestående men. Men de senaste decenniernas landvinningar inom neurovetenskaperna, med ökad kunskap om hur den friska hjärnan fungerar, påverkas av olika stimuli och reagerar vid skador, öppnar nya vägar och möjligheter för att behandla en skadad hjärna och kanske till och med för att kompensera genetiska defekter.

## Hur kan man påvisa plasticitet?

En nervcell kan ha direkta kontakter med 1000-tals andra nervceller. Redan på sent 1940-tal framförde den kanadensiske psykologen Donald Hebb [1] en hypotes om att samtidig aktivitet i två nervceller ökar den synaptiska styrkan mellan dem. Populärt har detta givit upphov till talesättet »cells that fire together, wire together». Hebb gjorde också intressanta beteendeförsök där han tog hem några laboratorieråttor som fick springa omkring fritt och visade att de blev duktigare att lösa problem än råttor som hela tiden varit på laboratoriet. Senare forskning har visat att

## Sammanfattat

- En frisk hjärna är formbar livet ut.
- Aktiviteter som ökar impulsflödet stimulerar till fler nervcellsförgreningar och synapser.
- Inläring och träning kan också påverka det antal nervceller som engageras, d v s tillfälligt eller mer bestående modifiera gränserna för våra »hjärnbarkskartor». Motsatsen sker vid minskat impulsflöde, t ex vid immobilisering av en kroppsdel.
- Meningsfulla aktiviteter bidrar till att kompensera för den nervcellsförlust som sker vid normalt åldrande.
- Ökad kunskap om hjärnans plasticitet kan leda till nya behandlingsstrategier.



**Figur 1.** Detalj av en dendrit, nervcellsförgrening, med små utskott, »spines», från pyramidceller i hjärnbarken (hjässloben). Man räknar med att upp till 90 procent av alla synapser finns på sådana spines. A. Dendrit från en råtta som bott i en vanlig råttbur. B. Dendrit från en råtta som under tre veckor fått vistas i större burar med möjlighet till olika aktiviteter. Konfokalmikroskopi, bild tagen av Pavel Belichencho i ett samarbetsprojekt.

## Författare

BARBRO B JOHANSSON

professor, institutionen för klinisk neurovetenskap, sektionen för experimentell neurologi, Wallenberg Neurocentrum, Universitetssjukhuset, Lund.

E-post: Barbro.Johansson@neuro.lu.se

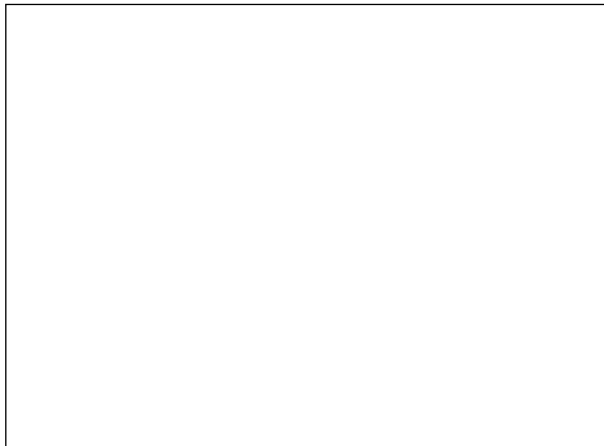
hjärnan hos djur som vistas i burar som tillåter diverse aktiviteter, »berikad miljö», bland annat utvecklar fler nervcells-förgreningar och synapser (Figur 1) samt producerar mer signalsubstanser och tillväxtfaktorer [1].

En annan aspekt på plasticitet är att impulsflödet i känsel-, hörsel-, lukt- och synbanor kan påverka det antal nervceller som engageras [2]. Om man tränar en apa att röra vid ett roterande hjul med pekfingeret ökar antalet nervceller i den del av hjärnbarken som mottar impulser från pekfingerets fingertopp, som rörde vid hjulet [3] (Figur 2). På liknande sätt har man visat att blinda individer som läser blindskrift har en större hjärnbarksrepresentation för distala delen av pekfingeret än seende individer, och att området till och med varierar med dagarnas läsaktiviteter [4].

Eleganta studier visar att en tillfällig rekrytering av grannceller förekommer vid inläring. När vi lärt oss en uppgift minskar antalet nervceller som engageras för uppgiften [5]. Motorisk och kombinerad visuell/motorisk inläring kan också innebära en omfördelning av neuronal aktivering, det vill säga vi använder delvis andra områden när vi lär oss än när vi behärskar en uppgift. Lokalbedövning av en nerv kan minska hjärnbarkens representation, givetvis övergående när bedövningen släpper. Motsvarande sker vid immobilisering (till exempel gipsning) av en kroppsdel. Jag känner inte till att några studier är gjorda på astronauter, men skulle gissa att deras »hjärnkartor» kan vara ganska störda vid återkomsten till jorden.

### Astrocyternas roll

Överföring av information sker inte enbart direkt från nervcell till nervcell. Information kan också spridas via extracellulär vätska och astrocyter. Astrocyterna, som är många fler än nervcellerna, är kopplade till varandra genom så kallade gap junctions, som består av kanalbildande proteiner, konnexiner. Genom dessa uppstår funktionella syncytier som tillåter spridning av metaboliter, joner och signalsubstanser över större områden. Gap junctions finns även mellan astrocyter och nervceller [6], och enligt mångas uppfattning astrocyterna aktiv del vid reglering av synapser. De hypertrofierar och omstruktureras i samband med nybildning av synapser, sannolikt både genom direkt neuron-gliainteraktion och som svar på det metabola kravet vid ökad frisättning av signalsubstanser. Många av de receptorer som finns på nervceller-



**Figur 2.** A motsvarar det område i hjärnbarken hos en apa som får känselinformation från det fingerområde som är markerat. B visar att området blivit större efter träning, det vill säga intilliggande nervceller har engagerats i uppgiften. Från Jenkins et al, 1990 [3].

nas membran finns också på astrocyternas cellmembraner.

Kunskapen om att frisättning av kväveoxid är en viktig komponent för inläring, minne och plasticitet pekar på ytterligare en spridningsmöjlighet. Gaser sprids mycket snabbt via extracellulära rummet och kan dessutom fritt passera cellmembraner.

### Vad gör stamceller?

Det har tidigare ansetts att det inte bildas några nya nervceller efter födseln. Att nervceller i princip inte nybildas har nog ett överlevnadsvärde, nya celler skulle sannolikt ställa till oreda i våra neurala nätverk. Men som framgått, inte minst av de senaste årens massmediala rapporter, finns det undantag från den regeln. Neuronala stamceller är de celler som ger upphov till både nervceller, astrocyter och oligodentrocyter under fosterstadiet. Det har länge varit känt att stamceller hos fåglar bildar nya nervceller med årliga variationer, och redan i mitten av 1960-talet rapporterades om nybildning av nervceller i hippocampus och bulbus olfactorius hos råttor och marsvin.

Men det är först under senare delen av 1990-talet som forskningen tagit fart [7], en forskning där flera svenska forskargrupper deltar och gjort betydande insatser. Stamceller – eller prekursorceller – från vuxna hjärnor kan odlas in vitro och manipuleras in vivo. Att det finns stamceller också i human hjärna visades först i cellkulturer av hjärnvävnad som avlägsnats under neurokirurgisk operation. Att dessa celler också delar sig och kan bilda nya nervceller i gyrus dentatus (hippocampus) hos levande individer har visats i en svensk studie [8].

Hur stamcellerna utvecklas beror på en komplex interaktion mellan medfödda program och extern påverkan. Bland

faktorer som kan påverka cell-delning och nervcellsnybildning kan nämnas tillväxtfaktorer, hormoner, stress och miljöfaktorer. Amerikanska studier har visat att aktivitetsbefrämjande miljö stimulerar proliferation av stamceller och ökad neurogenes hos en musstam, men inte hos en annan. Intressant nog sågs den goda effekten hos en mindre begåvad musstam, och mössens spatiala minne förbättrades. I en motsvarande studie på råttor i Göteborg noterades ingen ökad proliferation, men ingen ökad neurogenes hos en musstam, och mössens spatiala minne förbättrades. I en motsvarande studie på råttor i Göteborg noterades ingen ökad proliferation, men ingen ökad neurogenes hos en musstam, och mössens spatiala minne förbättrades. I en motsvarande studie på råttor i Göteborg noterades ingen ökad proliferation, men ingen ökad neurogenes hos en musstam, och mössens spatiala minne förbättrades.

Skador lokalt i hippocampus eller ischemiska skador kan också

inducera en övergående ökning av neurogenesen i hippocampus [9, 10]. Om det finns någon korrelation mellan cellnybildningen och det funktionella utfallet har inte visats. Kanske är det av större intresse att stamceller kan odlas in vitro och sedan inplanteras i hjärnan. I frisk hjärnbark utvecklas de till gliaceller. Men placeras de i en hjärnbark där man selektivt har inducerat en skada på pyramidcellerna kan de odlade cellerna differentiera till nya pyramidceller i just det område där nervcellerna förstörts [11]. Substanser i den skadade vävnaden tycks ge signaler som stimulerar utvecklingen till nervceller.

### Våra föränderliga minnen

Hjärnan bearbetar aktivt inkommande information och kodar, tolkar och konstruerar minnen med hjälp av tidigare erfarenheter, allmän kunskap och ledtrådar i omgivningen. När vi träffar någon som varit med om samma sak som vi själva slås vi ofta av att vi har helt olika minne av händelsen. Det betyder inte att den ene har ett bättre minne än den andra. Men inkodningen av minnet beror bland annat på vår egen situation när det inträffade, hur viktig händelsen var för oss, hur alerta vi var och i vilken sinnesstämning vi befann oss. Varje gång vi erinrar oss händelsen kan den ändras i positiv eller negativ riktning, något kan läggas till eller tas ifrån beroende på den aktuella situationen. Minnet kan bli mer positivt eller mer negativt baserat på vår egen inre monolog eller influeras av andras uppfattning. Detta är ett stort problem inom vittnespsykologin. Man behöver ingalunda använda sig av »hjärntvätt» för att skapa falska minnen. Upprepade ledande frågor kan få friska individer att tro sig ha varit med om något som aldrig inträffat.

Tidigare trodde man att hela minnen låg samlade på ett ställe, så kallat

engram. Detta var baserat på observationer gjorda på 1950-talet av den kanadensiske neurokirurgen Penfield, som under operationer på individer med epilepsi stimulerade temporalloben hos vakna patienter, som då ibland kunde se hela minnesbilder framför sig. Nu vet vi att de olika delarna i ett minne ligger spridda på olika ställen i hjärnan.

Om jag säger Stockholms stadshus så tänker ni omedelbart på husets läge, ni ser det framför er – storlek, färg, form, material – ni kommer ihåg tillfället ni varit där, ni kanske tänker på Nobelstiftelserna, är ni arkitekturintresserade kommer ni ihåg arkitektens namn och byggnadsår m m. Genom detta har ni aktiverat såväl det episodiska minnet, ert alldeles egna, och kunskapsminnet, ofta kallat semantiskt. Dessa minnen lagras och tas fram på olika sätt. Färg, form och läge hanteras av olika områden i hjärnan.

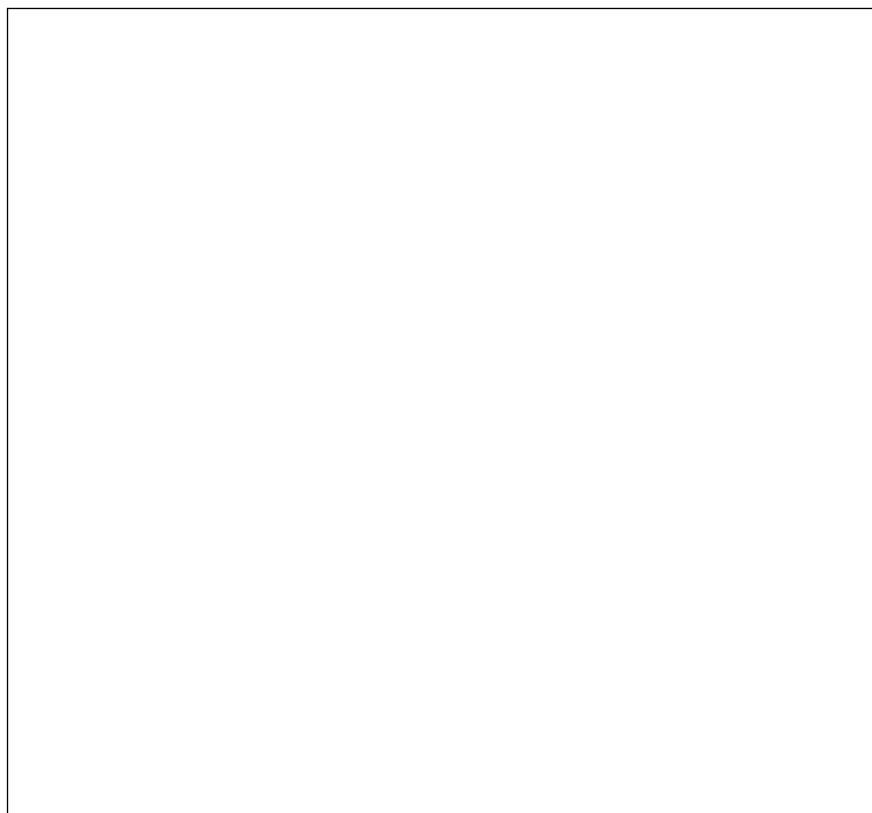
Hur kan vi då minnas allt detta på en gång? Och hur kan nervceller aktiveras så selektivt inom olika områden? Det är en fråga som engagerar många forskare och kallas »the binding problem». Detta gäller inte bara minnen utan mycket av hjärnans arbete, till exempel hur vi tolkar inkommande synintryck och kopplar dem till motoriska svar. Intresserade hänvisas till några aktuella studier och en kommentar [12], som publicerats i Nature i år.

### Kliniska exempel på plasticitet

Långsamt växande astrocytom inom områden, som vi tycker borde ge symptom, ger ibland inga eller förvånansvärt lite symptom. Med positronemissionsteknik (PET) har man hos patienter med tumörer inom det hjärnbarksområde som normalt svarar för handens finmotorik kunnat visa att nervceller i angränsande områden kan »ta över» funktioner från nervceller som skadats av tumören [13].

Efter akuta hjärnskador, trauma eller stroke, förbättras de flesta överlevande individerna trots en bestående hjärnskada. Förvånansvärt lite forskning har ägnats åt vad den spontana förbättringen beror på. Alf Brodal, professor i anatomi i Oslo med nervsystemet som specialitet, skrev redan 1963, baserat på studier av sin egen förbättring efter en hjärninfarkt: » – – – it seems in most instances that one must resort to the assumption that intact fibers 'take over' for the damaged ones». Det finns i dag en hel del som styrker denna förmodan.

Experimentella studier på apor och råttor med små begränsade skador i hjärnbarken har visat att närliggande områden kan omstruktureras, och att denna omstrukturering påverkas av träning. Studier på råttor efter skador som ger en nedsatt funktion i en framtass visar att det sker en ökad nervcells-



**Figur 3.** Blodflödet i hjärnan vid rörelser med höger hands fingrar, som varit förlamade på grund av en subkortikal hjärninfarkt, men återfått viss funktion. Områdena som lyser har signifikant högre blodflöde än omgivande vävnad. Normalt aktiveras huvudsakligen motsatta sidas motoriska hjärnbark och samma sidas lillhjärns-hemisfär. Här aktiveras många fler områden inklusive båda sidors motoriska hjärnbark och båda lillhjärns-hemisfärerna (bilden överst till höger; vertikalt snitt genom den motoriska hjärnbarken). Den nedre bilden är ett horisontellt snitt, som visar att man också aktiverar områden längre fram i pannloberna, vilket kan tolkas som att man måste koncentrera sig mer. R= höger sida. Från Chollet et al, 1991 [14].

förgrening och att antalet synapser ökar i den motsatta hjärnbarken, förändringar som stimuleras av aktivitet i den friska framtassen.

Studier med PET, funktionell magnetotomografi och transkranial magnetisk stimulering av hjärnbarken tyder också på funktionell reorganisering. När man rör en frisk hand ökar blodflödet i den motsatta motoriska hjärnbarken och i samma sidas lillhjärns-hemisfär. När en individ rör en hand som varit förlamad ser man ett mycket mer utspritt mönster [14], Figur 3.

Senare studier har visat att det föreligger stora individuella variationer i aktiveringsmönster. Det behövs fler studier som jämför aktiveringsmönstret i hjärnan hos individer som förbättras mycket med mönstret hos dem som det går mindre bra för. Det är inte nödvändigtvis ett tecken på förbättring att många områden aktiveras.

Experimentella och kliniska studier tyder på att miljöfaktorer liksom individens egen attityd och aktivitet är viktiga faktorer som i stor utsträckning påverkar utfallet efter en hjärnskada. Den drabbades egen attityd, sociala kontakter och aktivitetsbefrämjande omgivning kan i hög grad stimulera återkomst

av funktioner. Att en kombination av social kontakt och aktivitetsbefrämjande omgivning är viktigare än ensidig muskelträning bekräftas i djurexperimentella studier [15]. Uppmärksamhet, motivation och – för individen rimliga – utmaningar är väsentliga komponenter. Träning och aktivering måste upplevas som meningsfull. Olika aspekter på hjärnans plasticitet inom stroke-rehabilitering diskuteras utförligare i en annan artikel [16].

### Transplantation vid kortikala skador

Att transplanterade fosterceller eller vissa andra genetiskt manipulerade celler kan överleva och bilda förbindelser med värdhjärnan är givetvis ett uttryck för hjärnans plasticitet. Metoden har fått klinisk tillämpning vid framför allt Parkinsons sjukdom, men experimentellt transplanterar man i olika djurmodeller, bland annat vid experimentell hjärninfarkt. Utvecklingen inom stamcellsforskningen och möjligheten att använda genetiskt manipulerade celler kommer sannolikt att påskynda utvecklingen. Jag skall här endast ta upp en speciell aspekt.

Efter transplantation av celler från

råttfoster till vuxna råttor med experimentella hjärninfarkter fortsätter cellerna att dela sig, fyller ut infarkthålan och nervtrådar från värdhjärnan växer in i transplantatet. Ett mindre antal nervceller i transplantatet sänder nervtrådar in i värdhjärnan. Någon förbättring i testresultat har hittills endast visats om man kombinerar denna procedur med att djuren får vistas i berikad miljö [17]. Sannolikt kan en stimulerande omgivning interagera med interventioner vid behandling och rehabilitering av hjärnskador och sjukdomar, en tanke som inte är ny men som kanske borde uppmärksammas mer i dagens sjukvårdssituation. Även på sjukhus behöver hjärnan stimulans.

### Kan man kompensera genetiska avvikelser?

Djurexperimentella studier tyder på att medfödda defekter kan kompenseras genom träning. Det finns en musstam med ektopier, det vill säga cellförändringar i hjärnan som beror på att nervcellerna under fosterstadiet inte kommit fram till den ändstation som var meningen utan hamnat på fel ställe. Sådana möss har inlärningsproblem, vilka till stor del kan förebyggas om musungarna får växa upp i en stimulerande omgivning. Dyslexi och försenad språkutveckling beror till stor del på ärftliga faktorer. Undersökningar av hjärnor från personer som under livstiden haft dyslexi har bland annat visat förekomst av sådana ektopier. Vi vet att man med rätt träning kan öka språkförståelse och läsförmåga, vilket tyder på att man med intervention kan kompensera vissa genetiska avvikelser. För referenser till dessa avsnitt hänvisas till [18].

### Plasticitetens roll vid åldrande

Vi vet att antalet nervceller minskar kontinuerligt i den vuxna hjärnan utan att detta behöver leda till mätbara kognitiva defekter. Hjärnan tycks alltså ha en kompensationsmekanism som fungerar vid successiv nervcellsförlust. Det finns flera studier som visar att kvarvarande nervceller ökar antalet förbindelser i en frisk hjärna. Mätning av pyramidcellernas dendriter i lager II i gyrus parahippocampus i hjärnor från 51 och 80 år gamla individer har visat att nervcellernas dendriter är längre och mer förgrenade hos äldre [19], vilket alltså tolkas som att kvarvarande nervceller kan kompensera nervcellsförlust.

Om man haft en hjärnskada tidigare i livet har man kanske redan använt en del av de resurser som normalt kan förlängsamma åldrandet. Uppföljning av soldater från andra världskriget har visat att de som haft en penetrerande hjärnskada och kunnat kompensera denna får fler och tidigare problem vid

åldrandet jämfört med jämnåriga krigsveteraner utan hjärnskada.

Ett flertal amerikanska och engelska studier tyder på att hög utbildning och intellektuell aktivitet är prognostiskt gynnsamma faktorer som ökar chansen för bibehållna kognitiva funktioner högre upp i åldrarna. En jämförelse mellan två 70-årsgrupper födda 1906/1907 och 1922 i Göteborg visade att den senare gruppen klarade samtliga utförda psykometriska test signifikant bättre än den tidigare. Somatiskt hälsotillstånd kunde inte förklara skillnaden som antogs bero på längre utbildning och bättre levnadsvillkor [20].

Finmotoriken blir normalt sämre med åldern. Vid en jämförelse mellan amatörpianister och konsertpianister har man funnit att finmotoriken försämras hos amatörerna men inte hos konsertpianister, som spelar många timmar om dagen. Pianospel och konserter stimulerar förstås mycket mer än musklerna, och det finns många världsledande pianister som fortsatt att glädja sin publik till mycket hög ålder, till exempel Vladimir Horowitz och Arthur Schnitke. Liknande exempel kan ges från andra konstnärliga och vetenskapliga områden.

### Formbarheten inte bara positiv

Denna översikt har begränsats till positiva aspekter på hjärnans plasticitet för att framhäva att hjärnan behöver stimulans och utmaningar för att fungera optimalt. Givetvis kan hjärnans formbarhet också få negativa effekter.

### Referenser

1. Kolb B. Brain plasticity and behavior. Mahwah, New Jersey: Lawrence Erlbaum, 1995.
2. Buonomano D, Merzenich MM. Cortical plasticity: from synapses to maps. *Annu Rev Neurosci* 1998; 21: 149-86.
3. Jenkins WM, Merzenich MM, Ochs MT, Allard R, Guic-Robles E. Functional reorganization of primary somatosensory cortex in adult owl monkeys after behaviorally controlled tactile stimulation. *J Neurophysiol* 1990; 68: 82-104.
4. Pascual-Leone A, Wassermann EM, Sadato N, Hallett M. The role of reading activity on the modulation of motor cortical outputs to the reading hand in Braille readers. *Ann Neurol* 1995; 38: 910-5.
5. Pascual-Leone A, Grafman J, Hallett M. Modulation of cortical motor output maps during development of implicit and explicit knowledge. *Science* 1994; 263: 1287-9.
6. Vernadakis A. Glia-neuron intercommunications and synaptic plasticity. *Prog Neurobiol* 1996; 49: 185-214.
7. McKay R. Stem cells in the central nervous system. *Science* 1997; 276: 66-71.
8. Eriksson PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T, Alborn AM, Nordborg C, Peterson DA et al. Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nature Med* 1998; 4: 1313-7.
9. Gould E, Tanapat P. Lesion-induced proliferation of neuronal progenitors in the

dentate gyrus of the adult rat. *Neuroscience* 1997; 80: 427-36.

10. Liu J, Solway K, Messing RO, Sharp FR. Increased neurogenesis in the dentate gyrus after transient global ischemia in gerbils. *J Neurosci* 1998; 18: 7768-78.
11. Snyder EY, Yoon C, Flax JD, Macklis JD. Multipotent neural progenitors can differentiate toward replacement of neurons undergoing targeted apoptotic degeneration in adult mouse neocortex. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94: 11645-50.
12. Singer W. Striving for coherence. *Nature* 1999; 397: 391-3.
13. Seitz RJ, Huang Y, Knorr U, Tellmann L, Herzog H, Freund HJ. Large-scale plasticity of the human motor cortex. *Neuroreport* 1995; 6: 742-4.
14. Chollet F, DiPiero V, Wise RJS, Brooks DJ, Dolan RJ, Frackowiak RSJ. The functional anatomy of motor recovery after ischemic stroke in man. *Ann Neurol* 1991; 29: 63-71.
15. Johansson BB, Ohlsson AL. Environment, social interaction and physical activity as determinants of functional outcome after cerebral infarction in the rat. *Exp Neurol* 1996; 139: 322-7.
16. Johansson BB. Brain plasticity and stroke rehabilitation. The Willis lecture. *Stroke* 2000; 31: 223-30.
17. Mattsson B, Sørensen JC, Zimmer J, Johansson BB. Neural grafting to experimental neocortical infarcts improves behavioral outcome and reduces thalamic atrophy in rats housed in an enriched but not in standard environment. *Stroke* 1997; 28: 1225-32.
18. Johansson BB. Hjärnans plasticitet. *Socialmedicinsk tidskrift* 1997; 74: 42-5.
19. Buell SJ, Coleman PD. Quantitative evidence for selective dendritic growth in normal human aging but not in senile dementia. *Brain Res* 1981; 214: 23-41.
20. Steen G, Berg S, Steen B. Cognitive function in 70-year-old men and women. A 16-year cohort difference population study. *Aging* 1998; 10: 120-6.

### Summary

#### The brain is shaped through stimulation and challenge

Barbro Johansson

*Läkartidningen* 2000; 97: 440-3.

The healthy adult brain retains a certain capacity for plasticity and functional reorganization throughout the life span. Morphologic, neuropsychological and neuroimaging studies have demonstrated that neuronal connections and cortical maps can be remodeled by our experience and activities. Activity-induced increase in neuronal connections may to some extent compensate for neuronal loss during aging. Increased knowledge of the potential capability of the adult brain to compensate for brain lesions is likely to improve rehabilitation strategies.

*Correspondence:* Barbro Johansson, Division of Experimental Neurology, Wallenberg Neuroscience Centre, Universitetssjukhuset, SE-221 85 Lund, Sweden.