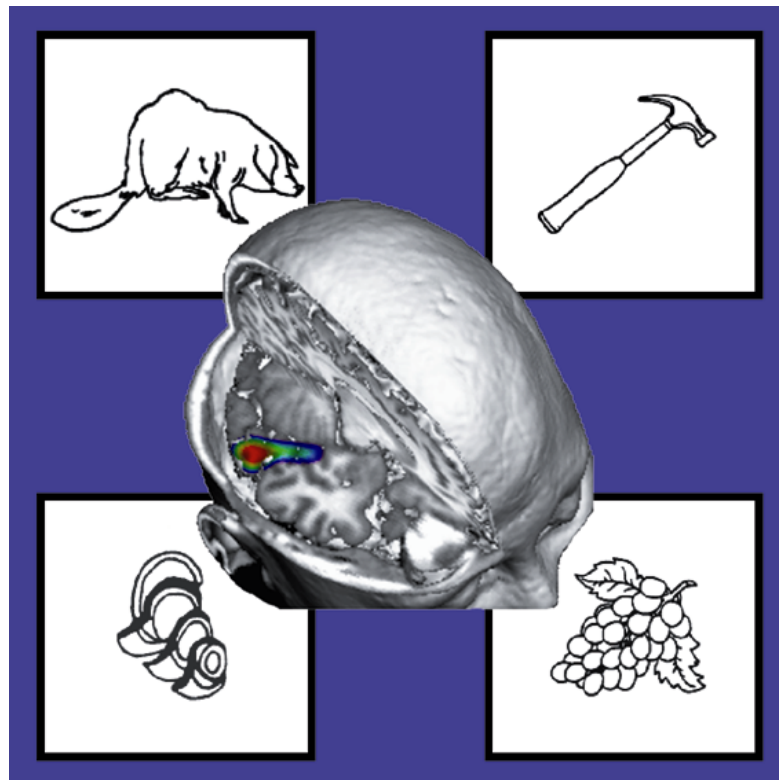


Årsberetning 1999

 **Neurobiologisk Forskningsenhed**



**Neurologisk afdeling, Neurocentret
Rigshospitalet
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet
Københavns Universitet**

<http://neuro.pet.rh.dk>

Forsiden: Når vi er i stand til at genkende et objekt som et bestemt objekt, fx. en hund, sker dette i kraft af, at vi kan matche synsindtrykket af hunden med viden vi har om, hvordan hunde ser ud. Denne viden er lagret i hjernen i form af visuelle repræsentationer i langtidshukommelsen. Når vi ser en hund, er der imidlertid mange repræsentationer i vores hukommelse, der bliver aktiveret, nemlig alle de repræsentationer der angiver objekter, der har træk tilfælles med hunde, fx. heste. For at identificere et givet objekt som en hund er det derfor nødvendigt, at kun repræsentationer der faktisk angiver hunde aktiveres, mens repræsentationer der ikke angiver hunde hæmmes. Denne proces omtales som perceptuel differentiering. Forsidebilledet viser et af de områder i hjernen, hvor aktiviteten stiger, når kravet til perceptuel differentiering stiger. Området antages at huse de repræsentationer, vi har lagret i vores visuelle langtidshukommelse af objekter. Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. Perceptual differentiation and category effects in normal object recognition. A PET study. Brain 1999;122:2159-2170.

Forord

Med denne årsrapport afslutter vor forskergruppe 1900-tallet og bevæger sig ind i år 2000. Man fristes til at sige, at vi står ved afslutningen af en epoke og starter en ny. Den nye epoke er dog ingenlunde uafhængig af den tidligere, men bygger tværtimod på den tidligere erfaring og organisation. 1900-tallet blev på mange måder et spændende og inspirerende århundrede for dansk neurologi og neurobiologi. Mogens Fog beskrev i 30'erne hjernens autoregulation, og i den sidste halvdel af århundredet blev Niels A. Lassens kredsløbsforskning og dennes betydning for neurobiologien en sand dynamo, som rakte ud i mange discipliner. Den Neurobiologiske Forskningsenhed er i høj grad opbygget på disse traditioner. Det er derfor en speciel glæde at afslutte 1900-tallet med en årsberetning, hvori der indgår en række projekter og publikationer, som fokuserer på hjernens funktionelle opbygning, hvor aktiveringen er undersøgt ved målinger af den regionale blodcirkulation. Dette forskningsfelt er nærmest vokset eksponentielt gennem 90'erne og har i høj grad sin rod i den danske forskningstradition.

Forskning er i selve dens natur dynamisk. I takt med løsning af problemer og bedre beskrivelse af processer findes ny inspiration til at gå nye veje og opstille nye hypoteser. Derfor er det vigtigt, at forskningen til stadighed kan omstruktureres. Samtidig præges moderne forskning på mange områder af stigende tværvidenskabeligt samarbejde mellem mange discipliner og institutioner. For at danne et godt grundlag for opstilling af nye forskningsveje og nye forskningshypoteser og for at kunne styrke et godt tværdisciplinært samarbejde får forskningskontinuitet den største betydning. Forskning kan ikke alene baseres på enkelte seniorpersoner og så en række ph.d.-studerende. På denne baggrund er det en stor glæde, at seniorforskerstaben i den Neurobiologiske Forskningsenhed er blevet styrket i 1999 ved udnævnelse af Gitte Moos Knudsen til professor og overlæge med funktion inden for den Neurobiologiske Forskningsenhed og med særligt henblik på receptorforskningen.

Receptorforskningen er netop et af de områder, som er blevet taget op i de senere år. Det nye eksperimentelle laboratorium (bygning 93, Juliane Maries Vej 20), som blev overtaget i 1998, er nu færdigindrettet og præsenterer sig som et velfungerende moderne laboratorium til de eksperimentelle undersøgelser. En række basale metoder er blevet sat op og taget i brug. Den første ligand til humant brug til belysning af det serotonerge receptorsystem er blevet godkendt, og de første undersøgelser er gennemført.

Den Neurobiologiske Forskningsenhed føler således, at den har et godt grundlag, der tillader den at se lyst på begyndelsen af det næste årtusinde.

Olaf B. Paulson

Indholdsfortegnelse

1.	Fysiske rammer	5
2.	Organisation og personale	5
3.	Samarbejdspartnere i 1999	6
4.	Doktordisputater og ph.d.-afhandlinger	7
5.	Forskningsområder i 1999	10
5.1.	Eksperimentelle undersøgelser	10
5.2.	Blod-hjernebarriere undersøgelser hos mennesker	11
5.3.	Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning med PET og SPECT	12
5.4.	Kortlægning af hjernens funktioner	14
5.5.	FDG-PET målinger af hjernens stofskifte ved dissemineret sklerose	16
5.6.	FDG-PET målinger af hjernens stofskifte ved Alzheimers sygdom	17
5.7.	Metoder til statistisk dataanalyse	17
5.8.	Receptorstudier	18
5.9.	Transkranielle Doppler-undersøgelser	19
5.10.	Hukommelsesklinikken	20
5.11.	MR-afdelingen, Hvidovre Hospital	20
6.	Andre aktiviteter	20
6.1.	Kongresdeltagelse	20
6.2.	Kongresorganisering	20
6.3.	Præ- og postgraduat undervisning	21
6.4.	Nationale og internationale komiteer	22
7.	SPECT-laboratoriet	23
8.	Visioner	26
9.	Tak til bidragydere	27
10.	Summary in English	28

Forkortelser:

PET: Positron Emissions Tomografi

SPECT: Enkel Foton (Single Photon) Emissions Computer Tomografi

1. Fysiske rammer

Neurobiologisk Forskningsenhed har siden juni 1996 befundet sig på Juliane Maries Vej 24 i en ældre, nyindrettet villa, bygning 92. Der er her indrettet lokaler til dataanalyse og kontorfaciliteter. SPECT-laboratoriet er beliggende på neurologisk afdeling på 8. sal i Rigshospitalets centralkompleks. Der rådes her over SPECT-skannerlokalet samt et tilstødende laboratorium. Derudover benyttes kontor- og laboratoriefaciliteter, som deles med afdelingens øvrige aktiviteter.

Det dyreeksperimentelle laboratorium holder til i nyindrettede lokaler i bygning 93, Juliane Maries Vej 20, placeret lige overfor bygning 92. Stueetagen i bygning 93 deles med neuroimmunologisk laboratorium, ledet af professor Per Soelberg Sørensen, samt med kardiovaskulært laboratorium, ledet af professor Stig Haunsø. Neurobiologisk Forskningsenhed råder over 4 laboratorielokaler og deler yderligere 3 laboratorielokaler og 2 kontorer med førnævnte grupper.

I PET-laboratoriet i Finsenbygningen, hørende under klinisk fysiologisk og nuklearmedicinsk afdeling, har forskergruppen mulighed for at udføre undersøgelser på to PET-skannere. Gruppen deltager desuden i planlægning og prioritering af de videnskabelige aktiviteter.

2. Organisation og personale

Forskergruppen består dels af personer ansat til at varetage særlige forskningsopgaver, dels af personer som primært er ansat til kliniske opgaver, men som også i et vist omfang deltager i forskningsprojekter. Blandt de sidstnævnte er personer, som tidligere har været fuldtidsansat til forskningsopgaverne, og yngre medarbejdere som er påbegyndt forskningsprojekter.

Forskergruppen ledes af professor, dr.med. Olaf B. Paulson, som desuden siden 1995 har varetaget ledelsen af MR-afdelingen på Hvidovre Hospital samt flere nationale og internationale tillidsposter af betydning for forskergruppen. Ledelsen af MR-afdelingen har i forskningsmæssigt henseende en stor interesse, idet magnetisk resonans har haft tiltagende vægt i den neurobiologiske forskning. Væsentlige projekter om hjernens funktionelle aktivering foregår således i et tæt samarbejde mellem den neurobiologiske forskergruppe på Rigshospitalet og MR-afdelingen på Hvidovre Hospital, et samarbejde som er støttet af Forskningsrådernes tværvideenskabelige neuroforskningsprogram.

Professor, dr.med. Gitte Moos Knudsen leder det eksperimentelle laboratorium i bygning 93.

Ledende laborant i forskergruppen er Gerda Thomsen.

Forskergruppen bestod i 1999 af:

Fuldtidsansatte (en del fratrukket i 1999, andre tiltrådt i 1999):

Susana Aznar, cand.scient., ph.d.	Ian Law, cand.med., ph.d., seniorstipendiat
Brian Dissing, ingeniør	Jacob Madsen, cand.scient., ph.d.-stud.
Betina Elfving, cand.pharm., ph.d.-stud.	Henrik Mortensen, cand.psych., ph.d.-stud.
Christian Gerlach, cand.psych., ph.d. (indleveret)	Olaf B. Paulson, professor, dr.med.
Trine Fischer Hansen, cand.scient., ph.d.-stud.	Kristin Scheuer, cand.med., ph.d.-stud.
Karen Husted Kjær, cand.pharm., ph.d.-stud.	Ina Schmalbruch, cand.med., ph.d.
Gitte Moos Knudsen, professor, dr.med.	Claus Svarer, civilingeniør, ph.d.
Kjeld Larsen, cand.scient, ph.d.	Claes Aaside, spec.stud. i neuropsykologi

Tilknyttede (primært klinisk ansatte):

Preben Andersen, cand.med., ph.d.-stud.	Peter Lund Madsen, dr. med., læge
Morten Blinkenberg, ph.d., 1. reservelæge	Tobias Nygaard, turnusreservelæge
Steen Hasselbalch, afdelingslæge	Lars Hageman Pinborg, reservelæge
Søren Kyllingsbæk, cand.psych., forskningsass.	Charlotte Videbæk, læge

Studerende:

Daniella Balslev, stud.med, skolarstip.
Thalia Estrup, stud.med.
Reshma Shah, medical trainee

Laboranter:

Lene Lyngsie Jensen
Inge Møller
Glenna Skouboe
Karin Stahr
Gerda Thomsen

Sekretærer:

Pia Farup
Dorthe Givard

Gæsteforskere:

Fysiker Hidehiro Iida, Akita Research Institute of Brain and Blood Vessels, Japan
Dr. Eishin Sakihara, University of Ryukyus', Dept. of Neurosurgery, Nishihara, Okinawa, Japan
Ass. Prof. Keiichikro Yamaguchi, Univ. of the Ryukyus', Dept. of Radiology, Nishihara, Okinawa, Japan

3. Samarbejdspartnere i 1999

Kim Andersen, Lundbeck A/S
Kim Bergström, Kuopio University Hospital, Finland
Berith Bjørnholm, Lundbeck A/S
Tom Bolwig, psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet
Claus Bondesen, Institut for Psykologi, Københavns Universitet
Klaus Bøgesø, Lundbeck A/S
Inge Thøger Christensen, Farmaceutisk Højskole
Anders Gade, Institut for Psykologi, Københavns Universitet

Christer Halldin, PET-centret, Karolinska
Lars Kai Hansen, Danmarks Tekniske Universitet
Tom Hornbein, University of Washington, Seattle
Liselotte Højgaard, PET-centret, Rigshospitalet
Michael Jensen, PET-centret, Rigshospitalet
Marianne Juhler, neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet
Ole Steen Jørgensen, Neuropsykiatrisk Laboratorium, Rigshospitalet
Michael Kosteljanetz, neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet
Katja Krabbe, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital
Jyrki Kuikko, Kuopio University Hospital, Finland
Nicholas Lange, McLean Hospital, Massachusetts
Axel Larsen, Institut for Psykologi, Københavns Universitet
Peter Larsen, PET-centret, Rigshospitalet
Henrik Larsson, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital
Benny Lautrup, Center for Kunstige Neurale Netværk, Niels Bohr Institutet
Lars Martiny, PET-centret, Rigshospitalet
Erling Møllerup, Neuropsykiatrisk Laboratorium, Rigshospitalet
Jørn Müller, Afdelingen for Vækst og Reproduktion, Rigshospitalet
Per Plenge, Neuropsykiatrisk Laboratorium, Rigshospitalet
Hans Skovgaard Poulsen, onkologisk afdeling, Rigshospitalet
Rob Roach, New Mexico Highlands University, New Mexico
Egill Rostrup, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital
David Rottenberg, PET Imaging Service, University of Minnesota, Minneapolis
Bengt Saltin, Center for Muskelforskning, Rigshospitalet
Marianne Schmiegelow, onkologisk afdeling, Rigshospitalet
Carl-Gunnar Schwan, PET-centret, Karolinska
Stephen C. Strother, PET Imaging Service, University of Minnesota, Minneapolis
Gunhild Waldemar, Hukommelsesklinikken, Rigshospitalet
Lene Werdelin, neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital

4. Doktordisputatser og ph.d.-afhandlinger

High volume plasmapheresis in acute liver failure

Cand.med., ph.d., Fin Stolze Larsen

Hepatisk encefalopati (HE) og arteriel hypotension er hos patienter med fulminant leversvigt (FHF) fremtrædende kliniske problemer, som ofte leder til døden. Årsagen til disse komplikationer er ukendt, men manglende udskillelse af cirkulerende toksiske plasmafaktorer antages at være af patofysiologisk betydning for udvikling af hæmodynamiske ændringer i såvel det systemiske som i det cerebrale kredsløb. Formålet med dette studie var at bestemme, om højvolumen plasmaferese (HVP), dvs. plasmaudskiftning af et volumen sv.t. 20% af legemsvægten, er i stand til at normalisere blodtrykket og reetablere bevidstheden hos patienter med FHF.

I alt 33 patienter med FHF fik udskiftet ca. 12 l plasma med frisk frossen plasma ved hjælp af et standard plasmafereseapparat. Efter den første behandling blev graden af HE reduceret hos 11 af

20 ikke-sederede patienter med FHF. Cerebral blood flow (CBF), som blev bestemt ved den intravenøse $^{133}\text{Xenon}$ injektionsteknik med ekstern detektion af hjernens udvaskningskurve, steg 36% fra 33 til 45 ml $100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$. Den cerebrale oxygenmetabolisme (CMRO_2) kunne beregnes ved at bestemme den arteriovenøse ilt-difference over hjernen og steg 56% fra 1.2 til 1.9 ml $100\text{g}^{-1}\text{min}^{-1}$. Selvom CBF steg hos alle patienter, som fik reduceret graden af HE, steg CBF også hos patienter, som ikke fik reduceret graden af HE. Derfor synes andre faktorer end den fysiologiske kobling mellem metabolisme og blodgennemstrømning af cerebrum at være af betydning for den målte stigning i CBF under HVP. En ødelagt CBF autoregulation synes at være af patofysiologisk betydning og er særskilt belyst i en tidligere forsvaret disputatsafhandling. HVP fik nemlig også blodtrykket til at stige gennemsnitligt ca. 40%. Da autoregulationen i hjernen er ødelagt, øges CBF passivt under HVP. Ved at benytte et a. pulmonalis kateter kunne det påvises, at cardiac index faldt med 19% fra ca. 5.2 til ca. 4.2 l $\text{min}^{-1}\text{m}^{-2}$, og at den derved beregnede systemiske vaskulære resistance steg med 65% fra ca. 650 til 1060 dyne s cm^{-5} . Systemisk oxygen "delivery" faldt fra 939 til 745 ml $\text{min}^{-1}\text{m}^{-2}$, men systemisk oxygenoptagelse forblev konstant på 171 ml $\text{min}^{-1}\text{m}^{-2}$, da iltekstraktionen steg fra 17 til 25%. Stigningen i CBF under HVP kan således tilskrives både en stigning i hjernens metabolisme og en stigning i den systemiske vaskulære resistance. Disse hæmodynamiske og metaboliske ændringer var ikke direkte relateret til forbedring af bevidsthedsniveauet.

Det konkluderes på basis af undersøgelserne, at HVP ikke er forbundet med større hæmodynamiske komplikationer. Blodtrykket og systemisk vaskulær resistance stiger under HVP, uden at helkrops- iltoptagelsen kompromitteres. Graden af HE reduceres hos 55% af patienterne med FHF under HVP, men er ikke nødvendigvis knyttet til en stigning i det arterielle blodtryk og systemisk vaskulær resistance. Afhandlingen har dannet baggrund for en europæisk multicenter undersøgelse, som i randomiseret kontrolleret design skal bestemme, om HVP øger overlevelsen hos denne kategori af kritisk syge patienter.

Ph.d.-forelæsningen fandt sted d. 7. januar 1999, Panum Institutet. Bedømmere var professor, dr.med. Niels Tygstrup og professor, dr.med. Lars Heslet. Afhandlingen udgik primært fra hepatologisk afdeling A, Rigshospitalet, men er for en stor del gennemført med Gitte Moos Knudsen som vejleder.

Activation-induced changes in the uptake of glucose and oxygen by the rat brain

Cand.med., ph.d. Ina Schmalbruch

Ph.d.-afhandlingen beskriver stofskiftet af glukose, ilt og laktat i rottens hjerne før, under og efter fysiologisk og amfetaminbetingsaktivering. Hjernens vigtigste energikilde er glukose. Den største del af glukosen bliver oxideret, mens kun 5-8% omdannes anaerob til laktat. Den fuldstændige oxidering af 1 mol glukose kræver 6 mol ilt. Således er den molære ilt-glukoseoptagelses ratio (MR) i hvile næsten 6. Hjernen har ingen iltdepoter, og glukosereserven rækker kun til 3 minutter. Derfor er hjernen afhængig af en kontinuerlig forsyning med ilt og glukose fra blodet. Ved cerebral aktivering øges hjernens blodgennemstrømning og glukoseoptagelse, mens iltoptagelsen ikke stiger tilsvarende. Dette resulterer i, at den molære ratio af ilt-glukoseoptagelsen falder med omkring 30%. Den glukose, som ikke kan oxideres, kaldes excès-glukose, og spørgsmålet er, hvad excès-glukosen bruges til.

Undersøgelsen udførtes på vågne, ikke-anæsteserede mandlige Sprague-Dawley rotter. Rotterne aktiveredes fysiologisk, idet de udsattes for laboratoriets omgivelser eller aktiveredes ved injektion af amfetamin. Arteriovenøse differencer for glukose, ilt og laktat bestemtes før, under og efter

aktivering. Koncentrationen af glykogen, glukose og laktat bestemtes på tilsvarende tidspunkter i hjernevæv, som var blevet chok-frosset ved forsøgets forskellige trin. Kontaminering af de venøse blodprøver med blod fra skeletmuskler forhindredes ved at opsamle det venøse blod fra hjernen fra sinus confluens. Indflydelsen af katekolaminer på hjernens stofskifte undersøgt ved at blokere β -receptorerne med propranolol.

Den molære ratio af ilt-glukoseoptagelsen faldt ved fysiologisk og amfetaminbetinget aktivering. Den arteriovenøse differens af laktat, som er negativ i hvile (hjernen producerer laktat) blev positiv under aktivering (hjernen optager laktat). Indgift af propranolol før aktiveringen førte til, at ingen excès-glukose og ingen laktat blev optaget under aktivering, og den molære ilt-glukoseoptagelse formindskedes ikke. Omkring 50% af glykogen- og glukosedepoterne i hjernen var tømt 3 minutter efter begyndelsen af den fysiologiske aktivering; samtidig var den cerebrale laktatkoncentration 5 gange øget. Under de næste 7 minutter ved fortsat aktivering blev glykogen og glukose igen bygget op, og laktaten formindskedes. Det initiale tab af glykogen og glukose i hjernevævet kan relateres til anaerob nedbrydelse af disse metabolitter til laktat. Denne hypotese støttes af, at mængden af nedbrudt glykogen og glukose stemmer overens med den samtidigt producerede laktatmængde (målt $7.73 \mu\text{mol g}^{-1}$; forventet $8.64 \mu\text{mol g}^{-1}$). Den under de efterfølgende 7 minutters aktivering observerede øgning af glykogen- og glukosedepoterne var 2.5 gange større end excès-glukoseoptagelsen, dvs. mængden af excès-glukosen alene var ikke tilstrækkeligt til at genopbygge glukosedepoterne.

Metabolitterne, som kan have bidraget til genopbygningen af glukose- og glykogendepoterne, er den totale glukose- og laktatflux sammen med laktaten, som efter dannelsen i aktiveringens første fase er forsvundet. Derfra skal trækkes de glucosylenheder, som oxideres. Resultatet af regnestykket er næsten identisk med forøgelsen af glukose-glykogendepoterne, som målt (henholdsvis $2.60 \mu\text{mol g}^{-1}$ og $2.69 \mu\text{mol g}^{-1}$ glucosylenheder). Det er uvist, om laktat bliver oxideret og brugt som energikilde, hvorved glukose frigøres til resyntese af glykogen, eller om laktat direkte indgår i glukoneogenesen.

Metaboliseringen af glykogen i hjernen efter aktivering er sandsynligvis induceret af katekolaminer, som virker via β -receptorer. Propranolol, som er en β -receptor antagonist og kendt for sin glykogenolysehæmmende effekt, hæmmer også optagelsen af excès-glukosen og laktat i hjernen under aktivering. Man kan derfor formode, at optagelsen af excès-glukose og laktat under aktivering er direkte og indirekte relateret til resyntesen af glukose og glykogen.

Ph.d.-forelæsningen fandt sted d. 25. marts 1999, Henrik Dam auditoriet, Panum Institutet. Bedømmere var professor, dr.med. Ralf Hemmingsen, professor, dr.med. Martin Lauritzen samt afdelingslæge Martin Balslev Jørgensen.

Ph.d.-arbejdet er for en stor del gennemført i Neurobiologisk Forskningslaboratorium med Olaf B. Paulson og Peter Lund Madsen som vejledere.

5. Forskningsområder i 1999

5.1. Eksperimentelle undersøgelser

Neurobiologisk Forskningsenheds eksperimentelle forskningslaboratorium har i 1999 været ledet af professor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen. I laboratoriet har der gennem mange år været gennemført studier af sammenhængen mellem det systemiske blodtryk og hjernens blodgennemstrømning - den såkaldte cerebrale autoregulation. Laboratoriet er i løbet af 1999 blevet endeligt færdigindrettet efter flytningen juli 1998. Der har i 1999 været knyttet seks videnskabelige medarbejdere til laboratoriet, heraf 2 fra neurokirurgisk afdeling.

Resultaterne fra undersøgelser af hjernens glukosestofskifte under aktivering og resultaterne fra undersøgelserne af ketonstoffers påvirkning af hjernens stofskifte indgår i ph.d.-afhandlinger forsvaret af cand.med. Ina K. Schmalbruch og indleveret af cand.scient. Rasmus Linde i 1999.

Der er i løbet af 1999 etableret faciliteter med henblik på eksperimentelle undersøgelser af hjernens receptorer, hvor der kan gennemføres ligandbindingsmålinger, biotilgængelighed, metabolisme, in situ hybridisering, antistofpåvisning af celletyper, autoradiografi og bestemmelse af specifik og uspecifik binding hos forsøgsdyr. Der er desuden etableret dyrkning af hjerneceller mhp. bestemmelse af receptorer i subpopulationer af hjernecellerne.

Undersøgelse af ketonstoffers påvirkning af hjernens blodgennemstrømning og oxygen og glukosestofskifte

Cand.scient. Rasmus Linde

Ved akut hyperketonæmi hos mennesket øges hjernens blodgennemstrømning, og dens glukoseomsætning reduceres. Mhp. at opnå en patofysiologisk forståelse af denne mekanisme, blev der i laboratoriet etableret en metode til måling af disse parametre i vågne rotter (Linde et al, 1999). Ved en akut kraftig stigning i blodets ketonstofindhold observeres en betydelig stigning i rottehjernens blodgennemstrømning uden ledsagende ændring i hjernens oxygen- og glukoseomsætning. Da det arterielle oxygen- og carbondioxidindhold samt pH samtidig fandtes uændret, konkluderes det, at hyperketonæmi ikke udøver sin effekt via disse modulatorer af hjernens blodgennemstrømning. Hjernens intracellulære pH, vurderet ved MR-spektroskopi, ændres heller ikke under akut hyperketonæmi. Det findes sandsynligt, at effekten medieres via en direkte effekt på modstandskarrene, muligvis via ændringer i NO. Ph.d.-afhandling omhandlende disse forskningsresultater er indleveret til Københavns Universitet i 1999.

Madsen PL, Cruz NF, Sokoloff L, Dienel GA. Cerebral oxygen/glucose ratio is low during sensory stimulation and rises above normal during recovery: excess glucose consumption during stimulation is not accounted for by lactate efflux from or accumulation in brain tissue. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999 Apr;19(4):393-400

Linde R, Schmalbruch IK, Paulson OB, Madsen PL. The Kety-Schmidt technique for repeated measurements of cerebral blood flow and metabolism in the conscious rat. *Acta Physiol Scand* 1999;165:395-401.

Receptorundersøgelser

Professor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen

I et eksperimentelt studie, gennemført i samarbejde med Novo Nordisk, undersøgte SPECT-liganden IBZM's affinitet til forskellige subtyper af dopaminreceptoren. Det kunne her påvises, at IBZM har lige høj affinitet til dopamin D2 og D3 receptoren, hvilket har implikationer for fortolkningerne af SPECT-billederne.

Bindingsstudier i hjernecellehomogenat med sammenlignende undersøgelser af citalopram og andre serotonin-transporterligander er blevet gennemført, bl.a. mhp. at undersøge betydningen af temperatur for affinitet, k_{off} og k_{on} .

I et andet projekt karakteriseres og kortlægges det serotonerge systems anatomi og interaktion med bl.a. kolinerge systemer i rottehjernen. En cellekultur med hippocampus, der er en hjernedel med essentiel funktion for hukommelsen, undersøges separat mhp., hvorledes det kolinerge system (der kan påvirkes medikamentelt med Alzheimer-medicin) påvirker det serotonerge transmittersystem.

Vi har dyreeksperimentelt desuden belyst proteinbindingens betydning for to benzodiazepin-receptorliganders optagelse over blod-hjernebarrieren, idet man ikke, som ofte antaget, altid kan anvende plasma-inputkurven ganget med den fri fraktion af liganden. En større del af liganderne end forventet optages af hjernen, hvilket kan forklares ved forekomst af kapillær heterogeneitet, der ligeledes kan forklare den tilsyneladende stigning i blod-hjernebarriereoptagelsen med stigende perfusion (Videbæk et al, 1999).

Videbæk C, Ott P, Paulson OB, Knudsen GM: Blood-brain barrier transport and protein binding of flumazenil and iomazenil in rats. Implications for neuroreceptor studies. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19:948-55.

5.2. Blod-hjernebarriere undersøgelser hos mennesker

Afdelingslæge Steen G. Hasselbalch og professor, dr.med. Gitte Moos Knudsen

Gennem en del år har forskningsgruppen beskæftiget sig med målinger af blod-hjernebarriere permeabilitet for forskellige substanser (glukose, aminosyrer, laktat, natrium, kalium, flowtracere) hos både normale forsøgspersoner og hos patienter med diabetes eller leversvigt. De fysiologiske målinger har bl.a. omfattet transport af glukose, laktat og ketonstoffer ved faste, hyperglykæmi, hyperinsulinæmi eller ved pH-ændringer (Paulson et al, 1999).

Der har kun været fundet begrænset belæg for, at disse tilstande i menneskehjernen medfører en mere omfattende induktion af barrierens carrier-medierede transport (Knudsen et al, 1999b). Vi har fundet ændringer i glukosetransporten efter få dages faste samt ændringer i phenylalanin-transporten ved fenylketonuri, men selv her er der tale om mindre ændringer, som næppe har nogen større generel betydning for opretholdelsen af hjernens metabolisme. Der har ikke kunnet påvises nogen ændringer i glukosetransporterens funktion hverken ved akut eller kronisk hyperglykæmi, og heller ikke stigninger i plasma-insulin ændrer hjernens glukoseoptagelse.

Ved at anvende en kombination af dobbelt-indikator metoden og PET-FDG fandtes der ved fysiologisk høje insulin-koncentrationer ingen ændring af blod-hjernebarriere permeabiliteten og optagelsen af glukose hos normale forsøgspersoner (Hasselbalch et al, 1999). Dette arbejde viser således, at hjernens glukoseoptagelse og forbrug - i modsætning til fx. muskelvæv - er upåvirkelig

af svingninger i blodets insulinniveau. Dette fund var i modstrid med et tidligere arbejde fra gruppen, hvor meget store doser insulin tilsyneladende øgede blod-hjerne barriere permeabiliteten for glukose uden at ændre net-optagelsen (forbruget). Ved en genanalyse af de tidligere data fandtes denne diskrepans dog at skyldes ændringer i glukosefordelingen i hjernen, hvilket kunne påvises ved en videreudvikling af dobbelt-indikator metoden (Knudsen et al, 1999a).

Carriren for de store neutrale aminosyrer ændres heller ikke ved hepatisk encephalopati, en tilstand hvor der indtræder ændringer i blodets fordeling af store og små neutrale aminosyrer. Derimod er det påvist, at transporten af laktat er relativt påvirkelig overfor pH-ændringer i blodet.

Hasselbalch SG, Knudsen GM, Videbæk C, Pinborg LH, Schmidt JF, Holm S, Paulson OB. No effect of insulin on glucose blood-brain barrier transport and cerebral metabolism in humans. *Diabetes* 1999;48:1915-21.

Knudsen GM, Hasselbalch SG, Hertz MM, Paulson OB. High dose insulin does not increase glucose transfer across the blood-brain barrier in humans: a re-evaluation. *Eur J Clin Invest* 1999a;29:687-91.

Knudsen GM, Hasselbalch SG, Paulson OB. Induction of carrier mediated transport across the human blood-brain barrier. In: Paulson OB, Knudsen GM, Moos T, eds. *Brain Barrier Systems, Benzoin Symposium No. 45*. Copenhagen, Munksgaard 1999b:321-8.

Paulson OB, Knudsen GM, Moos T, eds. *Brain Barrier Systems, Benzoin Symposium No. 45*. Copenhagen, Munksgaard 1999.

5.3. Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning med PET og SPECT

En korrektion af de kvantitative mål for den regionale cerebrale blodgennemstrømning: Partial volume effekten

Læge, ph.d. Ian Law

Et alvorligt indbygget problem i alle skanningsmetoder er underestimeringen af et billedelements sande værdi på grund af en for lav opløsningsevne, den såkaldte partial volume effekt (et vævselement, hvorfra der måles, indeholder forskellige væv, fx. både grå hjernesubstans og cerebrospinalvæske). Vi har i samarbejde med Hidehiro Iida, Research Institute for Brain and Blood Vessels, Akita, udført en række forsøg, dels på aber og dels på normale forsøgspersoner, hvor vi har implementeret og sammenlignet forskellige kinetiske modeller med indbygget partial volume effekt korrektion. Med de nævnte modeller er det muligt både at udtrække fraktionen af grå og hvid substans i en region samt værdier for blodgennemstrømningen i grå substans, når der korrigeres for partial volume effekten. Vores resultater viser, at blodgennemstrømningen i grå substans målt med denne metode er ca. dobbelt så stor som med den traditionelle autoradiografiske PET/SPECT metode. Disse korrigerede værdier modsvarer, hvad der tidligere er fundet med den klassiske xenon-133 gennemblødningsmetode. Hos de normale forsøgspersoner stimuleres visuelt, og der fandtes en øgning af gennemblødningen på 37% i den grå substans i visuelle cortex, uden at dette havde indflydelse på den estimerede grå substans fraktion i regionen, hvilket bekræfter metodens stabilitet.

Denne teknik vil specielt have sin force hos patienter med en meget smal kortikal bræmme, fx. patienter med Alzheimers sygdom eller normaltryks-hydrocephalus. Hos disse patientgrupper vil det være særdeles vanskeligt at finde en egnet kontrolgruppe, der matcher for kortikal atrofi. Den beskrevne teknik vil her kunne levere både grå substans voluminet og grå substans gennemblødning korrigeret for partial volume effekt. En anden applikation kunne være undersøgelse af

grå substans blodgennemstrømningen hos neonatale (nyfødte).

Iida H, Law I, Pakkenberg B, Hansen AK, Ebert S, Holm S, Hansen AK, Thomsen C, Svarer C, Ring P, Friberg L, Paulson OB. Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET. Theory, error analysis and histostereological comparison. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S768.

Law I, Iida H, Holm S, Nour S, Rostrup E, Svarer C, Paulson OB. Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for the partial volume effect using O-15 water and PET. Normal values and grey matter flow response to visual activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S769.

Den regionale cerebrale blodgennemstrømning målt med SPECT

Professor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen

Ved SPECT af flowtraceren ^{99m}Tc-HMPAO kan hjernens regionale fordeling af blodgennemstrømningen måles.

Hos 48 patienter med sandsynlig Alzheimers sygdom kunne det påvises, at reduktionen af hjernens regionale gennemblødning i frontale og parietale associationsområder var mere udtalt, hvis patienterne havde apolipoprotein E ε4 allelet (Høgh et al, 1999).

Tolv patienter med svær hjerteinsufficiens blev undersøgt med Xe-SPECT før, under og efter 24 timers nitroglycerininfusion. Der kunne påvises en svær reduktion i hjernens gennemblødning hos de hjertesygge. Denne reduktion ændredes kun ubetydeligt i forbindelse med nitroglycerin-infusion, hvilket tolkes som at de cerebrale modstandskar hos disse patienter er maksimalt dilaterede (Gruhn et al, 1999).

Hos 11 patienter med akut bakteriel meningitis kunne der hos de ni påvises forekomst af flowdefekter, hyppigst med bifrontal hypoperfusion. Efterundersøgelser 6-12 måneder senere påviste, at der stort set sker en komplet normalisering i hjernens perfusion efter klinisk restitution (Møller et al, 1999).

Hos ti patienter med akut fulminant leversvigt fandtes der ligeledes, sammenlignet med en kontrolgruppe, veludtalt bifrontal flow-reduktion. Det er fra andre studier kendt, at akut alkoholabstinens kan fremkalde et lignende billede, men alkoholabstinens forklarer ikke disse fund (Strauss et al, 1999).

Gruhn N, Larsen FS, Boesgaard S, Knudsen GM, Paulson OB, Mortensen SA, Aldershvile J. Cerebral blood flow is reduced in patients with severe heart failure, despite normal arterial pressure. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S632.

Høgh P, Waldemar G, Kjær KH, Jørgensen OS, Paulson OB. Apolipoprotein E (APOE) and single photon emission computer tomography (SPECT) in Alzheimer's disease: Impact of the ε4-allele on regional cerebral blood flow. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S17.

Møller K, Høgh P, Larsen FS, Skinhøj P, Knudsen GM. Regional cerebral blood flow in patients with acute liver failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S122.

Strauss GI, Knudsen GM, Høgh P, Møller K, Hansen BA, Larsen FS. Regional cerebral blood flow determined by single-photon emission computer tomography in fulminant hepatic failure. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S131.

5.4. Kortlægning af hjernens funktioner

Læge, ph.d. Ian Law

PET kan måle hjernens regionale blodgennemstrømning (rCBF) med en høj rumlig opløsningssevne. rCBF kan anvendes som et indirekte mål for hjernecellernes aktivitet og således benyttes til kortlægning af en række funktioner i den menneskelige hjerne. Grundet behovet for præcis adfærdsmæssig kontrol og størrelsen og kompleksiteten af data er disse eksperimenter udført i et bredt tværvideenskabeligt samarbejde involverende Psykologisk Laboratorium ved det Humanistiske Fakultet, Niels Bohr Institutet ved Københavns Universitet, Institut for Matematisk Modellering ved Danmarks Tekniske Universitet og klinisk fysiologisk afdeling på Rigshospitalet. Denne teknik har været anvendt på følgende studier:

Dikotisk lytning

I samarbejde med professor Kenneth Hugdahl fra Universitetet i Bergen har vi undersøgt effekterne af dikotisk lytning på hjernens aktivering. Resultaterne herfra viste øget aktivering af auditive områder på venstre side under bearbejdning af stavelser, mens auditive områder på højre side var mest involveret i behandlingen af musikinstrumenter. Disse forhold tolkes som et udtryk for de to hjernehalvdeles specialisering i bearbejdningen af sproglige og musiske lydindtryk. Dette arbejde er udvidet til at omfatte effekten af opmærksomhed på asymmetrien mellem aktiviteten i højre og venstre hjernehalvdel. Det tjener således som eksempel på, hvorledes en instruks kan have indflydelse på hjerneaktiveringen, når et identisk auditivt stimulus bearbejdes.

Hugdahl K, Brønne K, Kyllingsbæk S, Law I, Gade A, Paulson OB. Brain activation during dichotic presentations of consonant-vowel and musical instrument stimuli: a 15O-PET study. *Neuropsychologia* 1999;37:431-40.

Håndbevægelser under anæstetisk blok

I samarbejde med anæstesiologisk afdeling, Abdominalcentret, Rigshospitalet, har vi undersøgt effekten af at udføre håndbevægelser med en af anæstetisk blok paralyseret arm. Herunder fandt vi en uændret aktivering af håndens område på trods af, at denne arbejdede med en stærkt nedsat kraft. Denne effekt skyldes muligvis hjernens forsøg på at kompensere for lammelsen ved en øget lokal aktivering.

Nowak M, Olesen KS, Law I, Holm S, Paulson OB, Secher NH. Command-related distribution of regional cerebral blood flow during attempted handgrip. *J Appl Physiol* 1999;86(3):819-24.

Vandladning

De områder af hjernen, der er involveret i vandladningskontrol, er stadig forholdsvist dårligt beskrevet. For at komme dette nærmere har vi udført hjerneaktiveringsundersøgelser hos normale forsøgspersoner under hvile, under hvile med fyldt blære og under vandladning. Under vandladning sås aktivering af en række forskellige subkortikale områder, der knyttes til vandladning, såvel som kortikale områder, der modsvarer genitalia og bækkenbundens somatosensoriske lokalisation. Denne model kan være væsentlig for udforskning af centralt udløste inkontinenssyndromer.

Nour S, Svarer C, Kristensen JK, Paulson OB, Law I. Cerebral activation during micturition in normal man. *Brain* 2000 (In press).

Objektgenkendelse

Det er beskrevet, at patienter med bilaterale skader i den nedre del af temporallapperne kan have kategorispecifikke genkendelsesproblemer overfor henholdsvis naturlige og menneskeskabte objekter. I en undersøgelse fandt vi, at naturlige objekter rekrutterer større dele af højre temporallap sammenlignet med kunstige objekter, når objekterne blev mere vanskelige. Dette kan korrespondere til graden af perceptuel differentiering, som er krævet for at sammenligne den visuelle form med repræsentationen i hukommelsen. Se også årsberetningens omslag.

Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. Perceptual differentiation and category effects in normal object recognition. *Brain* 1999;122:2159-70.

Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. Categorization and category effects in normal object recognition. *Neuroimage* 1999;9:S385.

Mental størrelsestransformation

Objekt kategorisering på baggrund af form uanset størrelsesvariation er blevet undersøgt udførligt i eksperimentelle psykologiske undersøgelser ved hjælp af reaktionstidsmålinger. Formålet med den udførte undersøgelse var at bestemme de specifikke hjernemekanismer, der er involveret i denne funktion. Vore resultater peger på, at man, når man ændrer størrelsen på forskellige genstande for sit indre blik, aktiverer områder, der er relevante for opfattelsen af bevægelse (V5) og områder i isselappen, der er relevante for forståelsen af rumlige forhold.

Larsen A, Bondesen C, Kyllingsbæk S, Paulson O B, Law I. Brain activation during mental transformation of size. *J Cogn Neurosci* (Accepted).

Visuomotorisk indlæring (mirror tracing)

Tidligere aktiveringsstudier af motorisk indlæring behandler lokaliseringen af hjerneområder, hvor aktiveringen ændrer sig parallelt med et adfærdsmål, som fx. hastighed eller præcision. Denne tilgang medfører, at områder, hvor forholdet mellem hjerne og adfærd er mere kompleks, bliver overset. For at undersøge hvilke hjerneområder, der bidrager til færdighedsindlæring, har vi i dette studium inkluderet et eksplorativt trin i dataanalysen. Vi fandt, at motoriske områder i frontallappen og visuomotoriske områder i parietallappen var aktive under indlæring, formodentligt relateret til mental rotation fra retningen af det visuelle stimulus til den ønskede bevægelses retning. Denne kognitive proces har ikke en entydig adfærdsmæssig korrespondent, hvilket forklarer, hvorfor ændringen i aktivering ikke fulgte ændringen i adfærd.

Balslev D, Law I, Frutiger SA, Sidtis JJ, Nielsen FÅ, Christiansen TB, Strother SC, Svarer C, Rottenberg DA, Paulson OB, Hansen LK. Visuo-motor skill learning: a PET study of mirror tracing using cluster analysis and statistical parameteric mapping. Conference abstract.

Hjernestandardisering

Ved rapporteringen af aktiverede områder anvendes ofte et internationalt anerkendt standard hjernerum, og statistisk analyse foregår ofte på mange forsøgspersoner med hjernerne transformeret i dette rum. Denne undersøgelse viser, at anvendelsen af non-lineære hjernestandardiseringsmetoder øger det samlede signal-støj-forhold i den statistiske analyse sammenlignet med en traditionel lineær metode.

Kjems U, Strother SC, Anderson J, Law I, Hansen LK. Enhancing the multivariate signal of [15O] water PET studies with a new nonlinear neuroanatomical registration algorithm. *IEEE Trans Med Imaging* 1999;18:306-19.

Hjerneaktivering ved kronisk hypoksi

I store højder over havets overflade (Andesbjergene, Himalaya) påvirkes det autonome nervesystem som følge af den lave ilttension i indåndingsluften. Muskelarbejde medfører således betydelig mindre pulsstigning end ved havets overflade. For at vurdere om der også sker ændringer i hjernens blodcirkulations regulation som følge af organismens og det autonome nervesystems adaptation til den lave ilttension, undersøgte en række forsøgspersoner i Andesbjergene, Chacaltaya i Bolivia, i en højde af 5.250 meter. Disse undersøgelser blev udført i et samarbejde med Bengt Saltin, Rigshospitalet, Tom Hornbein, Seattle m.fl. Der blev i Chacaltaya udført måling med Kety-Schmidt metoden i hvile og under kraftigt muskelarbejde. Desuden udførtes, umiddelbart efter at forsøgspersonerne var kommet tilbage til København, og mens de det meste af tiden opholdt sig i undertryk i en tank på H.C. Ørsted Institutet, målinger af hjernens funktionelle aktivering, dels med PET-teknikken og dels med MR-teknikken.

Kontrolundersøgelser af samme forsøgspersoner, da de var re-adapteret til havoverfladens niveau, blev udført i 1999, og data er aktuelt under analyse. Der er beskrevet langtids neuropsykologiske eftervirkninger i forbindelse med ophold under kronisk hypoksiske forhold i bjergene. Hypotetisk har det være foreslået, at en medvirkende årsag kunne være nedsat rCBF induceret af hypokapnisk vasokonstriktion under arbejde. Vi undersøgte denne hypotese hos en gruppe raske forsøgspersoner umiddelbart efter, at de havde tilbragt 8 uger i Bolivias bjerge samt efter 1/2 års adaptation til havniveau. Vi fandt ingen forskel i aktiveringsresponsen under fingerbevægelser, benløft og visuel stimulation og kunne således ikke bekræfte hypotesen.

Law I, Roach R, Holm S, Hornbein TF, Paulson OB. The rCBF activation response during hypoxia at high altitude. *Society for Neuroscience* 1999;25:568.10.

5.5. FDG-PET målinger af hjernens stofskifte ved dissemineret sklerose

1. reservelæge, ph.d. Morten Blinkenberg

Disse arbejder udføres i samarbejde med Scleroseklinikken, neurologisk afdeling, Rigshospitalet. MRI-målinger af størrelsen af plaques hos patienter med dissemineret sklerose (DS) har i vidt omfang været anvendt i longitudinelle studier til at monitorere sygdomsprogression, men de hermed associerede ændringer i den cerebrale metabolisme er mindre velbelyst. Vi har derfor fulgt 10 patienter med klinisk sikker DS i to år, med gentagne målinger af hjernens glukosemetabolisme (CMRglc) samt T2-vægtede MR-målinger af læsionernes størrelse og sammenholdt disse mål med et klinisk mål for sygdomsgraden (Expanded Disability Status Scale [EDSS]). CMRglc blev undersøgt med PET og 18-fluorodeoxyglucose (FDG). Undersøgelserne viste, at den globale kortikale CMRglc formindskedes med tiden ($p < 0.001$), og de mest udtalte reduktioner i CMRglc fandtes i frontal og parietal cortex. Det påvist, at der under studieperioden indtrådte en statistisk signifikant forværring i såvel sygdomssværhedsgrad ($p < 0.01$) som plaques-størrelse ($p < 0.05$). Disse ændringer var imidlertid ikke korreleret til ændringer i CMRglc. Konklusionen er derfor, at det globale kortikale cerebrale stofskifte ved DS reduceres signifikant i løbet af en 2-års observationsperiode, og at de tidsrelaterede ændringer i kortikal CMRglc er mere udtalte end

ændringer i plaques-størrelse eller klinisk mål for neurologisk progression. Målinger af CMRglc med FDG-PET kan derfor være et nyttigt sekundært mål for behandlingseffektivitet.

Blinkenberg M, Jensen CV, Holm S, Paulson OB, Sørensen PS. A longitudinal study of cerebral glucose metabolism, MRI, and disability in patients with MS. *Neurology* 1999;53:149-53

5.6. FDG-PET målinger af hjernens stofskifte ved Alzheimers sygdom

Afdelingslæge Steen G. Hasselbalch

I perioden 1992-1995 deltog Neurobiologisk Forskningsenhed i en EU Concerted Action vedrørende diagnostisk værdi af PET ved Alzheimers sygdom (AD). Resultatet af dette internationale multicenterstudie af 186 patienter med AD viste en sammenhæng mellem reduktion i glukosestofskiftet i hjernebarkens associationsområder og udviklingen af AD. Jo sværere reduktionen var ved den første undersøgelse, jo større var risikoen for progression i sygdommen i løbet af det næste år. Endvidere var der en sammenhæng mellem stofskiftet i hjernebarken og 1) sandsynligheden for AD, 2) demenssværhedsgraden og 3) det tidligere forløb af sygdommen.

Herholz K, Nordberg A, Salmon E, Perani D, Kessler J, Mielke R, Halber M, Jelic V, Almkvist O, Collette F, Alberoni M, Kennedy A, Hasselbalch S, Fazio F, Heiss W. Impairment of neocortical metabolism predicts progression in Alzheimer's disease. *Dementia Geriatr Cogn Disord* 1999;10:494-504.

5.7. Metoder til statistisk dataanalyse

Civilingeniør, ph.d. Claus Svarer

Ved modellering af funktionelle hjernedata er det nødvendigt at reducere data fra det højdimensionelle rum (matricen: antallet af scan * antallet af voxels), der udspændes af de optagne hjernedata, til et rum der svarer til dimensionen af datamatricen (maksimalt antal scan). Denne reducering af datamatricen er med til at sikre, at man kan opbygge simple lineære og ulineære modeller, der kan forudsige tilstanden af det aktuelle scan (hvile/aktivitet) ud fra scannet. Til at reducere datamatricen har vi anvendt en PCA (Principal Component Analysis) dekomposition af data i form af en SVD (Singular Value Decomposition) metode. Hvis alle PCA komponenter anvendes ved opbygningen af modellen, er der stadig en risiko for at "overfitte" modellen til træningssettet. Der er derfor arbejdet med estimering af, hvor mange PCA komponenter, det kan betale sig at anvende, for at den mindste generalisationsfejl opnås (generalisationsfejl er fejl på et uafhængigt datasæt, et datasæt der ikke har været anvendt til at træne modellen på). Ved traditionelle udregninger anvendes en del af datasættet til udregning af generalisationsfejlen, og disse kan derfor ikke anvendes til at træne modellens parametre. Da hjerneskaninger er 'kostbare' og derfor gerne skulle anvendes til træning af modellens parametre i stedet for til at teste modellens fejlniveau, er der yderligere arbejdet med at finde metoder, der muliggør en estimering af generalisationsfejlen ud fra træningssættet (Hansen et al, 1999).

I forbindelse med deltagelsen i det amerikanske forskningsprojekt (The Human Brain Project) er der også arbejdet med udnyttelsen af den ekstra information, der kan fås, hvis strukturelle MR billeder anvendes til normalisering af funktionelle PET hjernebilleder. Dette arbejde er udført i et samarbejde med Ulrik Kjems fra Institut for Matematisk Modellering, DTU, der har udviklet metoden til transformation (warpning) af MR hjerner til en 'standardhjerne'. Antagelserne bygger på, at strukturerne i hjernen (for PET/SPECT billederne og MR billedet) skal identificeres og passes sammen. Hjernens struktur ses betydeligt skarpere på højopløselige strukturelle MR

billeder end på funktionelle PET billeder. Vi håber på ved anvendelse af dette at opnå et betydeligt højere signalstøjforhold i dataanalyserne. Dette kan anvendes til enten at nedbringe antallet af forsøgspersoner, der skal indgå i et studie eller til at finde en mere præcis lokalisering af de aktiverede områder i hjernen, dvs. mindre filtrering er nødvendig.

Hansen LK, Larsen J, Nielsen FA, Strother SC, Rostrup E, Savoy R, Lange N, Sidtis J, Svarer C, Paulson OB. Generalizable patterns in neuroimaging: how many principal components? *Neuroimage* 1999;9:534-44

5.8. Receptorstudier

Professor, overlæge, dr.med Gitte Moos Knudsen

I løbet af 1999 er såvel den eksperimentelle som den kliniske forskning indenfor hjernens receptorsystemer blevet etableret. Yderligere to ph.d.-studerende er i løbet af 1999 blevet indskrevet ved henholdsvis det Sundhedsvidenskabelige Fakultet ved Københavns Universitet og ved Danmarks Farmaceutiske Højskole, og det planlagte forskningsprofessorat inden for området er blevet en realitet. Der er i samarbejde med PET-centrets radiokemifdeling blevet syntetiseret en 5-HT_{2A} receptorligand (¹⁸F-altanserin), som er blevet godkendt til klinisk brug, og de første undersøgelser er blevet gennemført. Analyser til bestemmelse af radiomærkede ligander er nu etableret for HPLC (High Pressure Liquid Chromatography), der anvendes til måling af nedbrydning af den radioaktive tracer, er indkøbt, og der er etableret et velfungerende automatiseret system til måling af mange blodprøver mhp. bestemmelse af metabolitter. Metoden er foreløbigt afprøvet og fungerende for radioliganderne altanserin, epidepid, NS2214 og PE2I.

I et studie af dopamin D₂ receptorliganden [¹²³I]epidepid er det påvist, at med steady-state metoden kan der opnås et godt kvantitativt mål for de ekstrastrialt lokaliserede receptorer, hvorimod metoden er mindre egnet til undersøgelse af striatum (Pinborg et al, in press).

Mhp. at opnå bedre patofysiologisk indsigt har receptorundersøgelser med SPECT været gennemført hos patienter med Huntingtons chorea. Affiniteten til benzodiazepinreceptorer viser sig at være uændret ved denne sygdom, hvorimod koncentrationen af antallet af receptorer er betydeligt reduceret.

Et metodearbejde til *in vivo* affinitetsmålinger af lægemidler, eksemplificeret med haloperidol og IBZM-SPECT er afsluttet og indsendt til publikation.

Kliniske SPECT undersøgelser med kvantitering af D₂-receptorerne og dopamin-transporteren hos patienter med Parkinsons sygdom og multipel systematrofi er desuden ved at finde sin afslutning.

Neurobiologisk Forskningsenhed indgår endvidere som samarbejdspartnere i et SPECT-studie af nydebuterede skizofrene, et studie, der foregår under ledelse af forskere ved psykiatrisk afdeling, Bispebjerg Hospital.

IEU-regi gennemføres kliniske undersøgelser af normale forsøgspersoner mhp. kortlægning af den optimale kinetiske analyse til kvantitering af dopamintransporteren med liganden PE2I. Der er desuden foretaget sammenlignende undersøgelser af octanol vs. HPLC til bestemmelse af ikke nedbrudt ¹²³I-PE2I i et samarbejde med Department of Clinical Physiology and Nuclear Medicine, Kuopio University Hospital, Finland.

Pinborg LH, Videbæk C, Knudsen GM, Swahn C-G, Haldin C, Paulson OB, Lassen NA. Dopamine D2 receptor quantification in extrastriatal brain regions using [¹²³I]epidepride with bolus/infusion. *Synapse* (Accepted).

Videbæk C, Knudsen GM, Bergstrøm KA, Hiltunen J, Pinborg LH, Kuikka JT, Paulson OB. Comparison

between octanol extraction and HPLC to measure plasma input in receptor studies of [¹²³I]-PE2I, a dopamine transporter ligand for SPECT. *J Cereb Blood Flow Metabol* 1999;19:S336.

5.9. Transkranielle Doppler-undersøgelser

Professor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen

Med den transkranielle Doppler teknik (TCD) er det muligt kontinuerligt og non-invasivt at monitorere den lineære strømningshastighed i de basale hjernepulsårer. Vi har anvendt TCD-teknikken i en række kliniske problemstillinger hos patienter med leversvigt, meningitis og hjerteinsufficiens.

Der er tidligere i rapporten, i dr.med., ph.d. Fin Stolze Larsens ph.d.-afhandling, redegjort for forskningen i hjernens autoregulation og CO₂-reaktivitet ved leversvigt. Klinisk assistent Gitte Strauss viderefører disse undersøgelser og har her påvist, at autoregulationen kan reetableres ved hyperventilation af disse patienter. I et opfølgende SPECT-studie er det vist at der hos hyperventilerede patienter med akut fulminant leversvigt kan påvises en reduceret gennemblødning af hjernens frontallapper, mens der ikke var tegn på regional hyperperfusion (Strauss et al, 1999). Det er velkendt at patienter med akut fulminant leversvigt har et såkaldt 'hyperdynamisk' cirkulation. Sammenhængen mellem hjertets minutvolumen og hjernens gennemblødning (evalueret med TCD) blev derfor undersøgt hos denne patientgruppe. Der kunne ikke påvises nogen sammenhæng mellem hjertets minutvolumen og hjernens gennemblødning, hvilket taler for at der er andre faktorer der spiller ind i regulationen af hjernens gennemblødning trods det forhold at hjernens modstandskar synes at være helt trykpassive ved denne tilstand (Larsen et al, in press).

Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning og metabolisme hos patienter med bakteriel meningitis er hovedprojekt for klinisk assistent Kirsten Møller, medicinsk epidemisk afdeling M, Rigshospitalet. Også hos patienter med meningitis kan der påvises tab af hjernens autoregulation inden for det første døgn af sygdommen, et tab som kan reverteres ved hyperventilationsbehandling (Møller et al, in press). Få dage efter behandlingsstart genvindes autoregulationen hos de patienter, der overlever (Møller et al, in press). Effekten af hyperventilation hos denne patientgruppe er aktuelt under vurdering.

Hos patienter genoplivet efter hjertestop har vi desuden fundet, at den nedre grænse for hjernens autoregulation er forskudt mod højere værdier hos 8 patienter ud af 14. De sidste 6 patienter udviste funktionelt tab af hjernens autoregulation, muligvis som følge af hjerneødem og medhørende forhøjet intrakranielt tryk (Sundgren et al., 1999).

Strauss G, Høgh P, Møller K, Knudsen GM, Hansen BA, Larsen FS. Regional cerebral blood flow in patients with fulminant hepatic failure during mechanical hyperventilation. *Hepatology* 1999;30:1368-1373.

Larsen FS, Strauss G, Knudsen GM, Herzog TM, Hansen BA, Secher NH. Cerebral perfusion and cardiac output in patients with acute liver failure. *Crit Care Med* 2000 (In press).

Møller K, Larsen FS, Qvist J, Wandall J, Knudsen GM, Gjørup IE, Skinhøj P. Dependency of cerebral blood flow upon mean arterial pressure in patients with acute bacterial meningitis. *Crit Care Med* (In press).

Møller K, Skinhøj P, Knudsen GM, Larsen FS. The effect of short-term hyperventilation upon cerebral blood flow autoregulation in patients with acute bacterial meningitis. *Stroke* 2000 (Accepted).

Sundgren C, Larsen FS, Herzog TM, Knudsen GM, Boesgaard S, Aldershvile J. Cerebral blood flow autoregulation in patients resuscitated from cardiac arrest. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999;19,suppl.1:S648.

5.10. Hukommelsesklinikken

Neurobiologisk Forskningsenhed har et tæt forskningssamarbejde med Hukommelsesklinikken. Dette omfatter p.t. undersøgelser af hjernens regionale blodgennemstrømning samt genotypning med hensyn til APOE hos patienter med Alzheimers sygdom. Der henvises venligst til disse klinikkens årsrapporter.

Høgh P, Waldemar G, Knudsen GM, Bruhn P, Mortensen H, Wildschjødzt G, Bech R, Juhler M, Paulson OB. A multidisciplinary memory clinic in a neurological setting: Diagnostic evaluation of 400 consecutive patients. *Eur J Neurol* 1999;6:279-288.

5.11. MR-afdelingen, Hvidovre Hospital

Der er på flere områder etableret et samarbejde mellem Neurobiologisk Forskningsenhed på Rigshospitalet og MR-afdelingen på Hvidovre Hospital. Det væsentligste område for forskningssamarbejdet er udforskning af hjernens funktionelle aktivering samt udforskning af metoder til med MR-teknikken at måle hjernens blodcirkulation. Denne forskning inddrager en række andre danske og internationale samarbejdspartnere og får både national og international støtte fra offentlige forskningsfonde.

Et andet projekt, som bygger på direkte sammenligning af MR- og PET-teknikken, har omfattet dynamisk billeddannelse med MR-skanning under og umiddelbart efter injektion af kontraststoffet Gd-DTPA og anvendes bl.a. til at bedømme hjernens hæmodynamiske status, dvs. den regionale fordeling af hjernens blodtilførsel og blodvolumen (CBF og CBV). Disse resultater sammenlignes med PET-skanning med kvantitativ bestemmelse af CBF og CBV (med radioaktivt mærket hhv. H₂O og CO). For at ændre hjernens blodtilførsel sammenlignes 3 situationer: normoventilation, hyperventilation og inhalation af 5% CO₂.

6. Andre aktiviteter

6.1. Kongresdeltagelse

Forskergruppens medlemmer har deltaget i 19 overvejende internationale møder og kongresser i relation til gruppens forskningsfelter. Der er undervist på flere postgraduate kurser.

6.2. Kongresorganisering

Neurobiologisk Forskningsenhed var vært for '19th International Symposium on Cerebral Blood Flow, Metabolism, and Function' (Brain99), som blev afholdt i Bella-centret, København, d. 13.-17. juni 1999. Ved mødet var der knap 900 deltagere fra Europa, USA og Østen. Der var 839 præsentationer i form af foredrag eller posters. Ved mødet uddeltes for første gang Niels Lassen Prisen (oprettet af det internationale selskab) til en ung forsker. Olaf B. Paulson var præsident for kongressen og medlem af den internationale programkomite.

Gitte Moos Knudsen var ansvarlig for '4th International Conference on Quantification of Brain Function with PET' (BrainPET99), der for første gang blev afholdt sammen med hovedmødet, Brain. Mødet blev afholdt 15.-17. juni 1999 med ca. 200 overvejende udenlandske deltagere med

forskningsområde inden for PET.

Gitte Moos Knudsen deltog desuden som videnskabelig sekretær i organisationskomiteen for 'X Nordic Meeting on Cerebrovascular Disease', Snekkersten, 21.-24. august 1999. I dette møde deltog knap 100 deltagere.

6.3. Præ- og postgraduat undervisning

Forskergruppen har i 1999 organiseret følgende ph.d.-kurser:

Afholdelse af 'Summer School' 11.-13. juni 1999 støttet af the International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism med inviterede udenlandske foredragsholdere og forskere i kursus vedr. farmakokinetik, afholdt på Rigshospitalet.

Kursus i tracer og receptorkinetik, 6.-10. december 1999 (sammen med overlæge Henrik Larsson, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital).

Afholdelse af offentligt tilgængelige ugentlige seminarer i semestret mhp. forskningsformidling inden for Neurobiologisk Forskningsenheds forskningsområder.

Prægraduat vejledning:

OSVAL1-studerende:

Stud. med. Lone S. Hove: Parkinsons syge: PET, SPECT og differentialdiagnostik. Vejleder: Gitte Moos Knudsen.

Stud. med. Maja Abitz: Farmakologisk karakterisering af neuroreceptorer med PET og SPECT. Vejleder: Gitte Moos Knudsen.

Stud.med. Kristoffer Røhde: SPECT-metoden og diagnosticering af Alzheimers sygdom. Vejleder: Peter Høgh (censor: Olaf B. Paulson).

OSVAL2-studerende:

Stud. med. Bonnie Bømler: Faktorer af betydning for hjernens autoregulation og kliniske aspekter heraf. Vejleder: Gitte Moos Knudsen.

Stud.med. Daniela Balslev: The neural basis of visuo-motor skill learning. A PET study of mirror tracing using cluster analysis. Vejleder: Ian Law.

Projekt II i molekylær cellebiologi:

Humanbiologstud. Marie Aavang Jensen: Oxidative stress in Parkinsons disease. Vejleder: Gitte Moos Knudsen

Lærebøger:

Paulson OB, Boysen G, Krarup C, Knudsen GM, Sørensen PS. Neurologi. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendium, 15. udgave. København, Nyt Nordisk forlag Arnold Busck A/S 1999:2481-2677.

Knudsen GM, Paulson OB. In: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendium. Multiple Choice. København, Nyt Nordisk Forlag 1999:164-73.

6.4. Nationale og internationale komiteer

Nationale komiteer:

Instituttleder, Institut for Neurofag og Psykiatri, Københavns Universitet (Olaf B. Paulson)

Formand for Rigshospitalets Neurocenters forskningsudvalg (Olaf B. Paulson).

Formand for Dansk Selskab for Neurovidenskab (Olaf B. Paulson).

Medlem af Dansk Selskab for Neurovidenskabs bestyrelse (Gitte Moos Knudsen).

Medlem af Alzheimerforeningens hovedbestyrelse (Olaf B. Paulson).

Formand for Alzheimerforeningens forskningsudvalg og medlem af Alzheimer Forskningsfondens bestyrelse (Olaf B. Paulson).

Medlem af H:S Sundhedsfaglige Råd for Neurologi (Olaf B. Paulson).

Medlem af den Videnskabsetiske Komité for Københavns og Frederiksberg kommuner (Gitte Moos Knudsen).

Medlem af det Sundhedsvidenskabelige Fakultets forskningsudvalg, Københavns Universitet (Gitte Moos Knudsen).

Internationale komiteer:

Præsident i International Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism (Olaf B. Paulson).

Chairman for Membership Committee for Society of Cerebral Blood Flow and Metabolism og medlem af Education Committee i samme selskab (Gitte Moos Knudsen).

Medlem af bestyrelsen i World Federation of Neurology, Research Group on Dementia (Olaf B. Paulson).

Medlem af European Federation of Neurological Societies arbejdsgruppe om billeddiagnostik (Olaf B. Paulson).

Medlem af bestyrelsen i IBRO (International Brain Research Organization) (Olaf B. Paulson).

Bedømmelsesarbejde:

Medlem af EU-nedsat ekspertpanel for 5. rammeprogram, neuroscience, Bruxelles (Gitte Moos Knudsen).

Bedømmer ved en ph.d.-afhandling og en disputats i 1999 (Olaf B. Paulson)

Forskergruppen deltager desuden regelmæssigt som peer-reviewers for adskillige internationale tidsskrifter.

7. SPECT-laboratoriet

Afdøde professor Niels A. Lassen introducerede som en af de første i verden metoder til måling af hjernens regionale blodgennemstrømning på mennesket. I 60'erne og 70'erne gennemførte han sammen med velansete samarbejdspartnere i København og Lund banebrydende forskning inden for dette felt. I 1979 udviklede han sammen med det danske firma Medimatic en prototype SPECT (single photon emission computer tomography) skanner til måling og visualisering af hjernens blodgennemstrømning på mennesker. Skanneren blev placeret på neurologisk afdeling på Rigshospitalet tæt på de neurologiske sengeafsnit og har gennem de sidste 20 år været brugt til en imponerende mængde både videnskabelige og kliniske undersøgelser.

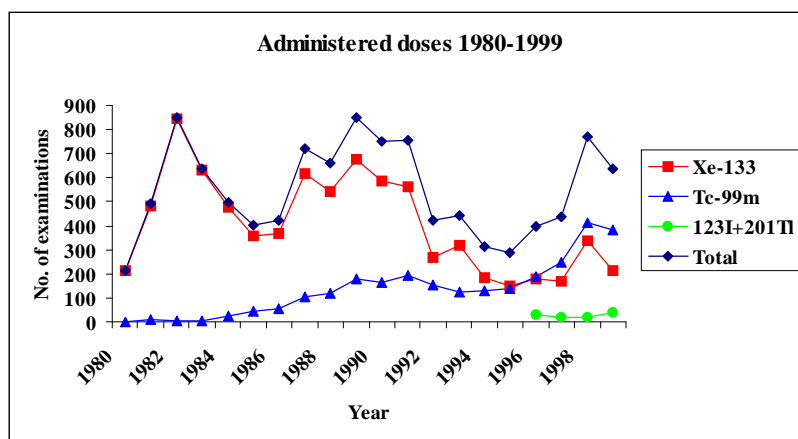


Fig. 1
Antal administrerede doser i perioden 1980-1999

SPECT-skanneren har i vid udstrækning været brugt som et 'forskningsværktøj' inden for et bredt felt og har som sådan indtil videre ført til 7 doktordisputater/ph.d.-afhandlinger samt mere end 140 videnskabelige artikler. Der gennemføres til stadighed nye forskningsprojekter med skanneren, specielt har xenon- og HMPAO-studier af hjernens regionale blodgennemstrømning og det kliniske udbytte heraf været et stort forskningsområde gennem mange år.

Nye anvendelsesmuligheder af SPECT-skanneren inden for diagnostik og behandling af neurologiske sygdomme er i fortsat udvikling, og forskningen omfatter nu studier af hjernens blodgennemstrømning, diagnosticering af hjernetumorer og senest også neuroreceptorstudier. Selvom SPECT-skanneren stadig har en vigtig klinisk funktion til undersøgelser af hjernens regionale blodgennemstrømning, har udviklingen af flere nye ^{99m}Tc - og ^{123}I -mærkede ligander også muliggjort neuroreceptorstudier af den menneskelige hjerne.

Set fra et klinisk synspunkt har den fysiske nærhed mellem SPECT-skanneren og de neurologiske sengeafsnit sikret et relevant og vigtigt samarbejde mellem klinikere og forskere, hvoraf mange senere har specialiseret sig inden for neurologien. Dette samarbejde har naturligt resulteret i en bredere udnyttelse af SPECT-skanneren, og anvendelsen af skanneren til både videnskabelige (fig. 2A) og kliniske formål (2B) er støt vokset gennem 90'erne (fig. 1).

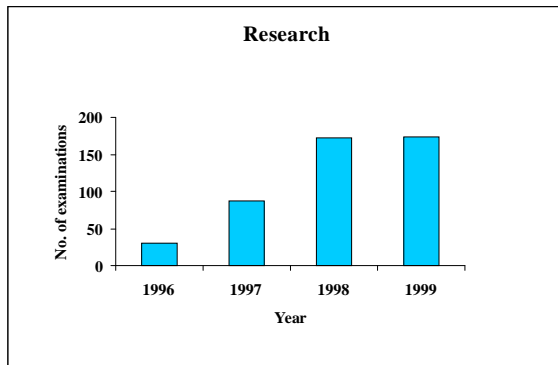


Fig. 2A

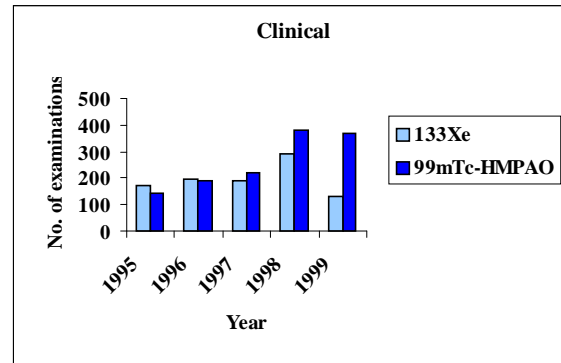


Fig. 2B

Antal SPECT-undersøgelser foretaget som led i videnskabelige projekter (fig. 2A) samt antal kliniske undersøgelser (fig. 2B).

Specielt undersøges patienter med demens og epilepsi samt kandidater til extracerebral/intracerebral by-pass operation (Diamox test). Et betydeligt antal patienter med akutte og subakutte neurologiske symptomer undersøges desuden mhp. at bidrage til de diagnostiske overvejelser.

I årene 1997-99 har følgende forskningsstudier været udført på SPECT-skanneren:

- Ændringer i hjernens blodgennemstrømning ved
 - demens
 - leversvigt
 - postoperativ kognitive deficits
 - meningitis
 - atrieflimmer og hjerteinsufficiens

samt

- diagnosticering af vestibulært Schwannom
- neuroreceptorstudier med dopamintransporterliganden PE2I
- neuroreceptorstudier af patienter med parkinsonisme

Publikationer fra flere af ovennævnte studier er nu ved at blive trykt, er indsendt til vurdering eller er under udarbejdelse. Fig. 2B viser antallet af kliniske studier. Selv om disse skanninger hovedsageligt foretages af diagnostiske grunde, anvendes de ofte retrospektivt. Dette gælder bl.a. for mange af de undersøgelser, der er foretaget på Hukommelsesklinikkens patienter.

Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning med SPECT

Som det ses af fig. 3, er hukommelsesforstyrrelser (demens) og cerebrovaskulære sygdomme de væsentligste kliniske forskningsområder inden for undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning. Et prospektivt SPECT studie om hjernens regionale blodgennemstrømning og apolipoprotein genotype er indsendt til publikation. Et prospektivt SPECT studie (om normaltryks hydrocephalus og demens) og to retrospektive SPECT studier (et om patienter med

amnestisk syndrom og et om patienter med mild eller mulig demens) er i dataanalysefasen. Prospektive studier af værdien af SPECT ved tidlig diagnosticering af demens og ved amnestisk syndrom er under planlægning.

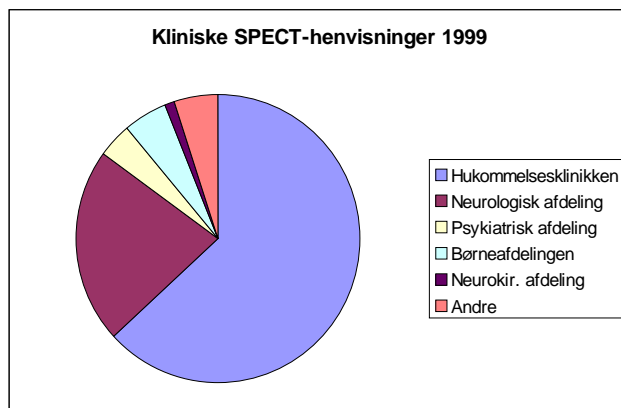


Fig. 3

Henvisningsmønstre for kliniske SPECT-skanninger i 1999

Neuroreceptorstudier med SPECT

Neuroreceptorstudier er tidligere gennemført med SPECT, bl.a. evaluering af dopamin D2 receptorliganden epideprid og et studie om benzodiazepinreceptorer ved Huntingtons sygdom. Neurobiologisk Forskningsenhed på Rigshospitalet modtog i 1997 betydelig fondsstøtte til neuroreceptorforskningen, hvilket har muliggjort deltagelse i et EUREKA-baseret program (DOPIMAG) med samarbejdspartnere fra Frankrig, Finland og Sverige. I DOPIMAG-programmet er Neurobiologisk Forskningsenhed involveret i evaluering af kinetik og kvantificering af dopamintransportere i menneskehjernen med ^{123}I -PE2I. Yderligere gennemføres et studie om Parkinsons sygdom og Parkinson plus med ^{123}I - β -CIT og ^{123}I -epideprid til validering af dopamintransportere og D2 receptorer hos patienter med parkinsonisme. I fremtiden vil der være et betydeligt behov for forskning inden for neuroreceptorer, både hvad angår udvikling af nye transmitterligander og inden for vurderingen af neurologiske sygdomme. Muligheden for at sammenligne data med volumetriske og funktionelle MR data og med neuroreceptordata opnået med SPECT vil være af afgørende betydning for tidlig identificering og differentiering af demenssygdomme.

Fremtidigt behov for kliniske undersøgelser

Som det ses af fig. 1 gennemføres et anseligt antal kliniske undersøgelser årligt. Hukommelsesklinikken på neurologisk afdeling, Rigshospitalet, undersøger for øjeblikket omkring 400 patienter årligt, og en SPECT-skanning gennemføres ofte, bl.a. med henblik på diagnosticering af en mulig Alzheimers sygdom. Den tilførte diagnostiske værdi af en HMPAO SPECT-skanning ved demenssygdomme undersøges i øjeblikket, og man regner med, at for mange af de henviste patienter vil en SPECT-skanning tilføre væsentlige bidrag til de diagnostiske overvejelser. Den tilførte værdi af en Diamox-test ved vurdering af kandidater til extracerebral-intracerebral by-pass operation er tidligere undersøgt af forskergruppen, ligesom patienter med temporallapsepilepsi, der er kandidater til neurokirurgisk intervention, er undersøgt med henblik på sidelokaliseringen af det epileptiske focus. SPECT-skanneren bruges også af andre kliniske afdelinger på Rigshospitalet, specielt pædiatrisk, psykiatrisk og neurokirurgisk afdeling (fig. 3).

8. Visioner

Ved indledningen af 90'erne var det generelt kendt, at der var gjort enorme fremskridt inden for den basale neurobiologiske forskning, samt at dette gav håb om nye landvindinger inden for den kliniske forskning og dermed for diagnostikken og behandlingen af patienter med sygdomme lokaliseret til nervesystemet. Dette var grundlaget for, at Senatet og Repræsentanternes Hus i USA proklamerede 90'erne som hjernens årti. Når vi ser tilbage på 90'erne, er en del forventninger blevet indfriet, fx. har vi fået en ny behandling af migræne byggende på et nyt farmakologisk princip, og for første gang har vi fået mulighed for en medikamentel behandling af Alzheimers sygdom. Men mindst lige så mange områder står fortsat åbne for innovation og videre udvikling. 90'ernes årti gav et godt skub til udviklingen og satte fokus på mange væsentlige aspekter. Ingen tvivl, selv om hjernens årti er overstået, vil den udvikling, der er sat i gang, fortsætte.

90'erne har også været præget af mange metodologiske landvindinger, fx. er PET- og MR-metoderne blevet raffinerede, hvilket har åbnet op for en ny dimension af klinisk neurobiologisk forskning. Mulighederne er nu så mangfoldige, at de ikke blot kalder på, men ligefrem nødvendiggør et tværdisciplinært samarbejde mellem forskellige discipliner og forskellige institutioner for at mulighederne for alvor kan udnyttes inden for frontlinien af udviklingen.

I denne forbindelse bliver dialogen og dermed brobygningen mellem de basale og de kliniske fag af største betydning. Den Neurobiologiske Forskningsenhed på Rigshospitalet ligger netop på grænsefladen mellem på den ene side de kliniske fag og på den anden side de basale fag og danner derved et godt udgangspunkt for, at Rigshospitalet kan være med til at skabe rammerne for en frugtbar forskning inden for den kliniske neurobiologi.

Det er vort håb, at den kliniske neurobiologiske forskningsenhed kan bidrage til denne udvikling inden for flere forskningsområder, og at enheden vil få mulighed for at videreføre den forskningsaktivitet, som er blevet etableret med ekstern støtte i 90'erne, herunder udforskningen af hjernens funktionelle opbygning.

Et område, som forskningsenheden giver særlig høj prioritet, er udforskning af hjernens signalsubstanser og receptorer. Dette har såvel betydning for vor forståelse af den normale hjernes funktion som for forståelsen og behandlingen af en række neurologiske og psykiatriske sygdomme. Området giver også væsentlige link til såvel den basale forskning som til hele medicinalindustriens forskning. Her er PET- og SPECT-teknikkerne enestående med gode muligheder for at følge liganders skæbne i organismen og følge interaktion mellem receptorsystemer og medikamenter.

9. Tak til bidragydere

Forskningsaktiviteten kunne ikke være gennemført uden uvurderlig støtte fra en række private og offentlige forskningsfonde.

Der er modtaget omfattende støtte fra:

Apotekerfonden

Lundbeckfonden

Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd

Sygekassernes Helsefond

Der er modtaget betydelig støtte fra:

IMK Almene Fond

Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet

Ludvig og Sara Elsass Fond

Savværksejer Jeppe Juhl og hustru Ovita Juhls mindelegat

Vera og Carl Johan Michaelsens Legat

Villadsens Family Foundation

Der er yderligere modtaget støtte fra:

Fonden af 1870

Fondsboersvekselerer Henry Hansen og hustru Karla Hansen født Vestergaards Legat

H:S Sundhedsfaglige Forskningsråd

Lægernes Forsikringsforening af 1891 - Tryg-Baltica Legatet

Løvens Kemiske Fabriks Forskningsfond

Novo Nordisk Fond

Fra internationale fonde er der modtaget støtte fra:

EU Biomed 2 Project

The Human Brain Project

10. Summary in English

The Neurobiology Research Unit is part of the Department of Neurology in the Neuroscience Center at Rigshospitalet, Copenhagen University Hospital. The main research topics are cerebral circulation, cerebral metabolism, cerebral receptors, and the blood brain barrier. Imaging is an important part of the research, where both positron emission tomography (PET), single photon emission computer tomography (SPECT), and magnetic resonance (MR) methods are employed. The research deals with both clinical and experimental studies. In 1998/99 new laboratory facilities were established for the experimental studies, including the options for, e.g., cell cultures.

During 1999 two Ph.D.-theses have been presented: 'High volume plasmapheresis in acute liver failure' by MD, Dr.Med. Finn Stolze Larsen and 'Activation induced changes in the uptake of glucose and oxygen by the rat brain' by MD, Ph.D. Ina Schmalbruch.

Experimental research has dealt with studies of cerebral receptors, the dopaminergic and the serotonergic system have been investigated as well as the interaction between the serotonergic and the cholinergic system. Also, the influence of ketoacidosis on the cerebral circulation and metabolism has been investigated.

Both experimental and clinical PET studies have dealt with the problem of partial volume effect in order to establish corrections for quantitative measurements on the regional cerebral blood flow. Studies have dealt with data analysis, both reflecting transformation to a standard brain and new statistical principles for data analysis.

The main research area has been functional mapping of the brain, which was supported for a 3 year period ending in 1999 by the Danish Medical Research Council. Many studies are published in 1999/2000 and have dealt with dichotic listening, micturition, object recognition, mental size transformation, visuomotor learning, and intention of movement of the hand.

Studies comparing adaptation at high altitude with adaptation at sea level have been continued. The results analyzed at present indicate that there is no difference between the cerebral activation as measured by the PET technique in these two situations.

Studies of the blood-brain barrier have been continued and it has been demonstrated that insulin does not influence the blood-brain barrier transport of glucose, but high doses of insulin might increase the glucose distribution volume in the brain. Also, the lumped constant has been re-evaluated and found larger than previously anticipated.

SPECT studies have been used both in dementia, in meningitis, and in patients with hepatic failure in order to visualise abnormalities in the distribution of regional cerebral blood flow. Studies with the transcranial Doppler technique have been continued in patients with hepatic failure, meningitis, and cardiac failure. The cerebral glucose metabolism has been investigated in patients suffering from multiple sclerosis and Alzheimers' disease.

Receptor studies with SPECT of the ligands ^{123}I -epidepride and ^{123}I -PE2I have been continued. New ligands of the serotonergic transmittersystem are now ready for human PET studies.

The Neurobiology Research Unit's SPECT scanner is now 20 years old (although updated several times), and a detailed report of the achievement obtained with this scanner is given.

Collaboration with other departments at Rigshospitalet and with other institutions is of major importance for the activities in the Neurobiology Research Unit.