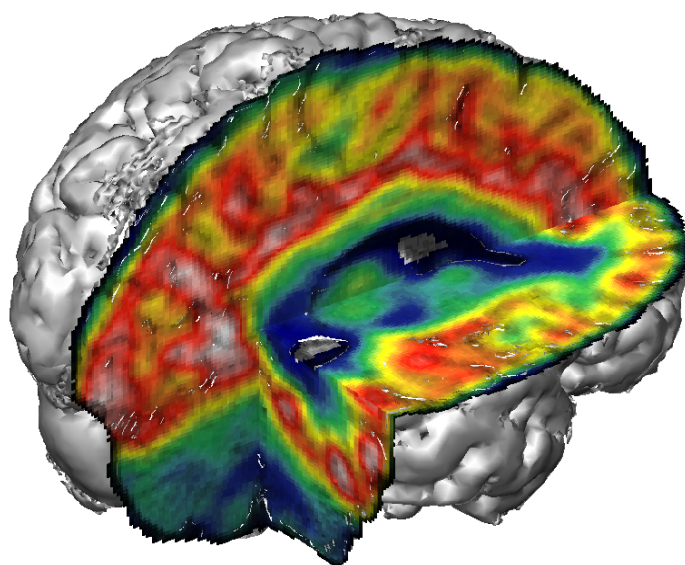


# Årsberetning 2000



**Neurobiologisk Forskningsenhed**



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

<http://nru.dk>

**Forsiden:**  $^{18}\text{F}$ -Altanserin PET-skanning af hjernen overlejret med MR-skanning fra samme forsøgsperson. Bemærk den lave binding til lillehjernen, svarende til den ringe forekomst af 5-HT<sub>2A</sub>-receptorer her.

## Forord

År 2000 blev for Neurobiologisk Forskningsenhed på mange måder en spændende start på det nye årtusinde. Samtidig med at der blev publiceret videnskabelige artikler byggende på de seneste års aktivitet er nye initiativer og nye projekter søsat. Forskningsenheden går styrket ud af år 2000. Det internationale samarbejde er styrket gennem to projekter støttet af EU's 5. rammeprogram, det ene med ledelse fra Neurobiologisk Forskningsenhed. Nationalt har gruppens seniorforskerstab fået en væsentlig støtte i form af postdoc seniorstipendier fra Forskningsrådene til såvel cand.med. Steen Hasselbalch som cand.psych., ph.d. Christian Gerlach. Det bidrager til en ønskværdig øget bredde i seniorstaben til gavn for forskningsenheden som helhed og for de yngre ph.d.-studerende i særdeleshed. Forskningsstyrelsen har sammen med Toyota-fonden bevilget 6 mio. kr. til udskiftning af forskningsenhedens SPECT-skanner fra 1979. Dette har stor betydning for forskningen i de kommende år.

Den neurobiologiske forskning blev i år 2000 markeret ved et helt enestående og flot arrangeret festsymposium i anledning af undertegnedes 60 års dag. Symposiet, der blev afholdt fredag d. 25. august, var arrangeret af Gitte Moos Knudsen, Sissel Vorstrup, Gunhild Waldemar og Per Soelberg Sørensen. I dagens anledning blev der udgivet et flot festskrift. Mange spændende indlæg prægede dagen, dels fra den lidt yngre generation, som havde skrevet disputats eller ph.d.-afhandling vejledt af fødselaren, og dels fra jævnaldrende kolleger, med hvem der havde været fællesfaglige interesser gennem årene. Der var ligeledes indlæg fra to vigtige internationale samarbejdspartnere, David Rottenberg og Tom Hornbein. David Rottenberg, Minneapolis, holdt foredrag om fælles forskningsprojekter inden for hjernens funktionelle aktivering. Tom Hornbein, Seattle, talte om hjernens funktion i højdeklima og beskrev de fælles projekter, som han bl.a. sammen med fødselaren havde udført i 5.250 m's højde i Bolivia i sommeren 1998. Symposiet fik en vældig tilslutning med knap 200 deltagere. Helt imponerende var det, at det var lykkedes at holde symposiet hemmeligt for fødselaren, som nok havde anet, at der ville ske et eller andet, men som først fandt ud af, hvad der ville ske aftenen før symposiet, da en lille delegation med de udenlandske gæster pludselig mødte op. Jeg vil gerne benytte denne lejlighed til endnu en gang at takke arrangørerne og de mange bidragydere og deltagere for den store overraskelse. Det blev en usædvanlig glædelig og spændende dag for mig.

I Neurobiologisk Forskningsenhed føler vi, at vi er kommet godt ind i det nye årtusinde og ser frem til de kommende års udfordringer inden for hjerneforskning.

*Olaf B. Paulson*

## Indholdsfortegnelse

1.	Fysiske rammer .....	5
2.	Organisation og personale .....	5
3.	Samarbejdspartnere i 2000 .....	6
4.	Doktordisputater og ph.d.-afhandlinger .....	7
5.	Forskningsområder i 2000 .....	9
5.1.	Eksperimentelle undersøgelser .....	9
5.2.	Eksperimentelle receptorundersøgelser .....	9
5.3.	Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning med positron emissions tomografi (PET) og enkelt foton emissions tomografi (SPECT) .....	10
5.4.	Kortlægning af hjernens funktioner .....	13
5.5.	FDG-PET målinger af hjernens stofskifte ved dissemineret sklerose .....	16
5.6.	Metoder til statistisk dataanalyse .....	17
5.7.	Kliniske receptorstudier .....	18
5.8.	Hukommelsesklinikken samt Scleroseklinikken .....	19
5.9.	MR-afdelingen, Hvidovre Hospital .....	19
6.	Andre aktiviteter .....	20
6.1.	Kongresdeltagelse .....	20
6.2.	Kongresorganisering .....	20
6.3.	Præ- og postgraduat undervisning .....	20
6.4.	Nationale og internationale komiteer .....	21
7.	SPECT-laboratoriet .....	22
8.	Visioner .....	24
9.	Tak til bidragydere .....	25
10.	Summary in English .....	26

## 1. Fysiske rammer

Neurobiologisk Forskningsenhed har siden juni 1996 befundet sig på Juliane Maries Vej 24 i en ældre, nyindrettet villa på Rigshospitalets arealer, bygning 92. Der er her indrettet lokaler til dataanalyse og kontorfaciliteter.

Neurobiologisk Forskningsenheds SPECT-laboratorium 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.

Neurobiologisk Forskningsenheds eksperimentelle laboratorium holder til 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 i et tæt samarbejde med klinisk fysiologisk afdelings planlægning og prioritering af de videnskabelige og udviklingsmæssige 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. Forskningsprofessor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen og cheffingeniør, civ.ing., ph.d. Claus Svarer deltager i den forskningsmæssige ledelse med ansvarsområder inden for neuroreceptorforskning og billedbehandling og kinetik, respektive.

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

Ledende bioanalytiker i forskergruppen er Gerda Thomsen.

**Forskergruppen bestod i 2000 af:****Forskere:**

Karen Husted Adams, cand.pharm., ph.d.-stud.  
 Susana Aznar, cand.scient., ph.d.  
 Robin Colwell, bachelor sci., bachelor arts  
 Brian Dissing, ingeniør  
 Betina Elfving, cand.pharm., ph.d.-stud.  
 Christian Gerlach, cand.psych., ph.d.  
 Trine Fischer Hansen, cand.scient., ph.d.-stud.  
 Steen Hasselbalch, afdelingslæge (½ tid)  
 Gitte Moos Knudsen, professor, dr.med.

Matthew Liptrot, civilingeniør  
 Jacob Madsen, cand.scient., ph.d.-stud.  
 Henrik Mortensen, cand.psych., ph.d.-stud.  
 Lars Hageman Pinborg, cand.med., ph.d.-stud.  
 Olaf B. Paulson, professor, dr.med.  
 Kristin Scheuer, cand.med., ph.d.-stud.  
 Claus Svarer, civilingeniør, ph.d.  
 Peter Willendrup, cand.scient.  
 Claes Aaside, spec.stud. i neuropsykologi

**Tilknyttede forskere (primært klinisk ansatte):**

Preben Andersen, cand.med.  
 Morten Blinkenberg, cand.med., ph.d.  
 Søren Kyllingsbæk, cand.psych., forskningsass.

Ian Law, cand.med., ph.d.  
 Tobias Nygaard, cand.med.  
 Charlotte Videbæk, cand.med.

**Studerende:**

Daniela Balslev, stud.med, skolarstipendiat  
 Thalia Estrup, stud.med.  
 Nadeem-Asim Ghulam, humanbiologstud.  
 Marie-Louise Sveen, stud.med.

**Bioanalytikere:**

Lene Lyngsie Jensen  
 Inge Møller  
 Anja Pedersen  
 Glenna Skouboe  
 Karin Stahr  
 Gerda Thomsen

**Sekretærer:**

Pia Farup  
 Dorthe Givard

**Gæsteforskere:**

Qian Zhaoxia, cand.scient., Department of Physiology, Hainan Medical College, Haikuo, Hainan, China

**3. Samarbejdspartnere i 2000**

Center for Muskelforskning, Rigshospitalet  
 Centre for Nuclear Medicine, Napoli, Italien  
 Danmarks Farmaceutiske Højskole  
 Epidemiafdeling M, Rigshospitalet  
 Geriatrik Klinik, Huddinge Universitetssjukhus, Sverige  
 H. Lundbeck A/S  
 Hepatologisk afdeling, Rigshospitalet  
 Inserm/Cyceron, Caen, Frankrig  
 Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik (IMBG), Københavns Universitet  
 Institut for Psykologi, Københavns Universitet Amager  
 Institut for Matematisk Modellering, Danmarks Tekniske Universitet  
 Kardiologisk afdeling, Rigshospitalet

Kuopio University Hospital, Finland  
Memory Clinic, Basel, Schweiz  
MR-afdelingen, Hvidovre Hospital  
MRC-unit, PET-centre, Hammersmith hospital, London, UK  
National Cardiovascular Research Center, Osaka, Japan  
Neurokirurgisk afdeling, Rigshospitalet  
Neurologisk afdeling, Bispebjerg Hospital  
PET Centre, Uppsala, Sverige  
PET Imaging Service, University of Minnesota, Minneapolis  
PET Centre, Free University Hospital, Amsterdam, Holland  
PET Centre, Debrecen, Ungarn  
PET-centret, Rigshospitalet  
PET-centret, Karolinska Institutet, Sverige  
Psykiatrisk afdeling, Rigshospitalet  
RASNA Imaging Systems, Firenze, Italien  
University 'Federico II', Napoli, Italien  
University of Kent at Canterbury, United Kingdom

#### **4. Doktordisputatser og ph.d.-afhandlinger**

##### **The functional organization of knowledge and its implementation in the brain**

*Cand.psych., ph.d. Christian Gerlach*

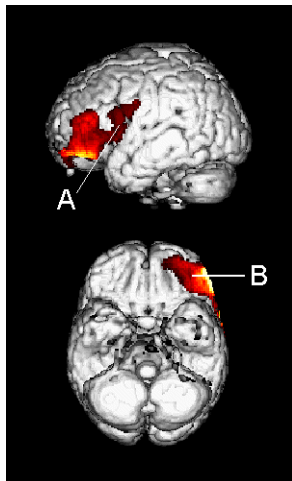
Afhandlingen udgør en samlet oversigt af de fund, der er rapporteret i tre artikler (Gerlach et al. 1999, 2000, submitted). Artiklerne omhandler billeddannelsesstudier (positron emissions tomografi, PET) af, hvorledes viden er organiseret i hjernen.

Første del af afhandlingen giver en kort historisk introduktion til det område af neuropsykologien, der beskæftiger sig med betydningen af forskellige typer af viden i visuel genstandsgenkendelse. Det primære datagrundlag for dette område udgør undersøgelser af patienter med svækket evne til at genkende specifikke kategorier af genstande (fx. naturlige genstande så som dyr, frugter etc. eller menneskeskabte genstande så som redskaber, møbler etc.). Hovedparten af afhandlingens oversigt består i en evaluering af de modeller, der er fremsat i et forsøg på at redegøre for disse patienters forstyrrelser. På trods af at modellerne hver for sig ofte kun kan redegøre for enkelte typer af kategori-specifikke genkendelsesforstyrrelser, angiver hovedparten af dem værdifulde forklaringsprincipper. Det er en af afhandlingens teser, at nogle af disse forklaringsprincipper er komplementære samt at de kan integreres i en overordnet teoretisk ramme. Om end der er undtagelser, så kan denne overordnede ramme redegøre for hovedparten af de tilfælde af kategori-specifikke genkendelsesforstyrrelser, der er beskrevet i litteraturen.

Den sidste del af afhandlingen beskriver de PET-studier ovenstående har foretaget. Resultaterne fra disse undersøgelser antyder:

- at mindst tre forskellige typer af viden (visuel, semantisk og handlemæssig) indgår på forskellige niveauer i den visuelle genkendelse af genstande, samt at de kan dissocieres anatomisk
- at naturlige genstande og menneskeskabte genstande underkastes samme type af behandlingsprocesser (behandles af de samme områder af hjernen), om end

processeringen af naturlige genstande, sammenlignet med menneskeskabte genstande, medfører øget aktivering af de områder af hjernen, der behandler visuel viden, hvorimod processeringen af menneskeskabte genstande, sammenlignet med naturlige genstande, medfører øget aktivering af de områder af hjernen, der behandler handle-mæssig viden.



Billedet viser aktivering af den venstre præmotoriske cortex (a) og venstre orbitofrontale cortex (b) hos normale forsøgspersoner ved kategorisering af menneskeskabte genstande. At præmotorisk cortex aktiveres ved kategorisering af menneskeskabte genstande (fx. redskaber), men ikke ved kategorisering af naturlige objekter (fx. dyr), peger på at menneskeskabte genstande i modsætning til naturlige genstande bl.a. kategoriseres på baggrund af hvilke handlinger, der kan udføres med dem. Dette fund understøtter nyere lingvistiske teorier, der har peget på, at kategorier opbygges bl.a. omkring fælles motoriske mønstre.

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

Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. Categorization and category effects in normal object recognition: A PET study. *Neuropsychologia* 2000;38:1693-703.

Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. The Role of Action Knowledge in the Comprehension of Artefacts - a PET Study (Submitted).

Ph.d.-forelæsningen fandt sted d.7. september 2000, Københavns Universitet Amager. Bedømmere var professor Rosaleen McCarthy, University of Cambridge, UK, professor Albert Gjedde, PET center, Århus Universitets Hospital samt Dr.Phil. Axel Larsen, Institut for Psykologi, Københavns Universitet.

Ph.d.-arbejdet er gennemført med Anders Gade (Institut for Psykologi) som hovedvejleder samt Ian Law og Olaf B. Paulson som medvejledere.

## Cerebral blood flow and metabolism during acute hyperketonemia

*Cand.scient., ph.d. Rasmus Linde*

Formålet med foreliggende ph.d.-afhandling er at undersøge, hvordan ketonstoffer påvirker hjernens blodgennemstrømning (CBF) og metabolisme. Ændringer i hjernens metabolisme er undersøgt i en række arbejder i kronisk hyperketonemiske tilstande som fx. sukkersyge eller længere sultperioder, men man har kun ringe kendskab til, hvordan akutte ændringer i blodets ketonstof-koncentration påvirker hjernens blodgennemstrømning og metabolisme. Et arbejde af Hasselbalch et al. fra 1996 har vist, at hjernens blodgennemstrømning stiger med 39%, og at metabolismen af glukose faldt ækvivalent med stigningen i ketonstofmetabolismen under infusion af ketonstoffer i raske forsøgspersoner. Denne dramatiske stigning i hjernens blodgennemstrømning var meget uventet, og den kunne ikke forklares med en række målte parametre, som normalt er kendt som regulatorer af CBF. Det forblev uklart, om hjernens pH blev ændret under infusionen af ketonstoffer, som teoretisk kan forklare stigningen i blodgennemstrømningen. Undersøgelse af mekanismer, som regulerer CBF, er vigtig for forståelse af hjernens fysiologi og



kan bidrage til forståelse og bedre behandling af forskellige sygdomme i hjernen, fx. demens, traumatisk hjerneskade og epilepsi, da det er sandsynligt, at forandringer i CBF er en vigtig årsag til en del af patienternes symptomer. Vi ønskede, med baggrund i arbejdet af Hasselbalch et al. (1996), at undersøge ændringen i hjernens blodgennemstrømning og metabolisme under ketonstofinfusion nærmere. Til dette formål udviklede og validerede vi en rottemodel til gentagne målinger af hjernens blodgennemstrømning og metabolisme i den vågne rotte. Metoden anvendte vi til at måle hjernens blodgennemstrømning og metabolisme før og under infusion af ketonstoffer. Resultatet var en stigning af CBF på 65% uden ændringer i hverken hjernens glukose eller oxygen metabolisme. Hjernen optog ikke ketonstoffer, og alle de klassiske CBF regulerende parametre så som koncentrationen af arteriel oxygen, carbondioxid og  $H^+$  var uforandrede og kunne således ikke forklare den dramatiske stigning i CBF. I en anden model målte vi ved hjælp af nuklear magnetisk resonans spektroskopi hjernens intracellulære pH før og under ketonstofinfusion. Dette studie viste, at hjernens intracellulære pH er uændret under akut hyperketonemia, og at ændringer i hjernens pH altså ikke er forklaringen på CBF stigningen. Det kan derfor stadig diskuteres, gennem hvilken virkningsmekanisme ketonstofferne virker, og fremtidige studier er nødvendige for nærmere at klarlægge, om det er via direkte effekt på endothelcellerne, eller om det er via manipulation af metaboliske intermediære. Denne ph.d.-afhandling sandsynliggør, at virkningsmekanismen er via direkte effekt på endothelcellerne.

Ph.d.-forelæsningen fandt sted d. 3. april 2000, Hannover-auditoriet, Panum Institutet. Bedømmere var afdelingslæge, dr.med. Lene Rørdam, overlæge, dr.med. Georg Emil Cold samt professor, dr.med. Bjørn Quistorff.

Ph.d.-arbejdet er gennemført med Peter Lund Madsen og Olaf B. Paulson som vejledere.

## 5. Forskningsområder i 2000

### 5.1. Eksperimentelle undersøgelser

Neurobiologisk Forskningsenheds eksperimentelle forskningslaboratorium har i 2000 været ledet af forskningsprofessor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen. Der har i 2000 været knyttet otte videnskabelige medarbejdere og 2 bioanalytikere til laboratoriet.

Resultaterne fra undersøgelser af hjernens glukosestofskifte under aktivering og resultaterne fra undersøgelserne af ketonstoffers påvirkning af hjernens stofskifte indgår i ph.d.-afhandlingen forsvaret af cand.scient. Rasmus Linde i 2000.

I laboratoriet gennemføres dels undersøgelser af cerebrovaskulære forhold, dels eksperimentelle undersøgelser af hjernens receptorer, herunder 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.

### 5.2 Eksperimentelle 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 receptorer, hvilket er af betydning for fortolkningerne af SPECT-billederne (Videbæk et al, 2000).

Hjernehomogenat-bindingsstudier hvor citalopram og andre serotonin-transporterligander, der tidligere har været anvendt som PET- eller SPECT-ligander er blevet gennemført bl.a. mhp. at undersøge temperaturens betydning for affinitet,  $k_{off}$  og  $k_{on}$ . Det påvises her, at karakterisering af transporteren ved 37° i stedet for 21°, som der hyppigst anvendes, kan medføre betydelige ændringer i ligandens affinitet i såvel opad- som nedadgående retning (Elfving et al, in press).

(S)-citalopram har tidligere været testet som PET-ligand, men har vist sig ikke at give et tilstrækkeligt signal-støj forhold til at kvantitering af serotonin-transporteren er mulig. Dette forhold er nu blevet belyst i ex vivo studier ved bl.a. prædosering med (R)-citalopram, MAO A og/eller MAO B-inhibitorer (Elfving et al, 2000).

I en såkaldt organotypisk cellekultur med hippocampus, der er en hjernedel med essentiel funktion for hukommelsen, undersøgte effekten på 5-HT<sub>1A</sub> receptorerne af tilsætning af 5-HT i varierende koncentrationer og varighed. Overraskende fandtes en signifikant forøget celledød (Aznar et al, 2000). Dette studie suppleres nu med yderligere studier for at identificere mekanismerne bag dette.

I løbet af 2000 er der endvidere etableret faciliteter til ex vivo screening af nye PET- eller SPECT-ligander med bl.a. autoradiografiske metoder. I et samarbejde med radiokemisk enhed ved Rigshospitalets PET-center udvikles der metoder til at optimere produktionen af nye radioligander (Madsen et al, 2000).

Aznar S, Knudsen GM. Toxic effects of 5-hydroxytryptamine (5-HT) on pyramidal cells in organotypic hippocampal cultures. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 236.

Elfving B, Bjørnholm B, Ebert B, Knudsen GM. Binding characteristics of selective serotonin reuptake inhibitors with relation to emission tomography studies. *Synapse* (in press).

Elfving B, Madsen J, Martiny L, Bjørnholm B, Hansen HB, Svarer C, Knudsen GM. Evaluation of (S)-citalopram as a PET radiotracer. *Soc Neurosci* 2000; 26: 1665.

Madsen J, Andersen K, Knudsen GM, Martiny L. Gas Phase Production of <sup>11</sup>CD<sub>3</sub>I and Synthesis of S-[N-D<sub>3</sub>-Methyl-<sup>11</sup>C]citalopram. Poster at Seventh International Symposium on: The Synthesis and Applications of Isotopes and Isotopically Labelled Compounds. Dresden June 2000.

Videbæk C, Toska K, Scheideler MA, Paulson OB, Knudsen GM. SPECT tracer [<sup>123</sup>I]IBZM has similar affinity to dopamine D2 and D3 receptors. *Synapse* 2000; 38: 338-42.

### **5.3. Undersøgelser af hjernens blodgennemstrømning med positron emissions tomografi (PET) og enkelt foton emissions tomografi (SPECT)**

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

*Læge, ph.d. Ian Law og civ.ing., ph.d. Claus Svarer*

Et alvorligt problem i alle emissionstomografiskanninger 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 cerebros spinalvæske). 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 uddrage 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 anvendelse kunne være undersøgelse af grå substans blodgennemstrømning hos nyfødte.

Iida H, Law I, Pakkenberg B, Krarup-Hansen A, Eberl S, Holm S, Hansen AK, Gundersen HJ, 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: I. Theory, error analysis, and stereologic comparison. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1237-51.

Law I, Iida H, Holm S, Nour S, Rostrup E, Svarer C, Paulson OB. Quantitation of regional cerebral blood flow corrected for partial volume effect using O-15 water and PET: II. Normal values and gray matter blood flow response to visual activation. *J Cereb Blood Flow Metab* 2000; 20: 1252-63.

## **Den cerebrale blodgennemstrømning målt med SPECT eller TCD**

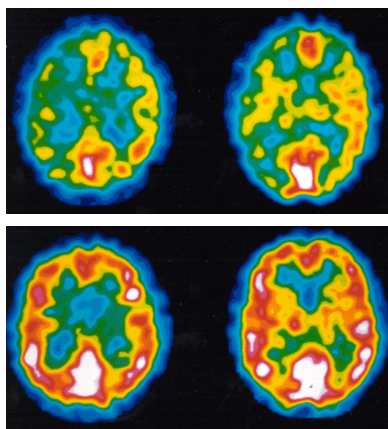
*Professor, overlæge, dr.med. Gitte Moos Knudsen*

Ved anvendelse af enkelt-foton emissionstomografi (SPECT) og flowtraceren <sup>99m</sup>Tc-HMPAO kan hjernens regionale fordeling af blodgennemstrømningen måles. Med transkranial Doppler (TCD) teknikken kan den lineære blodgennemstrømning i hjernens basale kar monitoreres løbende og non-invasivt. Disse metoder er gennem de senere år blevet anvendt til studier af patientgrupper med akut fulminant leversvigt, meningitis, postoperativ kognitiv dysfunktion og hjertesvigt.

Personer med isoleret hukommelsesforstyrrelse (amnestisk syndrom) har en kraftig forøget risiko for at udvikle Alzheimers sygdom, der udvikles hos ca. 50 % inden for en observationsperiode på 3 år. Vi foretog SPECT-skanning af 28 patienter med selektivt amnestisk syndrom og 15 raske alders-matchedede kontrolpersoner. Patienterne blev neuropsykologisk testet via et omfattende standard testbatteri. Der blev fundet nedsat blodgennemstrømning i multiple regioner hos patienter med selektivt amnestisk syndrom. Således var fordelingen af hjernens blodgennemstrømning hos disse patienter abnorm, også i områder hvortil der ikke kunne findes korresponderende neuropsykologiske deficits ved testning. Det kan antages, at disse områder repræsenterer endnu subkliniske sygdomsprocesser i hjernevævet, hvilket åbner muligheder for allerede på et subklinisk stadium at interferere med sygdomsforløbet (Høgh et al, 2000). APOE genotype vides at være en selvstændig risikomarkør for tidlig udvikling af Alzheimers sygdom. APOE-genotype blev bestemt og SPECT-skanning foretaget på 15 raske alders-matchedede kontrolpersoner og 41 patienter med Alzheimers sygdom (AD). Resultatet af SPECT-skanningen blev sammenholdt med de forskellige APOE genotyper, og der blev fundet sammenhæng mellem nedsat blodgennemstrømning i frontallapperne og APOE ε4-allelen (Høgh et al, in press). Dette fund kan have betydning for klarlægning af patofysiologiske mekanismer hos undergrupper af patienter med AD, samt potentialt være af betydning for prognose og behandling hos den enkelte AD patient.

Hos 16 konsekutive patienter med akut bakteriel meningitis målt hjernens blodgennemstrømning med TCD under inducerede blodtryksvariationer. Den normale autoregulation viste sig at være ophævet, men blev genvundet hos de fleste patienter efter gennemsnitligt syv dages antibiotisk behandling (Møller et al, 2000a). Behandling med hyperventilation viser sig at genetablere hjerneblodtilførsels autoregulationen helt eller delvist (Møller et al, 2000b). Disse projekter udgør kernen i læge Kirsten Møllers ph.d.-studie; denne ph.d.-afhandling forventes indleveret 2001.

Hos 12 patienter med akut bakteriel meningitis kunne der hos de ti påvises forekomst af regionalt reduceret hjernegennemblødning, hyppigst med bifrontal hypoperfusion. Hyperventilation aggraverer ikke disse regionalt afvigende flowreduktioner, hvilket tyder på, at hyperventilation ikke har en kritisk effekt på hjernens regionale gennemblødning. Efterundersøgelser 6-12 måneder senere påviste, at der stort set sker en komplet normalisering i hjernens perfusion efter klinisk restitution (Møller et al, 2000c).



*SPECT-skanning ved akut bakteriel meningitis. To udvalgte tværsnit fra en <sup>99m</sup>Tc-HMPAO hjerneskanning af en 48-årig mand med meningokok-meningitis (øverst) og tilsvarende snit fra en normal forsøgsperson (nederst) er vist. Normalisering og linearisering er udført med cerebellum som referenceregion. Der er benyttet ens farveskalaer ved de to studier. Meningitispatienten udviser markant hypoperfusion i højre hemisfære, mest udtalt i frontal-og temporoparietalregionerne.*

Det er tidligere observeret, at patienter med akut fulminant leversvigt i terminalstadiet kan udvise abnorm høj hjernegennemblødning. En hypotese om at dette var led i et abnormt hyperdynamisk syndrom med en proportional sammenhæng mellem cardiac output og hjerneperfusion kunne imidlertid ikke bekræftes ud fra sammenhængende målinger af middel arterieblodtryk, cardiac output og hjernegennemblødning (Larsen et al, 2000).

Høgh P, Sjö N, Gade A, Waldemar G. Idiopathic selective amnesia with slow onset: A descriptive SPECT study. Eur J Neurol 2000; Suppl from EFNS Meeting, Copenhagen.

Høgh P, Knudsen GM, Kjaer KH, Jørgensen OS, Paulson OB, Waldemar G. SPECT and apolipoprotein E in Alzheimer's disease: Impact of the epsilon-4 allele on regional cerebral blood flow. J Geriatr Psych Neurol (Accepted).

Larsen FS, Strauss G, Knudsen GM, Herzog TM, Hansen BA, Secher NH. Cerebral perfusion, cardiac output, and arterial pressure in patients with fulminant hepatic failure. Crit Care Med 2000; 28: 996-1000.

Møller K, Larsen FS, Qvist J, Wandall JH, Knudsen GM, Gjørup IE, Skinhøj P. Dependency of cerebral blood flow on mean arterial pressure in patients with acute bacterial meningitis. Crit Care Med 2000a; 28: 1027-32.

Møller K, Skinhøj P, Knudsen GM, Larsen FS. Effect of short-term hyperventilation on cerebral blood flow autoregulation in patients with acute bacterial meningitis. Stroke 2000b; 31: 1116-22.

Møller K, Høgh P, Larsen FS, Strauss GI, Skinhøj P, Sperling BK, Knudsen GM. Regional cerebral blood flow during hyperventilation in patients with acute bacterial meningitis. Clin Physiol 2000c; 5: 399-410.

#### 5.4. Kortlægning af hjernens funktioner

Læge, ph.d. Ian Law

PET kan måle rCBF med en høj rumlig opløsningsevne. 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, Institut for Matematisk Modellering ved Danmarks Tekniske Universitet, MR-afdelingen, Hvidovre hospital, og PET og Cyklotronenheden ved klinisk fysiologisk/nuklearmedicinsk afdeling på Rigshospitalet. Denne teknik har været anvendt på følgende studier:

##### En sammenligning af PET og fMRI signalet under hypercapni

En meget anvendt metode til hjernekortlægning er funktionel MRI (fMRI). Tidligere undersøgelser under inhalation af kuldioxid (CO<sub>2</sub>) har vist en fMRI signalstigninger i hjernens grå substans, men ikke i den hvide substans. Der udførtes således en sammenlignende undersøgelse af signalstigningerne med fMRI og PET under inhalation af atmosfærisk luft, 5% og 7% CO<sub>2</sub>. Signalændringerne fandtes både i grå og hvid substans og var ca. 10 gange større ved PET end ved fMRI. Dog var de to metoders værdier signifikant korrelerede i alle regioner. Det fandtes, at fMRI signalet i den hvide substans udvikledes meget langsommere end i den grå substans.

Rostrup E, Law I, Blinkenberg M, Larsson HBW, Born AP, Holm S, Paulson OB. Regional differences in the CBF and BOLD responses to hypercapnia - A combined PET and fMRI study. *Neuroimage* 2000; 11: 87-97.

##### <sup>10</sup>CO<sub>2</sub>, en ny PET tracer til hjernekortlægning

Den mest anvendte PET tracer til hjernekortlægning er H<sub>2</sub><sup>15</sup>O. Tracerens halveringstid (2 min) begrænser antallet af opnåelige PET-skanninger i løbet af 2 timer til ca. 12. PET og Cyklotronenheden, Rigshospitalet, kan som de eneste i verden, anvende den ultra-kortlivede PET tracer <sup>10</sup>CO<sub>2</sub> til humant brug. Halveringstiden af <sup>10</sup>CO<sub>2</sub> er 20 sekunder, hvilket foreløbig muliggør op til 64 PET-skanninger i uafhængige adfærdstilstande med uændret stråledosis for patienten og i samme tidsrum som for 12 H<sub>2</sub><sup>15</sup>O PET-skanninger. Den nye tracer blev vurderet i forhold til et kendt aktiveringsparadigme, visuel stimulation ved stimulationsfrekvenser fra 0.03 til 30 Hz. Den tidligere beskrevne anden ordensfunktion mellem aktiveringsresponsen i synsbarken og stimulationsfrekvensen blev genfundet, og det konkluderes, at <sup>10</sup>CO<sub>2</sub> er en særdeles lovende PET tracer til hjernekortlægning.

Law I, Jensen M, Holm S, Paulson OB. Characterizing the Single-subject Stimulus Frequency Dependence in Human Visual Cortex by Carbon-10 Dioxide and PET. *J Nucl Med* 2000; suppl 1: 959.

##### Opmærksomhedens betydning for hjernens aktivering under dikotisk lytning

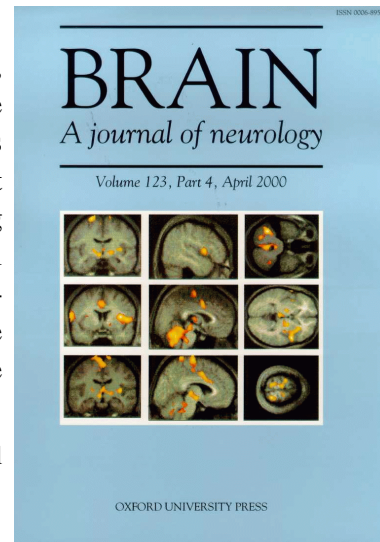
I samarbejde med professor Kenneth Hugdahl fra Universitetet i Bergen har vi undersøgt effekterne af opmærksomhed på hjernens aktivering under dikotisk lytning. Ved dikotisk lytning kan man undersøge de to hjernehalvdeles relative betydning under sansning af forskellige typer af lyde. Resultaterne herfra viste, at opmærksomhed i al almindelighed gav en generelt nedsat aktivering i høreområderne i tindingelapperne, formentlig som udtryk for en generelt mere effektiv behandling af sanseindtrykkene. Dette var på bekostning af en generelt øget aktivering i højre isselap, der er kendt som en del af hjernens generelle opmærksomhedsnetværk.

Hugdahl K, Law I, Kyllingsbæk S, Brønneck K, Gade A, Paulson OB. Effects of attention on dichotic listening: An  $^{15}\text{O}$ -PET study. *Hum Brain Map* 2000; 10: 87-97.

### 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 kønsdelene og bækkenbundens somatosensoriske lokalisering. Denne model kan være væsentlig for udforskning af centralt udløste inkontinenssyndromer.

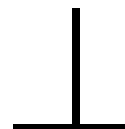
Nour S, Svarer C, Kristensen K J, Paulson O B, Law I. Cerebral activation during micturition in normal man. *Brain* 2000; 123: 781-9.



### Mental størrelsestransformation

Betragt figuren til højre. Er den lodrette eller den vandrette linie den længste? De fleste vil svare den lodrette. I realiteten er de lige lange. Sammenligningen blev udført for det indre øje ved at rotere en af de to linier  $90^\circ$ . Formålet med den udførte undersøgelse var at lokalisere de hjerneområder, der er involveret i en lignende funktion. Ikke rotation af linier, men op- eller nedskalering af størrelse til vurdering af, om to former er ens. Vore resultater peger på, at man, når man ændrer størrelsen på forskellige

genstande, aktiverer områder på overgangen mellem tindinge- og isselappen, der er relevante for opfattelsen af bevægelse (V5) og områder i isselappen, der er relevante for forståelsen og bearbejdningen af rumlige forhold.



Larsen A, Bondesen C, Kyllingsbæk S, Paulson O B, Law I. Brain activation during mental transformation of size. *J Cogn Neurosci* 2000; 12: 763-74.

### Genstandsgenkendelse

I to relaterede eksperimenter har vi undersøgt hvilke områder af hjernen, der aktiveres, når normale forsøgspersoner afgiver semantiske (begrebsmæssige) domme i forbindelse med visuel genkendelse af forskellige kategorier af genstande (naturlige genstande vs. menneskeskabte genstande). I det første studie fandt vi, at kategorisering af både naturlige og menneskeskabte genstande afstedkom aktivering af den venstre nedre tindingelap. Denne aktivering er i overensstemmelse med en specifik rolle for dette område i den semantiske bearbejdning af genstande. Derudover, og af større interesse, fandt vi, at kategorisering af menneskeskabte genstande afstedkom aktivering af den venstre præmotoriske cortex. Givet, at dette område hidtil har været associeret med udførelsen af komplekse handlinger (motorisk viden), er det nærliggende at antage, at denne aktivering afspejler, at menneskeskabte genstande, i modsætning til naturlige genstande, bl.a. kategoriseres på baggrund af hvilke fælles handlinger, der kan udføres med dem. En sådan antagelse er plausibel, idet menneskeskabte genstande ofte er forbundet med specifikke handlinger, hvorimod naturlige

genstande ofte ikke er. I overensstemmelse med denne udlægning fandt vi i det andet studie, at præmotorisk cortex aktiveres ved kategorisering af menneskeskabte genstande, men ikke nødvendigvis ved andre domme, der også forudsætter semantisk bearbejdning.

Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. Categorization and category effects in normal object recognition -A PET study. *Neuropsychologia* 2000; 38: 1693-703.

Gerlach C, Gade A, Paulson OB, Law I. The role of action knowledge in the comprehension of artefacts -A PET study. *NeuroImage* 2000; 11: S59.

### **Multisystem affektion ved arvelig spastisk paraparese (HSP)**

Simpel HSP er en arvelig neurologisk lidelse, der hovedsageligt medfører spasticitet og lammelse i benene. Traditionelt har man antaget, at lidelsen udelukkende skyldes degenerative forandringer i rygmargens lange baner, men nyere undersøgelser har også rejst mistanke om affektion af de øvrige dele af centralnervesystemet. For at undersøge dette kortlagde vi, i samarbejde med Institut for Medicinsk Biokemi og Genetik (IMBG) ved Københavns Universitet, hjernens regionale cerebrale blodgennemstrømning i hvile hos en gruppe patienter og en rask køns-, uddannelses- og aldersmatchet kontrolgruppe. Vore resultater viste, at patientgruppen havde en relativt lavere gennemblødning i pande-, tindinge- og isselapsområderne af hjernebarken. Dette fund er foreneligt med cerebral patologi, dermed støttes hypotesen om multisystem affektion ved simpel HSP.

Scheuer KH, Nielsen JE, Krabbe K, Sørensen SA, Paulson OB, Law I. Indication of Supraspinal Involvement in Patients with Autosomal Dominant Pure Spastic Paraplegia linked to Chromosome 2P21-p24 using PET. *NeuroImage* 2000; 11: S159.

### **Hjernens blodgennemstrømning ved muskelarbejde**

Med henblik på at måle hjernens metabolisme under muskelarbejde er der gennemført to projekter. I det første projekt undersøgte seks raske forsøgspersoner under varierende grader af muskelaktivitet med arteriovenøse målinger af laktat, glukose og ilt. Det kunne her påvises, at de arteriovenøse forskelle for laktat øgedes signifikant under muskelarbejde. I perioden efter ophørt muskelaktivitet kunne der påvises signifikant forøget hjerneoptagelse af laktat, glukose og ilt (Ide et al, 2000). Denne forøgede kulhydratoptagelse tyder på, at hjernens glykogenstofs kifte er af betydning ved overgang fra hvile til muskelarbejde.

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 var 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. Det kunne her påvises, at hjernens gennemblødning og stofskifte i en fuldt adapteret tilstand ikke afviger fra de normale værdier (Møller et al, 2000). 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 Institut, målinger af hjernens funktionelle aktivering, dels med PET-teknikken og dels med MR-teknikken.

Der er beskrevet neuropsykologiske langtidseftervirkninger i forbindelse med ophold under kronisk hypoksiske forhold i bjergene. Det har været foreslået, at en medvirkende årsag kunne være nedsat rCBF induceret af hyperkapnisk vasokonstriktion under arbejde. Vi undersøgte denne hypotese hos

en gruppe raske forsøgspersoner umiddelbart efter, de havde tilbragt 8 uger i Bolivias bjerge samt efter ½ års adaptation til havniveau. Vi fandt ingen forskel i aktiveringsresponset under fingerbevægelser, benløft og visuel stimulation og kunne således ikke bekræfte hypotesen (Rostrup et al, 2000).

Ide K, Schmalbruch IK, Quistorff B, Horn A, Secher NH. Lactate, glucose and O<sub>2</sub> uptake in human brain during recovery from maximal exercise. *J Physiol* 2000;522 Pt 1: 159-64.

Møller K, Paulson OB, Hornbein TF, Colier WN, Roach RC, Knudsen GM. Unchanged cerebral blood flow and oxidative metabolism after acclimatization to high altitude. *Blood Gas News* 2000; 9: 31-6.

Rostrup E, Larsson HBW, Paulson OB, Law I. Human brain diffusion coefficients during acute hypoxia. *Society for Neuroscience* 2000; 26: 645.10

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

*Cand.med. Morten Blinkenberg*

Størrelsen af hyperintense læsioner på T2-vægtet magnetisk resonans billeder (MRI) benyttes ofte til at vurdere skader hos patienter med dissemineret sklerose, men hvorledes disse læsioner påvirker hjernens sukkerstofskifte (CMRglc) og hjernens funktion er dårligt belyst. Formålet med undersøgelsen var derfor at beskrive ændringer i CMRglc hos patienter med DS og sammenligne disse dels med MRI forandringer, samt med undersøgelser af kognitiv og neurologisk dysfunktion.

Vi undersøgte 23 patienter med sklerose. Der blev foretaget målinger af CMRglc med positron emission tomografi (PET) og 18-F-deoxyglucose, total T2-vægtet MRI læsionsareal, motorisk evokerede potentialer (MEP) samt af kognitiv og neurologisk dysfunktion. Ni normale forsøgspersoner fik desuden foretaget PET-målinger af CMRglc.

Undersøgelsen viste, at CMRglc var signifikant reduceret i hele hjernen. Regionalt fandtes CMRglc reduceret i dorsolateral præfrontal cortex, orbitofrontal cortex, nucleus caudatus, putamen, thalamus og hippocampus. Global CMRglc var korreleret til det samlede MRI læsionsareal og regionalt var CMRglc ligeledes korreleret til læsionsarealet. Kognitiv dysfunktion var korreleret til global CMRglc, og trinvis regressionsanalyse viste en signifikant association mellem CMRglc af højre thalamus og kognitiv dysfunktion samt læsionsarealet. Der var ingen korrelation mellem CMRglc og neurologisk dysfunktion eller MEP.

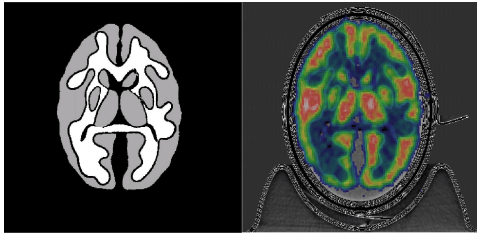
Studiet viste således, at global og regional CMRglc er reduceret hos patienter med DS sammenlignet med normale forsøgspersoner. Ændringerne i CMRglc korrelerer endvidere med såvel målinger af læsionernes udbredelse som kognitiv dysfunktion, hvilket tyder på, at læsioner, der kan ses på MRI, medfører kortikal dysfunktion hos sklerosepatienter.

Blinkenberg M, Rune K, Jensen CV, Ravnborg M, Kyllingsbæk S, Holm S, Paulson OB, Sørensen PS. Cortical cerebral metabolism correlates with MRI lesion load and cognitive dysfunction in MS. *Neurology* 2000;54:558-64.



## 5.6. Metoder til statistisk dataanalyse

Civilingeniør Matthew Liptrot, fysiker Peter Willendrup samt civilingeniør, ph.d. Claus Svarer



Eksempel på partial volume effekten på billeder af et hjernefantom. Venstre billede viser det segmenterede hjernefantom med en hvid og en grå substansregion. Højre billede illustrerer en PET-optagelse af samme fantom, hvor filtreringen PSF (Point Spread Funktionen) for skanneren tydeligt ses.

Der er i løbet af det sidste år taget hul på udvikling og implementering af metoder til 'partial volume' korrektion af billedvolumina med forholdsvis lav opløsning (8-14 mm), det være sig Positron Emissions Tomografi (PET) såvel som Single Photon Emission Computerized Tomography (SPECT) billeder. 'Partial volume' problemstillingen opstår, når hjernesegmenter med væsentlig forskellig aktivitet (værdier) ligger lige ved siden af hinanden, og billedopløsningen ikke er tilstrækkelig høj til at afbilde dette. Skannerens lave opløsningsevne forårsager, at disse segmenter bliver filtreret sammen, hvilket indebærer, at områder med lav aktivitet (specielt grænseområder) får en højere aktivitet, end der reelt er tale om, og tilsvarende får grænseområder med høj aktivitet en lavere værdi, end de burde have. Dette problem ses specielt i små eller smalle regioner som fx. cortex. Forskellige metoder til korrektion af dette problem kan anvendes. De mest lovende er baseret på anvendelse af andre billedmodaliteter med højere opløsning (0.5-1.5 mm) fx. Magnetisk Resonans (MR) skanningsbilleder. Implementeringen af disse metoder er dog ikke helt problemfri. Det er dels nødvendigt at foretage en klassifikation af højopløsningsbillederne i forskellige hjernesegmenter (grå eller hvid substans, cerebros spinalvæske, baggrund og evt. mindre regioner af speciel interesse), dels er det nødvendigt at have overlejret/coregistreret de forskellige billedmodaliteter (fx. PET og MRI) i forhold til hinanden. Overlejring af billeder findes der mange gode metoder til at løse, men segmentering af MR-skanningen er mere problematisk. Det væsentligste problem er, at strukturelle MR-skanninger udviser inhomogenitets/intensitets problem, idet magnetfeltet ikke er helt homogent. For at kunne anvende metoderne er det desuden nødvendigt at kende den reelle opløsning i PET/SPECT-billederne. Denne er ikke helt let at estimere, og der arbejdes med metoder, der dels estimerer opløsningen ud fra fantommålinger, dels estimerer den direkte fra korrelationen mellem voxels i PET/SPECT-billederne. Dette arbejde er støttet af EU-projektet PVEout.

Der er i det sidste år arbejdet med at opbygge en programpakke, der muliggør estimering af karakteristika for forskellige kinetiske modeller af optagelsen af receptorer i hjernen baseret på kompartment-modeller. Metoderne er rettet mod regionsbaseret analyse, da signalstøjforholdet i de til rådighed værende PET/SPECT-billeder er for lavt til at estimere parametrene i disse kompartment-modeller på voxel basis. Dette arbejde er specielt aktuelt i forbindelse med udviklingen af nye neuroreceptor-tracere. Den første radiotracer, der er arbejdet med at bygge modeller for, er  $^{18}\text{F}$ -altanserin. Dette arbejde relaterer sig til neuroreceptorprojektet samt EU-projektet NCI-MCI, der starter i 2001.

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. Han har udviklet en metode til transformation (warpning) af MR hjerner til en "standardhjerne". Antagelserne bygger på, at strukturerne i hjernen skal identificeres og passe sammen. Hjernens struktur ses betydeligt

skarpere på højopløselige strukturelle MR-billeder end på funktionelle PET-billeder. Ved anvendelse af dette håber vi på at opnå et betydeligt bedre signal-støjforhold i dataanalyserne, end det er opnåeligt ved anvendelse af de funktionelle billeder til stereotaktisk normalisering. Foreløbige resultater tyder imidlertid på, at en bedre stereotaktisk normalisering af hjernestrukturerne i MR-billederne ikke hjælper til at forøge signalstøjforholdet i aktiveringsbillederne. Analysen af dette er foretaget ved anvendelse af en CVA analyse, testet efter leave-one-out test strategien. Mulige forklaringer på analysens udfald kan bl.a. være, at der som testdata er anvendt aktiveringsparadigmer, der involverer relativt store hjerneregioner, hvorved man ikke nødvendigvis ser en forbedring af testresultatet. Metoden kan være mere følsom til at afsløre forskelle ved aktivering af mindre hjerneregioner.

I et samarbejde med Sektionen for Digital Signalbehandling, Institutet for Matematisk Modellering, DTU og MR-afdelingen, Hvidovre Hospital er der desuden arbejdet aktivt med opbygning af en analyse programpakke "Lyngby toolbox" (Hansen, 2000) til estimering af karakteristika for tidsserier på voxel basis. De første modeller har hovedsageligt været rettet mod funktionel magnetisk resonans (fMRI) billeddannelse, men metoderne kan relativt let overføres til analyse af PET/SPECT datasæt på voxel-basis. Første forudsætning for dette er imidlertid mulighed for at gennemføre en korrekt partial volume korrektion. Det vil formentlig kun være for de simpleste modeller, hvor signalstøjforholdet er tilstrækkeligt højt, at der kan arbejdes med parametriske billeddata. Dette arbejde er støttet af Statens Forskningsråd gennem THOR-projektet.

Hansen LK, Nielsen F, Liptrot MG, Goutte C, Strother SC, Lange N, Gade A, Rottenberg DA, Paulson OB. lyngby 2.0 -- A Modeler's Matlab Toolbox for Spatio-temporal Analysis of Functional Neuroimages. *NeuroImage* 2000; 11: S917.

## 5.7. Kliniske receptorstudier

*Professor, overlæge, dr.med Gitte Moos Knudsen*

Neurobiologisk Forskningsenhed har gennem en årrække gennemført såvel eksperimentelle som kliniske SPECT-studier af hjernens receptorer (se også ovenfor). I løbet af 2000 har samarbejdet med PET-centret ved klinisk fysiologisk afdeling på Rigshospitalet bl.a. resulteret i, at der nu gennemføres flere projekter med  $^{18}\text{F}$ -altanserin, en  $5\text{HT}_{2\text{A}}$ -receptorligand (se også forsiden). I et samarbejde med PET-enheden, Hammersmith hospital, London, er der endvidere blevet gennemført en undersøgelse af hjernens  $5\text{-HT}_{1\text{A}}$  receptorbinding målt med  $^{11}\text{C}$ -WAY-100635 hos 25 patienter med major depression (Sargent et al, 2000). Der fandtes en generel reduktion i bindingen til  $5\text{-HT}_{1\text{A}}$  receptorerne hos de depressive; denne reduktion var uændret selv efter succesfuld antidepressiv behandling.

Neurodegenerative sygdomme i basalganglierne med Parkinsonsymptomer kan underinddeles i Parkinsons sygdom og Parkinson plus syndromer. Forløbet og behandlingen af de to patientgrupper er forskellige, og tidligt i sygdommen kan differentialdiagnosen være meget vanskelig. Vi har netop afsluttet et projekt vedrørende værdien af neuroreceptor SPECT-undersøgelser med dopamin reuptake liganden  $^{123}\text{I}$ -beta-CIT og dopamin  $\text{D}_2/\text{D}_3$  receptorantagonisten  $^{123}\text{I}$ -epidepride med henblik på at klarlægge de differentialdiagnostiske muligheder med disse metoder (Videbæk et al 2000).

Vi har endvidere afsluttet et SPECT-studie af  $^{123}\text{I}$ -epideprid, som er en højaffinitetsligand for  $\text{D}_2/\text{D}_3$  receptorerne. Det vises her, hvorledes anvendelse af steady-state infusion af  $^{123}\text{I}$ -epideprid muliggør ekstrastriatal kvantitering af disse receptorer ved hjælp af - i princippet - blot een skanning og en (venøs) blodprøve (Pinborg et al, 2000). Hvad angår signal-støj forhold, er  $^{123}\text{I}$ -epideprid - anvendt med denne metode -  $^{123}\text{I}$ BZM overlegen.

Neurobiologisk Forskningsenhed koordinerer en af EU's 5. rammeprogram finansieret 'concerted action' vedrørende afbildning af forskellige receptorsystemer ved tidlig Alzheimers sygdom. Projektet gennemføres i samarbejde med svenske, hollandske og italienske PET- og SPECT-centre og vil have sin start i løbet af 2001.

Pinborg LH, Videbæk C, Knudsen GM, Swahn C-G, Halldin C, Friberg L, Paulson OB, Lassen NA. Dopamine D2 receptor quantification in extrastriatal brain regions using [<sup>123</sup>I]Epidepride with bolus/infusion. *Synapse* 2000; 36: 322-9.

Sargent PA, Kjær KH, Bench CJ, Rabiner EA, Messa C, Meyer J, Gunn RN, Grasby PM, Cowen PJ. Brain serotonin1A receptor binding measured by positron emission tomography with [<sup>11</sup>C]WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 174-80.

Videbæk C, Nygaard T, Krabbe UK, Regeur L, Karlsborg M, Thomsen G, Knudsen GM, Werdelin LM. SPECT as a diagnostic tool in the differential diagnosis between Parkinson's disease and multisystem atrophy. *Eur J Neurol* 2000; 7(Suppl 3): 115.

### 5.8. Hukommelsesklinikken samt Scleroseklinikken

I Neurobiologisk Forskningsenhed indgår desuden forskningsaktiviteter i samarbejde med Hukommelsesklinikken samt Scleroseklinikken, Rigshospitalet. Dette omfatter p.t. undersøgelser af hjernens regionale blodgennemstrømning samt genotypning med hensyn til APOE hos patienter med Alzheimers sygdom. Der henvises endvidere venligst til disse klinikkers årsrapporter.

APOE genotype vides at være en selvstændig risikomarkør for tidlig udvikling af Alzheimers sygdom. I et samarbejde med Skleroseforskningsenheden undersøgte vi i en tværsnitsundersøgelse APOE genotypen hos 240 patienter fra Scleroseklinikken og sammenholdt de fundne forekomster med 361 raske danskere. I sklerosegruppen blev genotypen endvidere sammenholdt med progressionshastighed af sygdommen. Vi fandt en signifikant højere forekomst af APOE-ε4/ε4 homozygote hos sklerosepatienterne, og progressionshastigheden hos patienter med APOE-ε4/ε4 homozygoti var også signifikant højere end hos patienter med andre genotyper. Vores hypotese er derfor, at APOE-ε4/ε4 homozygote har en forøget risiko for at udvikle klinisk manifest sklerose.

Høgh P, Oturai A, Schreiber K, Blinkenberg M, Jørgensen OS, Ryder L, Paulson OB, Sørensen PS, Knudsen GM. Apolipoprotein E and multiple sclerosis: impact of the epsilon-4 allele on susceptibility, clinical type and progression rate. *Multiple Sclerosis* 2000; 6: 226-30.

### 5.9. 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 forsknings-samarbejdet 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. H<sub>2</sub>O og CO). For at ændre hjernens blodtilførsel sammenlignes 3 situationer: normoventilation, hyperventilation og inhalation af 5% CO<sub>2</sub>.

## 6. Andre aktiviteter

### 6.1. Kongresdeltagelse

Forskergruppens medlemmer har deltaget i 22 overvejende internationale møder og kongresser i relation til gruppens forskningsfelter og har der haft tillidsposter som bla. bedømmere af abstracts eller som chairmen ved de videnskabelige sessioner. Der er undervist på flere postgraduate kurser. Olaf B. Paulson har været gæsteprofessor ved University of California, Los Angeles, neurokirurgisk afdeling, november 2000.

### 6.2 Kongresorganisering

Cognitive science and brain mapping, XIV Sandbjerg Symposium, Danish Society for Neuroscience, Sandbjerg Gods, 7.-9. maj 2000.

Festsymposium på Rigshospitalet i anledning af professor, overlæge, dr.med. Olaf B. Paulsons 60-års dag d. 25. august 2000 med omkring 200 deltagere. Udgivelse af festskrift: Olaf B. Paulson - 60 år.

Co-organisator af 'PET Pharmacokinetic Course', 31. august-2. september, 2000, PET-centret, Groningen, Holland (Gitte Moos Knudsen).

Fra Brain99 og BrainPET99 kongressen, der blev organiseret af Neurobiologisk forskningsenhed i Bella Center i juni 1999 er der endvidere udgivet en bog: Gjedde A, Hansen SB, Knudsen GM, Paulson OB, eds. Physiological imaging of the brain with PET. San Diego: Academic Press 2000.

### 6.3 Præ- og postgraduat undervisning

Forskergruppen har i 2000 organiseret følgende kurser:

Kursus i tracere og receptorkinetik, 4.-8. december 2000 (Henrik Larsson, Gitte Moos Knudsen og Claus Svarer).

Neuropharmacology, 15. september 2000 (Gitte Moos Knudsen).

Hjernens receptorer og deres betydning ved neuropsykiatriske sygdomme og ved misbrug. Laboratoriemedicinsk Selskab for bioanalytikere, 14. og 21. november 2000 (Gerda Thomsen)

Afholdelse af offentligt tilgængelige ugentlige seminarer i semestret mhp. forskningsformidling inden for Neurobiologisk Forskningsenheds interesseområder. Møderne annonceres på hjemmesiden <http://nru.dk/meetings/>.

Afholdelse af heldagssymposium med invitation af klinikere og lægestuderende 15. december 2000.

*Prægraduat vejledning:*

OSVAL1-studerende:

Stud. med. Cathrine H. Rosenvold: Tourettes syndrom Vejleder: Gitte Moos Knudsen.

Stud. med. Nathalie Bülow: Det serotonerge transmittersystems rolle ved depression. Vejleder: Gitte Moos Knudsen.

Specialeprojekt i humanbiologi:

Humanbiologstud. Nadeem Mohammed. Vejleder: Gitte Moos Knudsen

*Lærebøger og undervisningsmateriale:*

Knudsen GM, Paulson OB. Neurologiske sygdomme. I: Lorenzen I, Bendixen G, Hansen NE, eds. Medicinsk Kompendiums Lommebog (2. udg). København: Nyt Nordisk forlag Arnold Busck A/S 2000: 496-538.

Knudsen GM. Steady-state measurements of neuroreceptor binding in 'PET pharmacokinetic course manual'; 2000. Maguire RP, Leenders KL, eds. p. 65-71, University of Groningen, Groningen, Holland. <ftp://ftp.azg.nl/manual/2math.pdf>.

#### **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).

Konst. formand for 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).

##### *Bedømmelsesarbejde:*

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

Medlem af Editorial Board of the Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism (Gitte Moos Knudsen).

Bedømmer ved en ph.d.-afhandling og en disputats i 2000 (Olaf B. Paulson)

Bedømmer ved en ph.d.-afhandling og en disputats i 2000 (Gitte Moos Knudsen)

Bedømmer ved en ph.d.-afhandling 2000 (Ian Law)

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

## 7. SPECT-laboratoriet

Den danskproducerede SPECT (single photon emission computer tomography) skanner er placeret på neurologisk afdeling på Rigshospitalet, tæt på de neurologiske sengeafsnit, og anvendes dagligt til en betydelig mængde både videnskabelige og kliniske undersøgelser (Fig 1).

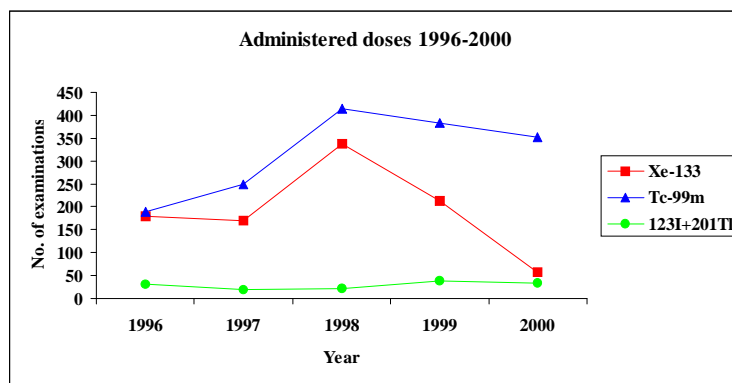


Fig. 1

*Antal administrerede doser i perioden 1996-2000*

SPECT-skanneren, der bla. har medvirket til 7 doktordisputater/ph.d.-afhandlinger samt mere end 140 videnskabelige artikler, planlægges i løbet af 2001 udskiftet med en ny. Takket være Forskningsstyrelsen og Toyota-fonden er det lykkedes at skaffe økonomisk grundlag for en længe tiltrængt udskiftning. Medicinsk-historisk museum er tilbudt at overtage den gamle skanner, der var een af de første af sin art.

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  $^{99m}\text{Tc}$ - og  $^{123}\text{I}$ -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). Pga. installationen af nyt kamera i 2001 er der i 2000 kun startet ét nyt forskningsprojekt. Det drejer sig om 'AD-2000' fra Hukommelsesklinikken, og dette projekt påregnes at fortsætte, efter den nye skanner er installeret. Antallet af kliniske SPECT-undersøgelser er i 2000 faldet med 9% i forhold til 1999, mens antallet af henvisninger fra Hukommelsesklinikken er uændret og udgør 67% af alle kliniske undersøgelser. Der udføres stort set kun kliniske  $^{133}\text{Xe}$  inhalationsundersøgelser i forbindelse med diamoxtest, denne undersøgelse gennemføres nu sjældnere, og antallet af kliniske diamoxtest er i 2000 faldet med 50%.

Forskningsaktiviteten i SPECT-laboratoriet udgør 20-25% af de samlede aktiviteter.

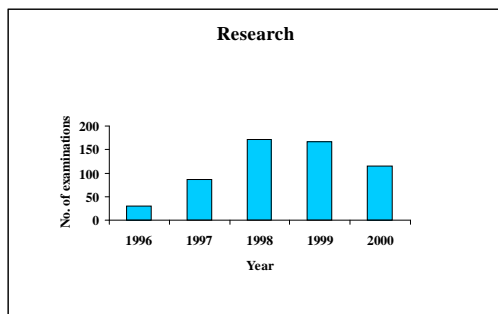


Fig. 2A

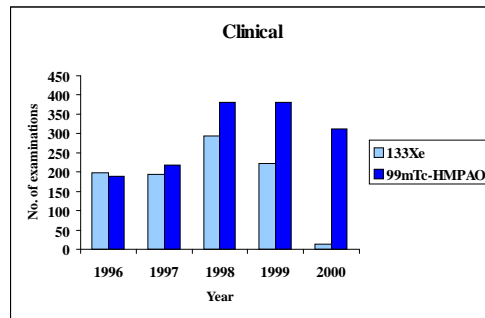


Fig. 2B

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

I årene 1998-2000 har følgende studier været udført på SPECT-skanneren:

Ændringer i hjernens blodgennemstrømning ved -

- demens
- leversvigt
- postoperativt forekommende kognitive deficits
- meningitis
- atrieflimmer og hjerteinsufficiens

samt

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

Resultaterne fra flere af ovennævnte studier er omtalt tidligere i denne årsrapport. Fig. 2B viser antallet af kliniske studier. Selv om disse skanninger hovedsageligt foretages af diagnostiske grunde, anvendes de ofte efterfølgende til videnskabelige undersøgelser; dette gælder bl.a. for de undersøgelser, der foretages på patienter fra Hukommelsesklinikken.

**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. Prospektive studier af værdien af SPECT ved tidlig diagnosticering af demens er under planlægning.

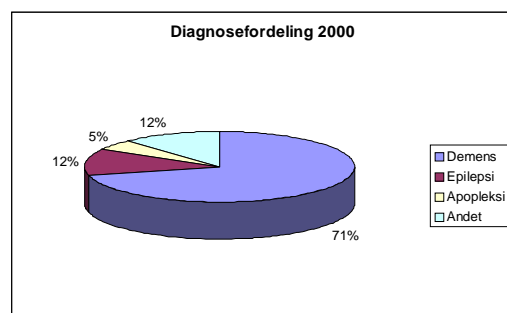


Fig. 3a Henvisningsmønstre for kliniske SPECT-skanninger i 2000.

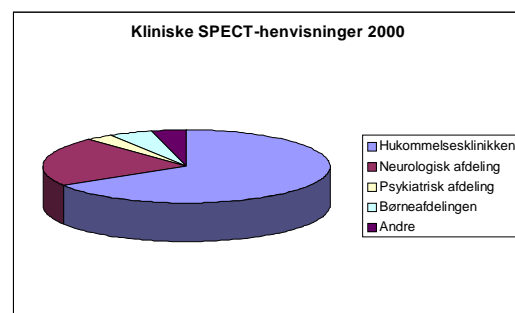


Fig. 3b Diagnosefordeling af kliniske SPECT-skanninger i 2000

## 8. Visioner

Slutningen af 1900-tallet blev præget af store fremskridt, såvel inden for den biologiske forskning som inden for den teknologiske udvikling. Den hurtige udvikling inden for computerteknologien muliggjorde udvikling og ibrugtagning af langt mere sofistikeret apparatur. Her tænkes specielt på enkel fotons computer tomografi (SPECT), positron emissions tomografi (PET) og magnetisk resonans (MR). Selvom udviklingen fortsat finder sted, må hardware-siden af dette apparatur anses for nær optimeret. Vi råder således ved begyndelsen af det nye årtusinde over avanceret hardware, som muliggør en helt anden og detaljeret udforskning af hjernen, end det tidligere var muligt. Det giver nye udfordringer til udforskning, øget indsigt og viden om hjernens funktion. Forskningen forventes således gennem et multidisciplinært arbejde at gennemgå en fortsat og betydelig udvikling. Der er således et enormt behov for videreudvikling af dataanalytiske metoder med statistisk evaluering af de store, komplekse datamængder, som skal behandles ved avanceret billedanalytisk forskning. De biologiske problemstillinger, som kan belyses på denne måde, er mangfoldige og spænder fra den basale til den klinisk anvendte neurobiologi. For forståelse af hjernens multifacetterede og komplekse funktioner bliver hele begrebsdannelsen omkring kompleks billedanalyse og neuropsykologiske aspekter af største interesse, og mulighederne for nye landvindinger ved udforskningen på disse områder er nu inden for rækkevidde. Dataanalytisk og neuropsykologisk forskning forventes således at indtage en tiltagende og væsentlig rolle i det tværvideenskabelige team, som allerede eksisterer, og som forventes styrket i de kommende år. Med udgangen af år 2000 har Neurobiologisk Forskningsenhed fået styrket sin seniorforskerstab og er på mange måder blevet konsolideret, så medarbejderne ser frem til at gå i kast med de udfordringer, der er skitseret ovenfor og til at bidrage til løsning af nogle af de mange gåder, som hjernens mysterium fortsat repræsenterer.



## 9. Tak til bidragydere

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

Der er modtaget omfattende støtte fra:

*Apotekerfonden*

*Forskningsstyrelsen (SPECT-skanner samt THOR-projektet)*

*Lundbeckfonden*

*Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd*

*Sygekassernes Helsefond*

*Toyota-Fonden (SPECT-skanner)*

Der er modtaget betydelig støtte fra:

*Desireé og Niels Ydes Fond*

*IMK Almene Fond*

*Københavns Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet*

*Novo Nordisk Fond*

*Savværksejer Jeppe Juhl og hustru Ovita Juhls mindelegat*

Der er yderligere modtaget støtte fra:

*Bioanalytikernes Udviklings- og Forskningsfond*

*Fonden for Neurologisk Forskning*

*Lægeforeningens Forskningsfond*

*Rigshospitalets Jubilæumsfond*

*Simon Fougner Hartmanns Familiefond*

Fra internationale fonde er der modtaget støtte fra:

*EU Biomed 2 Project*

*EU 5. rammeprogram*

*The Human Brain Project*

## 10. Summary in English

The year 2000 has in many respects been a rewarding and exciting year for the Neurobiology Research Unit at Copenhagen University Hospital, Rigshospitalet, Denmark. This annual report for 2000 describes the various research areas in which the unit is involved. Two PhD-theses have been defended, one based on psychologist, PhD Christian Gerlach's thesis '*The functional organization of knowledge and its implementation in the brain*', a second by PhD Rasmus Linde entitled '*Cerebral blood flow and metabolism in acute hyperketonemia*'. The first thesis is based on functional activation studies in  $H_2^{15}O$ -PET in healthy volunteers, the second is an experimental study establishing changes in the brain metabolism during ketone infusion.

Other research areas described in the present annual report include experimental work within neuroreceptor binding and its relation to emission tomography studies, clinical studies of cerebral blood flow as measured with PET, SPECT, or TCD, and functional imaging studies with PET. Methods for statistical data analysis and partial volume corrections are in progress, these studies are conducted within the EU fifth framework programme and involves collaboration with several other European groups. Clinical neuroreceptor studies with SPECT or PET investigations of binding of dopamine D2 or dopamine transporter ligands as well as 5-HT<sub>1A</sub> receptor measurements have been conducted in healthy subjects as well as in depressive patients. The research unit maintains its collaboration with clinical medicine, as for example the Memory Clinic and the Research Unit for Multiple Sclerosis. An intimate collaboration within other fields has been further established during 2000, this includes collaboration with the Danish Technical University, the MR-department at Hvidovre hospital and the Department of Psychology at Copenhagen University.

It is envisioned that in the coming years, the research within the Neurobiology Research Unit will involve an even more intimate collaboration between medicine, chemistry, physics, pharmacology, neuropsychology, and engineering.

