

7. Melnick D, Rosenthal J, Cameron M, Snyder M, Griffith-Howard S, Hertogs K et al. Impact of phenotypic antiretroviral drug resistance testing on the response to salvage antiretroviral therapy (ART) in heavily experienced patients [abstract]. 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. San Francisco, januar 2000, cd-rom [786].
8. Cohen C, Hunt S, Sension M, Farthing C, Conant M, Jacobson S et al. Phenotypic resistance testing significantly improves response to therapy: a randomized trial (VIRA3001) [abstract]. XIII International AIDS Conference. Durban, juli 2000, cd-rom [ThPpB1433].
9. Tural C, Ruiz L, Holtzer C, Viciana P, González J, Ferrer E et al. The potential role of resistance decision support software with or without expert advise in a trial of HIV genotyping versus standard of care – the HAVANNA trial [abstract]. 40th ICAAC. Toronto, september 2000, cd-rom [L10].
10. Durant J, Clevenbergh P, Halfon P, Delgiudice P, Porsin S, Simonet P et al. Drug-resistance genotyping in HIV-1 therapy: the VIRADAPT randomised controlled trial. Lancet 1999; 353: 2195-9.
11. Baxter JD, Mayers DL, Wentworth DN, Neaton JD, Hoover ML, Winters MA et al. A randomized study of antiretroviral management based on plasma genotypic antiretroviral resistance testing in patients failing therapy. AIDS 2000; 14: F83-93.
12. Meynard JL, Vray M, Morand-Joubert I, Matheron S, Peytavin G, Clavel F et al. Adherence to protease inhibitor therapy and outcomes in patients with HIV infection [abstract]. 40th ICAAC. Toronto, september 2000, cd-rom [698].
13. De Luca A, Antinori A, Cingolani A, Rizzo MG, Murri R, Ammassari A et al. A prospective, randomized study on the usefulness of genotypic resistance testing and the assessment of patient-reported adherence in unselected patients failing potent HIV therapy (ARGENTA): Final 6-months results [abstract]. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, februar 2001, cd-rom [433].
14. Puig T, Perez-Olmeda M, Rubio A, Ruiz L, Briones C, Franco JM et al. Prevalence of genotypic resistance to nucleoside analogues and protease inhibitors in Spain. The ERASE-2 Study Group. AIDS 2000; 14: 727-32.
15. Verbiest W, Brown S, Cohen C, Conant M, Henry K, Hunt S et al. Prevalence of HIV-1 drug resistance in antiretroviral-naïve patients: a prospective study. AIDS 2001; 15: 647-50.
16. Chaix C, Grenier-Sennelier C, Clevenbergh P, Durant J, Schapiro JM, Delamontica P et al. Economic evaluation of drug resistance genotyping for the adaptation of treatment in HIV-infected patients in the VIRADAPT study. J Acquir Immune Defic Syndr 2000; 24: 227-31.
17. d'Arminio Monforte A, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naïve patients. I.CO.N.A. Study Group. Italian Cohort of Antiretroviral-Naïve Patients. AIDS 2000; 14: 499-507.
18. DeGruttola V, Dix L, D'Aquila R, Holder D, Phillips A, Ait-Khaled M et al. The relation between baseline HIV drug resistance and response to antiretroviral therapy: re-analysis of retrospective and prospective studies using a standardized data analysis plan. Antivir Ther 1999; 4 (suppl 1): 41-8.
19. Deeks SG, Wrin T, Liegler T, Hoh R, Hayden M, Barbour JD et al. Virologic and immunologic consequences of discontinuing combination antiretroviral-drug therapy in HIV-infected patients with detectable viremia. N Engl J Med 2001; 344: 472-80.
20. Miller V. Is there a case for continuing therapy despite virological failure? J HIV Ther 2000; 5: 67-72.
21. Cozzi Lepri A, Sabin CA, Staszewski S, Hertogs K, Müller A, Rabenau H et al. Resistance profiles in patients with viral rebound on potent antiretroviral therapy. JID 2000; 181: 1143-7.
22. Descamps D, Flandre P, Calvez V, Peytavin G, Meiffredy V, Collin G et al. Mechanisms of virologic failure in previously untreated HIV-infected patients from a trial of induction-maintenance therapy. Trilege (Agence Nationale de Recherches sur le SIDA 072 Study Team). JAMA 2000; 283: 205-11.
23. Clinical and laboratory guidelines for the use of HIV-1 drug resistance testing as part of treatment management: recommendations for the European setting. The EuroGuidelines Group for HIV Resistance. AIDS 2001; 15: 309-20.

Den arbejdende hjerne hvordan kan den se ud?

OVERSIGTSARTIKEL

*Olaf B. Paulson, Alfred Peter Born,
cand.psych. Claus Bundesen, mag.art. Anders Gade,
cand.psych. Christian Gerlach, cand.scient. Lars Kai Hansen,
cand.scient. Søren Holm, cand.scient. Mikael Jensen,
cand.psych. Søren Kyllingsbæk, cand.psych. Axel Larsen,
Ian Law, Egill Rostrup & civilingenør Claus Svarer*

Resumé

Hjernens funktioner med registrering af omgivelserne, styring af bevægelser, tankevirksomhed, hukommelse m.m. har altid været noget af et mysterium, som har vakt menneskets nysgerrighed og dermed været inspiration til megen forskning. I nærværende artikel gives en oversigt over den billeddannende forskning på dette område. Den historiske udvikling gennemgås, og væsentlige danske bidrag trækkes frem. De væsentlige metoder til den billeddannende ud-forskning af hjernens funktioner og deres biologiske grundlag gennemgås. Disse metoder, positron-emissions-tomo-grafi og funktionel magnetisk resonans-imaging er højteknologiske og anvender apparatur, som genererer enorme datamængder. Følgelig bliver dataanalyse i sig selv et forsk-

ningsfelt inden for kortlægningen af hjernens funktioner. Sluttligt gennemgås en række eksempler taget fra forfatternes forskningsresultater om funktionel aktivering. Disse eksempler tilsigter at belyse ikke blot, hvordan den billeddannende forskning kan lokalisere områder i hjernen, men også hvordan den kan bidrage til at øge vor forståelse af, hvordan hjernen arbejder, og hvorledes der er et samspil mellem hjernens forskellige funktioner.

Hjernens funktioner, registrering af omgivelserne, bevægelser, tankevirksomhed, hukommelse m.m., har altid været noget af et mysterium, som har kunnet pirre menneskets nysgerrighed og dermed været inspiration til forskning. Allerede i den græske oldtid på Hippokrates' tid var man klar over, at en læsion i hjernens ene side kunne føre til lammelser i de kontralaterale ekstremiteter, og ved venstresidige læsioner sås også forstyrrelser i sprogfunktionen. Indsigt i hjernens funktioner har, specielt i de sidste århundreder, fået stigende betydning for diagnostik og behandling af sygdomme.

I det 19. og frem til begyndelsen af det 20. århundrede blev klinisk-patologisk relation en udbredt forskningsmetode. Den er i virkeligheden en videreudvikling af iagttagel-

serne helt tilbage til oldtiden. Man iagttog nogle specifikke symptomer hos en patient, beskrev dem nøje og fulgte så patienten i årevis. Hvis man nu var så heldig, at patienten ikke havde fået andre sygdomstegn fra hjernen, når patienten til sin tid gik bort, så kunne man post mortem patoanatomisk nøje undersøge læsionens lokalisation og sammenholde fundet med klinikken. Velkendte og væsentlige områder i hjernen er beskrevet på denne måde, fx Brocas og Wernickes områder der er af betydning for sprogfunktionen.

De nyere metoder til funktionel lokalisation i hjernen, som denne artikel omhandler, bygger på måling og visualisering af områder, der aktiveres i den intakte, arbejdende hjerne. Disse metoder giver ikke nødvendigvis de samme resultater som den klassiske klinisk-patologiske relation. Således aktiveres ved tale bl.a. Brocas område og det supplementære motoriske område, men det er kun en læsion i førstnævnte område, som fører til sprogforstyrrelser i form af afasi.

I det følgende har vi søgt at give en historisk og metodemæssig oversigt over emnet og præsenterer samtidig nogle af vores originale observationer fra de senere år. Disse resultater er opnået takket være to større bevillinger fra Statens Forskningsråds Tværvidenskabelige Neuroforskningsprogram i slutningen af 1990'erne.

Historisk udvikling

At hjerneaktivitet afspejler sig i hæmodynamiske ændringer blev allerede rapporteret for 120 år siden. *Mosso* observerede således, med et specielt konstrueret apparat, »hjernepulsen« i en kraniedefekt hos en italiensk bonde (1). »Hjernepulsen« steg specifikt, når kirkeklokkerne ringede, og endnu mere interessant var det, at den også steg, når bonden bad en stille bøn.

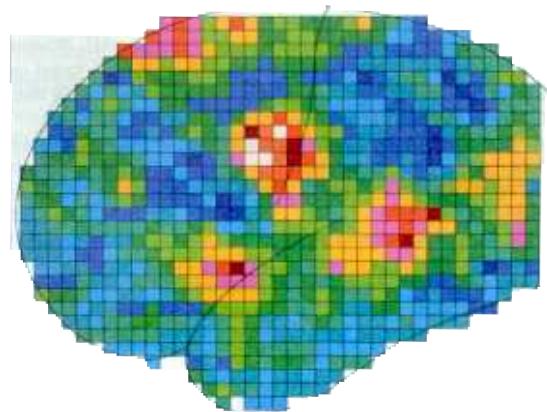
Omkring ti år senere kom *Roy & Sherrington* frem til opfattelsen af, at der måtte være en tæt sammenhæng mellem hjernens funktion og dens gennembrødning (2), en opfattelse der har vist sig at holde stik og som stadig er genstand for omfattende forskning.

I 1928 observerede *Fulton* en patient med en intrakraniel arterio-venøs malformation (3). Patienten klagede over, at mislyden tiltog, når han læste. Dette kunne bekræftes ved auskultation og direkte registreres med en skriver.

I 1966 beskrev *Cooper* øget ilttension lokalt i det aktiverede hjerneområde hos patienter (4). Dette er i realiteten et af de første arbejder, som viser regionale forhold tydende på ændret gennembrødning/iltstofskifte ved cerebral aktivering.

I begyndelsen af 1960'erne indførte *Lassen & Ingvar* den intraarterielle injektionsmetode, hvor en inaktiv radioaktiv gas opløst i saltvand injiceres direkte i arteria carotis (5). Metoden blev først introduceret eksperimentelt med anvendelse af gassen $^{85}\text{krypton}$ og åbning af kraniet, så kryptonaktiviteten i hjernens overflade kunne følges direkte med et Geiger-Müller-rør (5). Senere blev metoden videreudviklet til undersøgelser på mennesker med anvendelse af gamma-emitterende inerte gasser, først $^{85}\text{krypton}$ og siden $^{133}\text{xenon}$, som tillader registrering af udvaskningskurverne fra multiple områder i hjernen med eksternt placerede scintillations-

SCIENTIFIC AMERICAN



BRAIN FUNCTION AND BLOOD FLOW

\$1.50

October 1978

Fig. 1. Omslaget af *Scientific American*, som bragte Lassen, Ingvar & Skinhøjs artikel om funktionel aktivering. Undersøgelserne er udført med ^{133}Xe carotis-injektionsmetoden. Billedet viser aktiverede områder (røde og gule farver) i venstre hemisfære under højlaesning. Ud over aktivering af de klassiske sprogområder, Brocas område (nedadtil til venstre) og Wernickes område (nedadtil i midten), er der også aktivering af synsområderne (bagtil, dårligt visualiseret, da synsområderne ofte ikke forsynes fra arteria carotis) samt i motoriske områder (midt i figuren) og i det supplementær-motoriske område (opadtil).

detektorer (6). Metoden blev banebrydende for et helt nyt forskningsfelt som omtalt nedenfor.

Egentlige målinger af hjernens regionale gennembrødning som mål for hjernens funktionelle aktivering blev introduceret i 1970'erne i nu afdøde professor Niels A. Lassens laboratorium på Bispebjerg Hospital. Undersøgelserne blev udført med den intraarterielle $^{133}\text{xenon}$ -injektionsmetode. Det første arbejde kom i 1973 (7), og siden kom der en stribre arbejder. En omfattende oversigt blev publiceret i *Scientific American* i 1978 af *Lassen og medarbejdere* (Fig. 1) (8). *Lassen og medarbejdere* kan med rette tilskrives æren som op-havsmænd til hele dette enorme forskningsfelt, som internationalt nærmest er eksploderet op gennem 1990'erne.

Med etablering af positron-emissions-tomografi (PET) omkring 1980 og af funktionel magnetisk resonans-billed-dannelse (fMRI) omkring 1990 havde man fået atraumatiske metoder til visualisering af regionale ændringer i hjernens hæmodynamik som udtryk for den regionale aktivering. Un-

dersøgelser af den funktionelle aktivering kunne nu gennemføres hos mennesket uden punktur af arteria carotis. Det er i høj grad den atraumatiske natur af disse metoder sammenholdt med den stadigt forbedrede oplosningsevne, der har ført til den hastige vækst af dette forskningsfelt.

Anvendte metoder år 2001

PET og fMRI er de dominerende metoder til udforskning af hjernens funktionelle aktivering. Enkelt-foton-emissionscomputertomografi (SPECT) ligner på mange måder PET, men har en mindre oplosningsevne og er derfor mindre egnet til analyse af den funktionelle aktivering. Andre metoder bygger på analyse af de elektriske eller magnetiske signaler fra hjernen, hhv. elektroencefalografi (eeg) og magnetoencefalografi (MEG). Blandt disse har især MEG en placering i analysen af hjernens funktionelle aktivering. Disse metoder bliver dog ikke omtalt nærmere i denne artikel.

PET

Ved PET registreres henfald af positronemitterende isotoper. En positron er en positivt ladet elektron. Når den radioaktive isotop henfalder, udsender den en positron, som bevæger sig et lille stykke for herefter at møde en negativt ladet elektron. Dette fører til dannelsen af to γ -stråler med en energi på 511 keV og med en vinkel på 180° i forhold til hinanden. I en PET-scanner er der anbragt multiple scintillationsdetektorer, fx 12096 i en GE Advance-scanner, omkring det undersøgte organ. Når to detektorer rammes præcist samtidig af en γ -stråle med en energi på 511 keV, ved man, at der er sket et positronhenfald på forbindelseslinjen mellem de to detektorer. De mange detektorer registrerer nu henfald på kryds og tværs, og computeren rekonstruerer billede af isotopfordelingen.

Den mest anvendte PET-tracer til kortlægning af hjernens funktionelle aktivering er H₂¹⁵O. ¹⁵O er en radioaktiv positronemitterende isotop med en halveringstid på kun 2 min. Derfor er det nødvendigt, at ¹⁵O produceres i en cyklotron, der står i umiddelbar nærhed af PET-scanneren, hvor isotopforbindelserne skal anvendes. ¹⁵O indbygges let i vand, som er en næsten frit diffusibel tracer. Injiceres H₂¹⁵O intravenøst som bolus og følges optag og clearance fra hjernen i 90 s, kan den regionale gennembrødning beregnes. Registreres samtidig den arterielle H₂¹⁵O-koncentration, kan absolutte gennembrødningsværdier beregnes, ellers kun relative værdier. Til undersøgelse af hjernens funktionelle aktivering er de relative værdier oftest fuldt sufficente. Stråledosis er lille som følge af ¹⁵O's meget korte halveringstid, hvorfor det på en moderne, såkaldt 3D-scanner bliver muligt at udføre hele 24 målinger (to serier af 12) med en stråledosis, der kun er to gange den årlige baggrundsstråling.

¹⁰CO₂, en ny PET-tracer til hjernekontrol

Selv om halveringstiden for ¹⁵O kan synes kort (to minutter), er den reelt en begrænsende faktor for en effektiv udnyttelse af PET-scannerens måletid og forsøgspersonens opmærksomhed. For at sikre, at de enkelte målinger er helt uafhængige, er det i praksis nødvendigt at vente mange minutter mellem hver måling for at sikre, at alt signal fra den fore-

gående injektion er væk. Derfor er der på Rigshospitalet »opfundet« og udviklet en ny PET-tracer med væsentlig kortere levetid ¹⁰C-kuldioxyd. Halveringstiden af ¹⁰C er kun 19 sekunder, hvilket foreløbig muliggør op til 64 PET-scanninger i uafhængige adfærdstilstande med uændret stråledosis for patienten og i samme tidsrum som for 12 H₂¹⁵O-PET-scanninger. Den nye tracer blev vurderet i forhold til et kendt aktiveringsparadigme, visuel stimulation ved stimulationsfrekvenser fra 0,03 til 30 Hz. Den tidligere beskrevne andenordensfunktion mellem aktiveringsresponset i synscortex og stimulationsfrekvensen blev genfundet, og det konkluderes, at ¹⁰CO₂ er en særdeles lovende PET tracer til hjernekontrol (9).

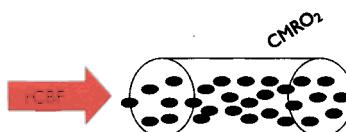
fMRI

Det kraftige magnetfelt i en MR-scanner medfører, at brintatomerne i vandmolekylerne delvist får ensrettet retningen af det magnetiske moment. Dermed opstår en magnetisering, som bringes ud af balance med radiobølger, der har en frekvens svarende til brintatomernes egensvingninger. Bragt ud af balance vil de udsende radiobølger med samme frekvens. Disse kan nu registreres af en antenné, fx den samme som udsendte de radiobølger, der excitedede atomet. Ved at anvende grader i magnetfeltet, får man også grader i resonansfrekvensen, hvorved det bliver muligt at stedfæste, hvor i kroppen radiobølgerne kommer fra. Dette svarer helt til, at en musikalsk person, som hører en tone fra et klaver, er i stand til at fortælle, hvilken tangent der blev anslaget. Ved at bruge grader i forskellige retninger bliver det muligt med matematisk analyse at rekonstruere detaljerede tredimensionelle, rumlige billeder.

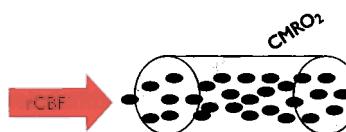
Der findes flere metoder til måling af gennembrødning med MR. Det er dog kun BOLD (*blood oxygenation level dependent*)-metoden, der i dag har større praktisk betydning ved udforskning af hjernens funktionelle aktivering.

For at forstå metoden er det nødvendigt at se lidt nærmere på den tilgrundliggende fysiologi. Allerede i 1960'erne blev det, som tidligere omtalt, vist, at ilttensionen stiger i aktiverede hjerneområder (4). Senere fandtes, at gennembrødningen stiger mere end iltforbruget ved ekstrem aktivering i form af det epileptiske anfall (10). Med PET-metoden er det siden vist, at hjernens regionale gennembrødning stiger betydelig mere end iltforbruget i fysiologisk aktiverede områder (11). Dette betyder, at ved funktionel aktivering stiger, alt andet lige, mængden af iltet hæmoglobin i hjernen, og tilsvarende aftager mængden af afiltet hæmoglobin (Fig. 2). Imidlertid stiger hjernens blodvolumen også, når gennembrødningen stiger, hvilket vil føre til en øgning af mængden af både iltet og afiltet hæmoglobin. Det er den førstnævnte af disse to faktorer, der dominerer, hvad angår deoxyhæmoglobinmængden. Dette er den afgørende faktor for BOLD-metoden, thi deoxyhæmoglobin er i modsætning til oxyhæmoglobin paramagnetisk, dvs. deoxyhæmoglobin påvirker MR-signalet. MR-signalet bliver således kraftigere, når mængden af deoxyhæmoglobin aftager (12, 13). Men ændringen er kun få procent, og det er kun lige akkurat, at det kan måles med 1,5 Tesla MR-scannere. Ved højere feltstyrke forbedres signal/støjforholdet.

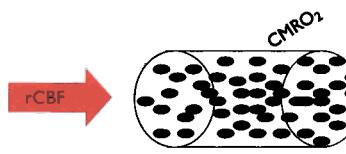
Fig. 2. Skematisk fremstilling af BOLD (blood oxygenation level dependent)-metoden, der bruges til visualisering af hjernens funktionelle aktivering med MR (fMRI).



Hvilletilstand, hjernens iltforbrug (CMRO₂) medfører dannelse af deoxyhæmoglobin (dxHgb), som skaber inhomogenitet i magnetfeltet og et vist signaltab.



Aktivering af et hjerneområde medfører øgning af den regionale blodforsyning (rCBF) og nogen stigning i CMRO₂. Førstnævnte effekt dominerer, så mængden af dxHgb aftager, og MR-signalet øges.



Under aktivering øges også det regionale blodvolumen. Denne effekt, som i sig selv ville medføre en øgning af dxHgb-mængden, er dog mindre og udbalanceres normalt af det øgede flow, så dxHgb-mængden falder.

BOLD-signalet er således komplettest og vil da også være forskelligt afhængigt af, om det drejer sig om en isoleret blodcirkulationsstigning eller om en stigning ledsages af nogen øgning af iltforbruget – som det ses ved funktionel aktivering (14). BOLD-metoden tillader dog at registrere den regionale funktionelle aktivering samt at følge denne kontinuerligt. BOLD-metoden giver ikke helt samme resultater som med PET og ¹⁵O-H₂O. Dette skal bl.a. ses i sammenhæng med, at PET måler gennemblødningen svarende til den kapillære perfusion, hvorimod MR-signalet ved BOLD mere vil være præget af de områder, hvor der er mest blod, dvs. primært de cerebrale venoler.

En anden forskel mellem fMRI og PET er, at PET-scannerne er betydelig mere åbne end MR-scannerne lange rør, der kan føre til klaustrofobi, og hvor det kan være vanskeligt at indpasse paradigmerne til funktionel aktivering. Yderligere er der i MR-scannerne et ikke ubetydeligt støjniveau, hvilket ikke er et problem i en PET-scanner. Til gengæld er den spatiale oplosning bedre ved fMRI, og metoden giver også flere muligheder for at variere de eksperimentelle design.

Dataanalyse

Både ved PET og ved fMRI indsamles data fra flere tusinde områder i hjernen. Med et tidsforløb i registreringen af disse data og med gentagne undersøgelser bliver datamængden enorm. Det er kun takket være den hastige udvikling af computerteknologien, at det i det hele taget er muligt på tilfredsstillende vis at behandle disse store datamængder.

Hertil kommer, at man er begyndt at kombinere oplysninger fra flere forskellige billedmodaliteter. For at kunne dette skal disse billeder oprettes i forhold til hinanden og efterfølgende overlejres oven på hinanden, så man er i stand til at anvende de stærke sider ved hver enkelt modalitet. For eksempel kan anatomiske MR-billeder (høj oplosning) overlejres med funktionelle PET-billeder (lav oplosning), så man er

i stand til få mere præcise oplysninger om de områder i hjernen, hvor der finder funktionel aktivering sted (Fig. 3-5). Det kræver moderne computerteknologi at håndtere disse store datamængder, og der ligger en stor indsats i at optimere processerne, hvor billeder oprettes enten baseret på matematiske vægtfunktioner eller evt. manuel definition af punkter/strukturer, der kan genkendes i de forskellige billedemodaliteter. Yderligere ligger der megen viden bag optimering af den måde, hvorpå billederne overlejres, det være sig valget af farveskalaer, kontraster, samt evt. ekstraktion af strukturer (segmentering af hjernen). (URL: <http://nru.dk/>

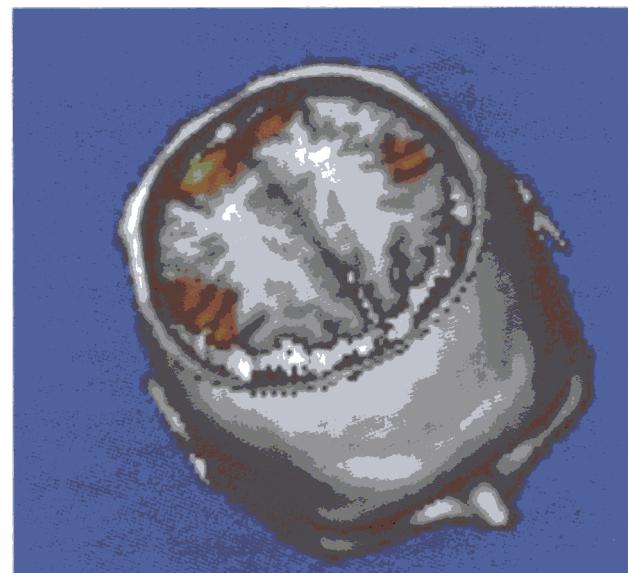


Fig. 3. Aktivering ved øjenbevægelser i totalt mørke. Lidt fortil på begge sider ses aktivering af de motoriske områder for øjenbevægelse. Bagtil ses aktivering af områderne for analyse af synsindtryk (sættes altså i »beredskabstilstand« på trods af manglende synsimpulser). PET-undersøgelse hvor PET-billedet er lagt oven på et strukturelt MR-billede (fra omslaget af Brain, november 1998) (18).

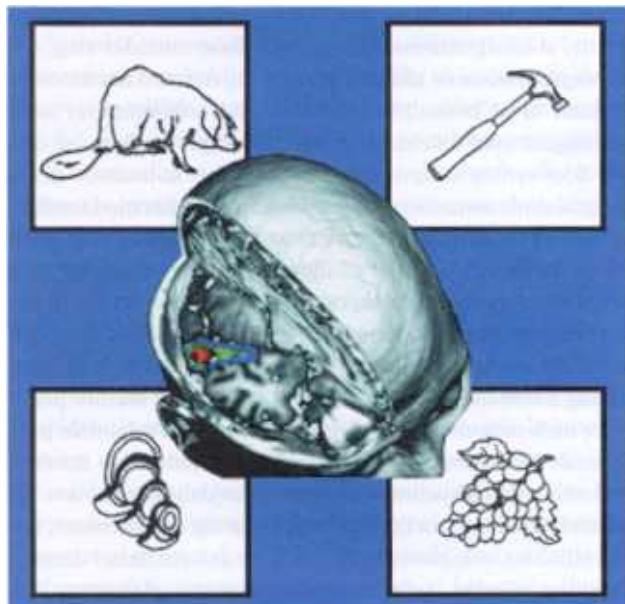


Fig. 4. Billedet viser et af de områder i hjernen, hvor aktiviteten stiger, når kravet til perceptuel differentiering stiger. Området antages at huse de repræsentationer, vi har lagret i vores visuelle langtidshukommelse af objekter. PET-undersøgelse hvor PET-billedet er lagt oven på et strukturelt MR-billede.

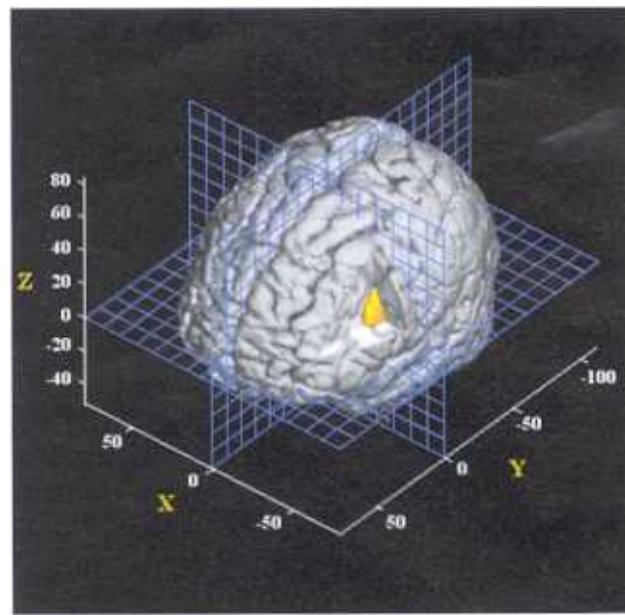


Fig. 5. Billedet viser aktivering af den venstre præmotoriske cortex ved kategorisering af manipulerbare vs. ikke-manipulerbare genstande. PET-undersøgelse hvor PET-billedet er lagt oven på et strukturelt MR-billede.

research/illustrations/ eller <http://hendrix.imm.dtu.dk/>). For at tydeliggøre de aktiverede områder arbejdes der ofte med 3D-projektioner, så man på computerskærmen er i stand til at »bevæge sig frit i rummet udspændt af hjernen« – såkaldt *virtual reality*-visualisering.

I mange sammenhænge, hvor man arbejder med funktionel aktivering, er det ikke nok kun at arbejde på data fra én forsøgsperson. Det kan derfor være nødvendigt at vride (*warp*) hjernedata fra forskellige forsøgspersoner, så de kan

lægges oven på hinanden. Endelig er det en kunst i sig selv at finde de aktiverede områder, afgrænse områderne ved forskellige funktionelle aktivering og afgøre, hvordan de, måske forskelligt lokaliserede områder, samarbejder om at løse en given opgave.

Derfor er dataanalyse og IT i sig selv blevet en videnskab i udredningen af menneskehjernens funktion. Det vil føre alt for vidt at komme nærmere ind herpå, men det kan nævnes, at der indgår matematiske og statistiske metoder såsom principiel komponentanalyse, kunstige neurale netværk, *cluster*-analyse, ikke-lineære modeller, F-statistik, Gaussian Fields teori, m.m., se også (15-17).

Eksempler på funktionel aktivering

Funktionelle aktiveringsstudier er som beskrevet ovenfor krævende undersøgelser, der involverer mange personer med forskellig faglig baggrund og med forskelligartede problemstillinger, de ønsker at belyse. Som illustration heraf gives i det følgende nogle eksempler på, hvordan den arbejdende hjerne har taget sig ud i vore undersøgelser, når den ser, hører, husker, genkender, forestiller sig ting eller sover.

Øjenbevægelser

Ved øjenbevægelser vil der være et komplekst samspil mellem den motoriske funktion at bevæge øjnene og det skiftende synsindtryk forbundet hermed. Dette omfatter hele den komplekse analyse af de impulser, som hjernen modtager eller forventer at modtage. Nogle øjenbevægelser er reflektoriske, fx vil man automatisk kikke hen mod en dør, som pludselig springer op. Andre øjenbevægelser er derimod helt anderledes bevidste, man kikker bevidst hen mod et eller andet, som man ønsker at se på, eller måske tvinger man sig lige frem til at se væk fra et eller andet i et forsøg på at overbevise omgivelserne om ens ligegyldighed.

Dette kan illustreres i undersøgelser, hvor en forsøgsperson kikker på en diode, som pludselig lyser, ved en simpel reflektorisk bevægelse i retning af den pludelige synsstimulus. Der ses her som forventeligt aktivering dels i synsområderne, dels i det frontale center for øjenbevægelser, som aktiveres for at flytte øjenakserne hen mod den lysende diode. Forsøget kan gøres mere komplekst ved at lade personen undervinge den bevidste bevægelse og se bort fra den lysende diode, eller ved hver gang at lade forsøgspersonen foretage et valg af, hvorvidt han ønsker at se mod eller væk fra dioden. Hovedresultatet af disse undersøgelser er, at undertrykkelsen af en øjenbevægelse er en særdeles aktiv proces, der involverer både den hjernestruktur, der lokaliserer objektet i rummet, områder som er involveret i undertrykkelsen af selve øjenbevægelsen samt mere udbredte motoriske områder, som formentlig er involveret i selve den motoriske undertrykkelse (18, 19).

I forlængelse af disse undersøgelser udførtes studier af tilfældige, frivillige øjenbevægelser i mørke. Fra dyreexperimentelle undersøgelser ved man, at der findes områder i den occipito-parietale cortex, som aktiveres som følge af proprioceptiv feedback fra øjenmusklerne. Disse occipito-parietale områder modtager således dels oplysninger om, hvorledes øjnene er placeret i forhold til kraniet og dels feedback

fra de motoriske områder i det førstnævnte frontale blikcenter. Det frontale blikcenter sender formentlig information om den tilsigtede bevægelse, så det indre kort af omverdenen (antagelig placeret i parietallappen) kan forberedes, før øjenbevægelsen finder sted. Undersøgelserne viste, at der som forventet var aktivering af det frontale center for øjenbevægelser. Herudover fandtes en udtalet aktivering af de visuelle associationsområder, men ikke af den primære visuelle cortex, som ligger helt bagtil i occipitalpolen (Fig. 3) (20). Forventningen om at skulle analysere nye synsinput sætter således hele den visuelle associationscortex i en beredskabstilstand, så den er aktiveret og »koncentreret« om den nye opgave.

De to ørers bidrag ved dikotisk lytning

Det er velkendt, at lydindtryk bearbejdes i den øvre del af temporallappen. Det er også velkendt, at sprog analyseres i den sprogdominante hemisfære, som hos langt de fleste personer er på venstre side. Undersøgelser af dikotisk lytning, dvs. forsøgs situationer hvor de to ører stimuleres med forskellige lydindtryk, kunne yderligere belyse specialiseringen af de to hjernehalvdeler, hvor lydindtryk bestående af stavelser fortrinsvis førte til aktivering på venstre side, mens højre side var mere involveret end venstre i behandling af lyde fra musikinstrumenter (21). Det kunne yderligere vises, at dette fænomen til en vis grad var afhængigt af opmærksomheden og af instrukser, som personen havde fået på forhånd (22). Ligesom eksemplet med øjenbevægelser i totalt mørke er dette et eksempel på, hvordan forudgående opmærksomhed og koncentration om en opgave kan påvirke opfattelsen af stimuli og bearbejdning af disse.

Hukommelse

Et hyppigt fund i billeddannelsesstudier af hukommelsesprocesser har været aktivering af den højre dorsolaterale frontallap, den højre parietallap og de mediale dele af temporallapperne ved episodisk erindring (episodiske erindringer defineres som erindringer, der er knyttet til tid og sted). Aktiveringens af de mediale dele af temporallapperne har været forventet, da skader heraf medfører udtalet amnesi, hvorimod aktiveringens af den højre frontal- og parietallap har været overraskende, idet skader her normalt ikke forbides med amnesi. Spørgsmålet har derfor været, hvilken rolle de sidstnævnte strukturer spiller i erindringsprocessen? Selv om buddene herpå har været mange gennem de sidste ti år, peger nyere undersøgelser på, at aktiveringens af disse områder reflekterer processer, der igangsættes, efter at langtidshukommelsen er blevet konsulteret. For at undersøge dette forhold lod vi forsøgspersoner læse lister med ord før scanning. Under scanningen fik forsøgspersonerne igen vist nogle ord på en skærm, og de skulle da tage stilling til, om de havde læst disse ord umiddelbart før scanningen. Ordlisterne præsenteret under scanningen indeholdt enten en overvægt af gamle ord (ord set umiddelbart før scanningen) eller en overvægt af nye ord (ord der ikke var blevet vist umiddelbart inden scanningen). Hvis det er korrekt, at aktiveringens af den højre dorsolaterale præfrontale cortex og den højre parietale cortex reflekterer processer, der igangsættes, efter at

langtidshukommelsen er blevet konsulteret, så ville vi forvente, at blodgennemstrømningen i disse områder steg, når forsøgspersonerne afsagde en dom (og dermed havde været i stand til at konsultere deres langtidshukommelse) sammenlignet med tilfælde, hvor de ikke afgav en dom (og derfor ikke syntes at have været i stand til at konsultere deres langtidshukommelse). I overensstemmelse hermed fandt vi, at blodgennemstrømningen i disse områder steg som en lineær funktion af antallet af afgivne domme – uafhængigt af om disse domme var korrekte eller ej eller vedrørte episoder lagret i langtidshukommelsen (gamle ord) eller episoder, der ikke var lagret i langtidshukommelsen (nye ord) (personlig meddelelse). Sammenholdt med andre studier peger vores undersøgelser på, at den parietale og dorsolaterale præfrontale aktivering set ved episodisk hukommelse måske i virkeligheden afspejler processer i arbejdshukommelsen (et samlebegreb for korttidshukommelsen og de processer, der opretholder, selekterer og bearbejder information i denne). Anskuet således, reflekterer den parietale aktivering den fonologiske korttidshukommelse (mediet hvor produktet af erindringsprocessen indkodes), mens den dorsolaterale præfrontale aktivering reflekterer de processer, der behandler informationen indkodet i korttidshukommelsen.

Genkendelse af ord fra de lister, som forsøgspersoner havde studeret få minutter inden PET-målingen, viste sig at aktiveres især områder i højre frontallap. Lignende resultater er også opnået i andre studier, mens indkodning af ord i hukommelsen især aktiverer venstre frontallap. Denne markante aktivering af frontallapperne i hukommelsesopgaver synes umiddelbart i modstrid med erfaringer fra patienter, hvor hukommelsetab især er forbundet med læsioner i den mesiale temporallap. Resultaterne er imidlertid robuste og har medvirket til en større erkendelse af frontallappers væsentlige rolle i overvågning og kontrol af opgaver, som i sig selv er mere kritisk afhængige af posteriore hjerneområder.

Objektgenkendelse

Patienter med bilateral skade i den nedre del af temporallappen kan have problemer med at genkende genstande via synet (visuel agnosie). Ofte kan disse patienter beskrive alle delelementer i synsindtrykket, men ikke bringe dem sammen til en helhed. For eksempel kan delelementer som øjne, hals, næb, farve osv. beskrives, uden at patienten kan se, at det er et billede af en svane. Dog kan patienten til tider, efter at have diskuteret og overvejet alle delelementerne, tænke sig frem til, at billedet bør forestille en svane. Et fra litteraturen velkendt og ret grelt eksempel på visuel agnosie er en patient, der var ude af stand til at genkende sin egen kone. Begyndte hun imidlertid at tale, og hørte han hendes stemme, var han straks klar over, hvem det var. Ligeledes kunne han eventuelt genkende hende, hvis hun havde nogle af de sko på, som hun havde haft gennem mange år. Visuel agnosie berører oftest evnen til at genkende alle genstande, men i sjældne tilfælde synes genkendelsesproblemerne at være begrænset til enkelte kategorier af genstande (kategori-specifik visuel agnosie). Det er således beskrevet, at nogle patienter har svært ved at genkende naturlige genstande (dyr, planter,

frugter etc.), mens de stadig er i stand til at genkende menneskeskabte genstande (borde, stole, biler etc.). Det modsatte mønster er imidlertid også set. For at undersøge disse kategori-specifikke aspekter nærmere udførtes en undersøgelse på normale forsøgspersoner, som blev præsenteret for hhv. naturlige og menneskeskabte genstande, de skulle bedømme forskellige forhold ved. Resultaterne viste, at genkendelsen af naturlige genstande rekrutterede større dele af temporallappen sammenlignet med menneskeskabte genstande, specielt når genstandene blev vanskeligere at identificere (23, 24). Dette kan korrespondere til graden af perceptuel differentiering, som kræves for at sammenligne synsindtrykket med repræsentationer lagret i den visuelle langtidshukommelse (Fig. 4). Man fandt desuden, at kategorisering af menneskeskabte genstande også aktiverede områder i den præmotoriske cortex, formentlig fordi viden om menneskeskabte genstande er tæt knyttet til, hvorledes man agerer med genstandene (25). I opfølgende studier har vi underbygget denne antagelse ved at vise, at kategorisering af manipulerbare genstande (frugt/grøntsager samt beklædningsgenstande) sammenlignet med kategorisering af ikke-manipulerbare genstande (eksempelvis huse og dyr) aktiverer den præmotoriske cortex (Fig. 5) (personlig meddelelse).

Mentale transformationer af forestillingsbilleder

Vor evne til at genkalde begivenheder og se dem for vort indre blik er dybt fascinerende. Den sætter os i stand til at gå ud over tid og sted, til at abstrahere, og førte derfor allerede tidligt til overvejelser over, om al tænkning i grunden er billede-mæssig og foregår ved hjælp af indre forestillingsbilleder.

Denne opfattelse har vist sig for snæver. Derimod har kognitionspsykologien gennem de sidste 25-30 år fundet solid eksperimental støtte for en formodning om, at indre forestillingsmæssige operationer, såsom at dreje eller ændre størrelse af ting, vi ser for vort indre blik, udviser en slænghed med, ja simulerer, egentlig visuel perception af virkelige objekter, der roterer eller ændrer størrelse (eller afstand).

Det billede, der nu tegner sig efter vore og andre forskergruppens undersøgelser over hjernens aktivering under mental forestillingsvirksomhed kan tentativt fastlægges på følgende måde: Den strategiske kontrol med, hvad vi forestiller os visuelt, en scene fra en film, farven på en sofa i vort hjem etc., udgår fra »korttidshukommelsesområdet« i den dorsolaterale præfrontale cortex, hvorfra signaler medieres via cortex i øvre parietallap til de specialiserede synsområder i occipitallappen. Den egentlige forestillingsvirksomhed sker således som en kontrolleret reaktivering af delmængder af de områder i hjernen, som er direkte involveret i umiddelbar visuel perception.

Hvor langt tilbage går aktivering? Her peger undersøgelserne på, at de neurale tilbagekoblingsmekanismer ikke alene reaktivérer dele af den primære visuelle cortex (område 17), men også aktiverer områder i thalamus (26).

Stimulation under søvn

Det er muligt, om end vanskeligt, at få forsøgspersoner til at



Fig. 6. Funktionel magnetisk resonans-imaging, hvor hæmodynamiske forandringer illustreres ved ændringer i BOLD-signalet. Der er anvendt 8 Hz visuel stimulation i slow wave-søvnfasen. Blandt andet områder, som fortrinsvis er lokaliseret i de anteriore dele af den primære visuelle cortex, hvor der under søvn fandtes BOLD-signalafald under visuel stimulation. I modsætning hertil representerer de røde områder, fortrinsvis lokaliseret til den posteriore, primære, visuelle cortex, områder, som aktiveres med BOLD-signalstigning i den vågne tilstand.

sove i en scanner og endog at stimulere dem noget af tiden, uden at de derved vækkes. Nylige fMRI-undersøgelser af visuel stimulation under søvn har ført til interessante observationer, idet aktiveringsmønstret er helt forskelligt fra det, der ses hos vågne forsøgspersoner. Den visuelle stimulation blev gennemført med blinkende lys (som kan registreres, når øjnene er lukkede). Hos vågne forsøgspersoner (med lukkede øjne) ser man, som ved andre former for stimulation, en kraftig aktivering med øget BOLD-respons i den visuelle cortex, men hos de sovende forsøgspersoner sås et fald (Fig. 6). Efterfølgende undersøgelser med PET-teknikken har bekræftet, at der rent faktisk er et fald i blodcirculationen i den visuelle cortex hos de sovende forsøgspersoner i modsætning til en stigning i gennemblødningen hos de vågne forsøgspersoner (personlig meddelelse). Umiddelbart kunne fundet virke noget besynderligt og paradoxalt. Men egentlig svarer det ganske godt til reaktionerne under søvn. Det vises således at være svært at vække en sovende forsøgsperson med pludselige lysstimuli, hvorimod lydstimuli som fx et vækkeur meget lettere bringer en ud af søvnen. Denne specielle form for deaktivering er også iagttaget i enkelte andre tilfælde, bl.a. hos mindre børn (27).

Konkluderende bemærkninger og fremtidsvisioner

Dansk hjernehorskning blev med Niels A. Lassen og hans forskergruppe for 30 år siden banebrydende med udvikling af metoder til kortlægning af hjernens funktioner og skabte både dansk og international skole. Den teknologiske udvikling er gået videre og har ført til, at det nu er muligt på

atraumatisk vis at måle hjernens funktionelle aktivering med stor nøjagtighed. Udviklingen har været enorm og muliggør analyse af samspillet mellem forskellige hjerneregioner ved komplekse funktioner af kognitionspsykologisk art.

Det øgede kendskab til hjernens funktion og de nye muligheder for detaljeret analyse heraf bidrager til at skabe et grundlag for fortsat og intensiveret hjernehorskning i de kommende årtier. Studier af indlæringsprocesser og studier af hjernefunktionen i genoptræningsførsløb synes således snart at kunne blive en realitet. En yderligere dimension vil kunne opnås ved at sammenholde studier af den her beskrevne funktionelle aktivering med studier af hjernens signalsubstanser og receptorforhold. Dette er blevet muligt med fremstilling af specielle ligander til brug ved SPECT- og PET-scanning. Dette forskningsfelt er endnu nyere, men åbner mulighed for også at studere og afbilde hjernens kemiiske signalsubstancessystemer ved en række af dens funktioner.

Forskningsfeltet i bredere forstand åbner for væsentlige nye landvindinger i analysen og forståelsen af hjernens funktioner. Sådanne landvindinger kan igen få betydning for vor udforskning og tilrettelæggelse af nye diagnostiske metoder og behandlingsmetoder. I visse tilfælde vil lokalisation af specielle funktioner kunne få betydning for den enkelte patient, fx lokalisation af sprogcentrene ved planlægningen af epilepsikirurgisk indgreb i nærheden af disse centre.

Mulighederne for den fremtidige forskning er som nævnt mange. Selv om den metodologiske udvikling ikke er så hurtig som tidligere, står vi dog nu over for indførelse af MR-scannere med højere feltstyrke, som vil forbedre muligheden for analyse af hjernens funktionelle aktivering, og til udforskningen af hjernens signalsubstanser og receptorer udvikles til stadighed nye ligander, som giver nye muligheder for undersøgelse af hjernens mange funktioner.

Summary

Olaf B. Paulson, Alfred Peter Born, Claus Bundesen, Anders Gade, Christian Gerlach, Lars Kai Hansen, Søren Holm, Mikael Jensen, Søren Kyllingsbæk, Axel Larsen, Ian Law, Egill Rostrup & Claus Svarer.
The working brain – what does it look like?

Ugeskr Læger 2002; 164: 2267-75.

Numerous brain functions, such as awareness of surroundings, control of movements, thoughts, and memory have always been a kind of mystery, which has provoked human curiosity and thus inspired research in many areas. The present paper gives an overview on imaging research of the human brain's functions. The historical progress is briefly reviewed with the emphasis on major Danish contributions. The major methods of mapping brain functions and their biological basis are mentioned. These methods are positron emission tomography (PET) and functional magnetic resonance imaging (fMRI). They are highly technological and generate enormous amounts of data. Thus, data analysis will per se be a research area in brain imaging.

Finally, several examples of the authors' results on functional activation are dealt with. These examples aim to illus-

trate the research area and its contribution to our increased knowledge of the working brain.

Reprints not available. Correspondence: *Olaf B. Paulson*, Neurobiologisk Forskningsenhed 9201, H:S Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, DK-2100 København Ø.

Antaget den 18. februar 2002.

H:S Rigshospitalet, Neurobiologisk Forskningsenhed og klinisk fysiologisk og nuklearmedicinsk afdeling,
H:S Hvidovre Hospital, MR-afdelingen,
Danmarks Tekniske Universitet, Informatik og Matematisk Modellering, og
Københavns Universitet, Institut for Psykologi.
Støttet af Forskningsrådenes Tæverdenskabelige Neuroforskningsprogram.

Litteratur

1. Mosso A. Über den Kreislauf des Blutes im menschlichen Gehirn. Leipzig: Veit & Comp., 1881.
2. Roy CS, Sherrington CS. On the regulation of the blood-supply of the brain. J Physiol 1890; 11: 85-108.
3. Fulton JF. Observations upon the vascularity of the human occipital lobe during visual activity. Brain 1928; 51: 310-20.
4. Cooper R, Crow HJ, Walter WG, Winter AL. Regional control of cerebral vascular reactivity and oxygen supply in man. Brain Res 1966; 3: 174-91.
5. Lassen NA, Ingvar DH. The blood flow of the cerebral cortex determined by radioactive krypton⁸⁵. Experientia 1961; 17: 42.
6. Lassen NA, Høedt-Rasmussen K, Sørensen SC, Skinhøj E, Cronquist S, Bodfors B et al. Regional cerebral blood flow in man determined by Krypton85. Neurology 1963; 13: 719.
7. Olesen J. Contralateral focal increase of cerebral blood flow in man during arm work. Brain 1971; 94: 635-46.
8. Lassen NA, Ingvar DH, Skinhøj E. Brain function and blood flow. Changes in the amount of blood flowing in areas of the human cerebral cortex, reflecting changes in the activity of those areas, are graphically revealed with the aid of radioactive isotopes. Sci Am 1978; 239: 62-71.
9. Law I, Jensen M, Holm S, Nickles RJ, Paulson OB. Using ¹⁰CO₂ for single subject characterization of the stimulus frequency dependence in visual cortex: a novel positron emission tomography tracer for human brain mapping. J Cereb Blood Flow Metab 2001; 21: 1003-12.
10. Brodersen P, Paulson OB, Bolwig TG, Rogon ZE, Rafaelsen OJ, Lassen NA. Cerebral hyperemia in electrically induced epileptic seizures. Arch Neurol 1973; 28: 334-8.
11. Fox PT, Raichle ME. Focal physiological uncoupling of cerebral blood flow and oxidative metabolism during somatosensory stimulation in human subjects. Proc Natl Acad Sci USA 1986; 83: 1140-4.
12. Ogawa S, Lee TM, Nayak AS, Glynn P. Oxygenationsensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. Magn Reson Med 1990; 14: 6878.
13. Larsson HBW, Rostrup E. Funktionel MRbilleddannelse af CNS. Ugeskr Læger 1997; 159: 665965.
14. Kim S, Rostrup E, Larsson HBW, Ogawa S, Paulson OB. Determination of relative CMRO₂ from CBF and BOLD changes: Significant increase of oxygen consumption rate during visual stimulation. Magn Reson Med 1999; 41: 1152-61.
15. Mørch N. A multivariate approach to functional neuro modeling [ph.d.-afhandling]. Lyngby: Danmarks Tekniske Universitet, 1998.
16. Philipsen PA. Reconstruction and restoration of PET images [ph.d.-afhandling]. Lyngby: Danmarks Tekniske Universitet, 1998.
17. Kjems U. Bayesian signal processing and interpretation of brain scans [ph.d.-afhandling]. Lyngby: Danmarks Tekniske Universitet, 1998.
18. Law I, Svarer C, Holm S, Paulson OB. The activation pattern in normal humans during suppression, imagination and performance of saccadic eye movements. Acta Physiol Scand 1997; 161: 419-34.
19. Law I. Saccadic eye movements. A functional brain mapping approach [ph.d.-afhandling]. København: Københavns Universitet, 1997.
20. Law I, Svarer C, Rostrup E, Paulson OB. Parieto-occipital cortex activation during self-generated eye movements in the dark. Brain 1998; 121: 2189-200.
21. Hugdahl K, Brønnick 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.
22. Hugdahl K, Law I, Kyllingsbæk S, Brønnick K, Gade A, Paulson OB. Effects of attention on dichotic listening: an 15O-PET study. Hum Brain Mapp 2000; 10: 87-97.
23. Gerlach C, Law I, Gade A, Paulson OB. Perceptual differentiation and category effects in normal object recognition. Brain 1999; 122: 2159-70.