

Harriet Nyström, AT-läkare vid Karolinska sjukhuset, Stockholm

Patrizia Vannini; båda forskarstuderande vid geriatriska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus, Stockholm

Lars-Olof Wahlund, professor och överläkare vid Neurotec-institutionen och geriatriska kliniken, Huddinge Universitetssjukhus (lars-olof.wahlund@neurotec.ki.se)

Funktionell MRI av äldre kan ge en mer komplett bild av hjärnans funktioner

■ Funktionell MRI (functional magnetic resonance imaging, fMRI) är en metod som används för att kartlägga de neurala kretsar som är aktiva vid kognitiva, emotionella, sensoriska och motoriska uppgifter. Användningen av fMRI har ökat kraftigt sedan den introducerades för 10 år sedan. Den är lättillgänglig, riskfri samt kräver inga invasiva ingrepp, och därför är den mycket populär. Det behövs en magnetkamera och speciella program för bearbetning och analys av datamaterialet. Vanligtvis används magnetkameror med 1,5 tesla fältstyrka. Förutom den speciella bildserien vid aktiveringen görs en konventionell anatomisk magnetkameraundersökning.

Den signal som studeras uppstår då blodflödet till ett lokalt kortikalt eller subkortikalt område ökar till följd av neuronal aktivering. Blodflödet ökar genom att kärldiametern och flödes hastigheten ökar i tillförande arterioler och vävnaden tillförs mer syresatt blod. Det mesta av syret transporteras bundet till järn i de röda blodkropparna i form av oxigenat hemoglobin, oxi-Hb. Då det passerat kapillärbädden är det under normala förhållanden delvis deoxigenerat, deoxi-Hb. Hjärnan har normalt cirka 40 procent syrgasextraktion, vilken sker genom passiv diffusion. Vid behov av större syrgastillförsel kan denna ske via flödesökning. Proportionerligt ökar flödet mer än vad syrgasextraktionen tar upp av vävnaden. Vid lokal neuronal aktivering ändras balansen därför paradoxalt nog mellan oxi-Hb och deoxi-Hb, så att det förhållandevis blir en mindre andel deoxi-Hb och större andel oxi-Hb i blodet då det passerat kapillärbädden, och därmed ökar halten oxi-Hb i avförande ven.

Deoxi-Hb är paramagnetiskt, då det har fyra fria elektroner per hemoglobinmolekyl, vilket stör magnetfältet. Vid aktivering blir magnetfältet mer homogent, dvs det störs i mindre utsträckning, och därför ökar intensiteten i MR-signalen. Förändringen i relationen deoxi-Hb och oxi-Hb fungerar som ett endogent kontrastmedel. Tekniken kallas »blood oxygen level dependent«, BOLD-fMRI [1, 2]. Signalförändringen behöver vara i storleksordningen 1–5 procent för att vara signifikant, och den kommer 1–3 sekunder efter aktivering och upphör inom 10–20 sekunder. Vid analysen jämförs hjärnans basala aktivitet med den tidpunkt då uppgiften utfördes, och det är skillnaden som mäts. Denna kan studeras på individni-

Sammanfattat



Med funktionell MRI (functional magnetic resonance imaging, fMRI) kan man studera hjärnans arbete in vivo utan användning av kontrastmedel.

Metoden gör det möjligt att i detalj kartlägga de områden som aktiveras vid specifika kognitiva uppgifter.

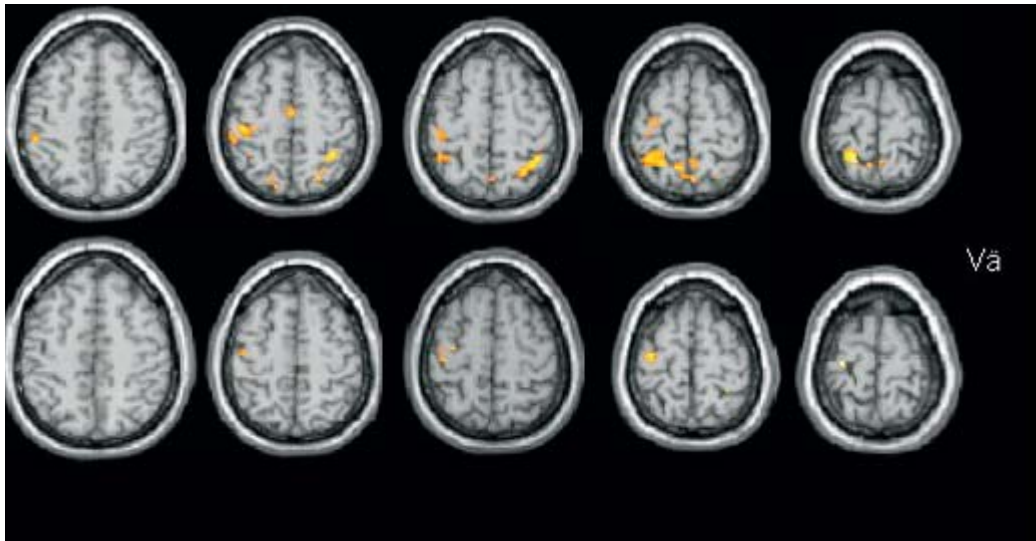
Genom att studera äldre bidrar vi till att komplettera bilden och för in nya aspekter av fysiologi och patologi. fMRI har även en potential att komma till klinisk användning vid tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom.

Tekniken har stimulerat forskning kring kopplingen mellan neuronal aktivitet och vaskulär respons. Den har därmed bidragit till ökad kunskap om grundläggande fysiologiska mekanismer av vikt vid åldrande och kärlsjukdom.

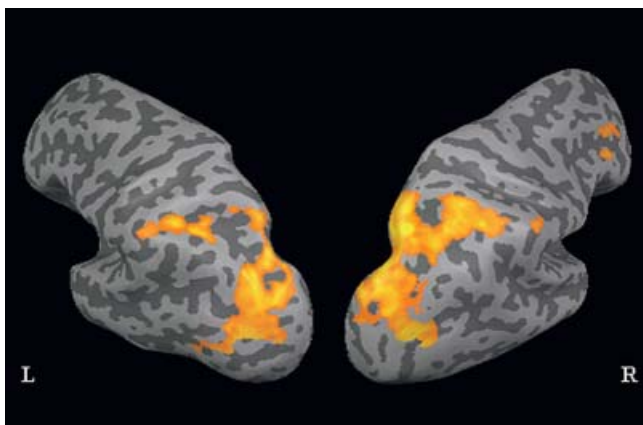
vå och även på grupp nivå, då flera personers resultat läggs samman. Man kan t ex jämföra friska och sjuka, kvinnor och män eller personer i olika åldrar.

Lokal flödesökning

Man har traditionellt förutsatt att den lokala ökningen av blodflödet vid aktivering har varit kopplad till att neuron i detta område har avfyrat energikrävande aktionspotentialer. Denna hypotes har ifrågasatts, och det har genom nya neurofysiologiska studier kommit fram att det område som aktiveras vid fMRI visar synaptisk aktivitet. Således är det snarare afferent aktivitet in till området och lokala kretsar som visas än – som det tidigare ansetts vara – efferent aktivitet i form av aktionspotentialer från stora pyramidceller [3]. Synapsme-



Figur 1. Motorisk aktivering med fingerrörelser. Övre raden visar aktiveringen hos en grupp unga personer och den nedre hos en grupp äldre.



FIGUR 2. Exempel på ett fMRI-experiment. Bilden visar en sk uppblåst hjärna, där sulci och gyri ligger i ett plan. De ytor som är färgade representerar de områden i hjärnan som aktiverats vid ett visuo-spatialt test hos en grupp unga personer.

kanismen är energikrävande och behöver både syrgas och glukos via blodet. Perfusionen regleras av lokala vasomotoriska kretsar, som känner av synapsaktivitet och ökar flödet till området. Denna reglering måste ske snabbt, och det är sannolikt kväveoxid, NO, som är den viktigaste signalen för flödesökning. Icke-invasiva metoder som fMRI har stimulerat till ny forskning om hjärnans neuronala kretsar, den neurovaskulära responsen, metabolismen, energiutbytet och interaktionen mellan nervcell och gliacell [4-8].

Begränsande faktorer

Tekniska begränsningar vid fMRI kan vara dålig temporal (tids-) och spatial (rumslig) upplösning. På individnivå har man dock ofta en god spatial upplösning. Svaret kan vara alltför ospecifikt för att man säkert ska kunna bestämma var aktivering sker [9]. Ett annat problem med fMRI är att hjärnan hela tiden är aktiverad i ett varierande grundmönster. Hjärnan vilar aldrig.

Nyligen gjordes en studie med en serie veckovisa fMRI-försök med samma personer som utförde samma visuella och motoriska uppgift [10]. Platsen för aktivering var klart reproducerbar, men graden av aktivitet var endast svagt reproducerbar. Eftersom fMRI-tekniken jämför specifik aktivitet med annan bakgrundsaktivitet i hjärnan, kallad brus, visar denna studie att bruset i hjärnan varierar mycket mellan olika tidpunkter. Bruset sorteras bort vid ett enstaka försök och den

signifikanta signalen mäts. Det är naturligtvis av intresse att bruset är så varierat och att man inte kan göra någon normalisering av grundaktiviteten i hjärnan. Denna varierar både över tid och mellan olika försökspersoner.

fMRI och äldre

På Medline hittar man med sökorden »brain mapping« och »MRI« nästan 3 000 artiklar, men söker man efter studier av personer med demens eller normalt åldrande får man mindre än 100 träffar. Det visar att forskningsfältet med fMRI på äldre är litet. De studier som gjorts visar att metoden kan fungera på äldre och att resultaten bidrar med ny kunskap om både normala och patologiska förhållanden vid aktivering hos äldre.

Ålderspåverkan på blodkärlen

Eftersom fMRI-signalen är beroende av blodflödet är kärlets egenskaper naturligtvis viktiga. Dessa förändras vid ökad ålder. Relativt nyligen har ett flertal studier gjorts för att mäta de åldersrelaterade förändringarna. Hur påverkas fMRI-signalen av ålder, demens och kärlsjukdom? Flera studier jämför olika åldersgrupper med hjälp av andra fysiologiska tekniker såsom PET (positron emission tomography) och SPECT (single photon emission computed tomography) [11, 12], där man visat sänkt blodflöde vid ökad ålder hos personer utan kognitiva problem. De områden som hade sänkt flöde var desamma som drabbas av atrofi vid Alzheimers sjukdom.

Vid en studie av motorisk aktivitet jämförde man det tidsintervall inom vilket fMRI-signalen uppstod i olika åldersgrupper 20-79 år [13]. Högre ålder gav en fördröjd signalökning vid aktivering. Aktiveringen hade samma styrka i svaret men en fördröjning med cirka 50 procent. I en annan studie med fMRI hos unga och äldre med respektive utan demens jämfördes aktiveringen vid både motorisk och visuell stimulering [14]. Man fann i denna studie kvantitativa skillnader i signalen hos olika åldersgrupper. Detta gällde synkortex, där det fanns en markant minskning av signalintensiteten hos den äldre gruppen oavsett demens. Däremot hade motorkortex en relativt välbevarad blodflödesrespons. Åldersförändringarna varierar i olika regioner av cortex, med bättre bevarad aktivitetsberoende blodförsörjning av primär sensorisk-motorisk bark.

I ytterligare en studie jämfördes fMRI-signalen avseende både tidsaspekt och signalintensitet i olika åldersgrupper [15]. Testet bestod av en enkel sensorisk-motorisk uppgift med aktivering av sensorisk och motorisk bark. I denna stu-

die hade yngre personer och 75 procent av de äldre personerna en signifikant aktivering i de förväntade områdena. Dock hade 25 procent av de äldre ingen signifikant mätbar aktivitet. Dessa utförde uppgiften och hade naturligtvis en neuronal aktivering, men signalintensiteten vid aktiveringen saknade den typiska ökningen. De äldre som hade aktivitet hade denna inom ett mindre område än de yngre personerna. Ovanstående studier visar att det går att utföra fMRI på äldre och dementa samt att studierna kan tillföra ny kunskap om den normala åldersutvecklingen och patologiska förändringar. De visar också att blodflödesresponsen är känslig för åldersförändringar och att man ibland inte får ökad signalintensitet vid studier av äldre och att denna grupp därför är svårare att studera.

Kärlens betydelse vid Alzheimers sjukdom

De cerebrala kärlen och regleringen av dess flöde och tryckförhållanden har omfattande beskrivits i en review-artikel som speciellt inriktar sig på mikrovaskulära förhållanden och dess koppling till demens och Alzheimers sjukdom [16]. Artikeln betonar att kärlsjukdom kan initiera de typiska Alzheimerförändringarna genom ett försämrat flöde, som i sin tur orsakar de neurodegenerativa förändringarna. Alzheimerpatienter har en generellt nedsatt cerebral blodcirkulation, speciellt i de områden som senare drabbas av atrofi. Den nedsatta cirkulationen kan iaktas innan de kognitiva störningarna uppträder. Det finns även en stark koppling mellan grad av nedsatt flöde och demens. Hypertoni och förlust av den cerebrala autoregleringen orsakar mikrovaskulär sjukdom med inlagringar och förtjockning av basalmembranet i kapillärer. Kärl- och cirkulationsfaktorer som orsak till demens och Alzheimers sjukdom har betonats mer under senare år. Generella mikrovaskulära kärlförändringar med cirkulära fibrohyalina inlagringar i arteriol förändrar sannolikt mikrovaskulaturens funktion.

Stroke och fMRI

Nyligen gjordes en studie med fMRI på patienter som haft en subkortikal infarkt. Man förväntade sig en påverkan på flödet vid aktivering i den drabbade hemisfären. Författarna kunde konstatera att infarktpatienterna i stället hade ett generellt nedsatt flöde vid aktivering symmetriskt i båda hemisfärerna i jämförelse med försökspersoner utan infarkt. Resultatet tolkas som att infarktpatienterna hade vaskulära förändringar som predisponerar för infarkt [17].

Acetylkolin och kväveoxid

Ett område som specifikt drabbas tidigt vid Alzheimers sjukdom är de kolinerga neuronerna i basala framhjärnan, nucleus basalis Meynert och mediala septum. Dessa stora kolinerga neuron projicerar till frontala och parietala kortex och amygdala. De är belägna i ett anatomiskt område kallat substantia innominata, beläget mellan hypotalamus och den främre, nedre delen av de basala ganglierna, strax nedan för främre kommissuren [18]. Dessa neuron går under tidigt vid Alzheimer, och enligt klassisk teori har dessa stora kolinerga neuron betydelse för minne och uppmärksamhet. Patienter med Alzheimer, får bättre kognitiv funktion med kolinesterashämmare, som förlänger den aktiva tiden för acetylkolin i synapsen. En modern hypotes är att de reglerar den snabba aktivitetsutlösta vasodilatation som är medierad via acetylkolin och med kväveoxid, NO, som co-transmittor. En sammanfattning av de kolinerga neuronens betydelse för kognition finns i referens 19.

Den cirkulatoriska regleringen är väl kontrollerad på mikrovaskulär nivå. Styrningen av blodflödet sker via vasomotoriken, som kan shunta blodet direkt mellan arteriole och

venule, eller via metaarteriole, där det finns prekapillära sfinktrar som kan öppna och stänga kapillärbädden efter behov.

Även på kapillärerna finns perivaskulära nerver som styr flödet. Dessa minsta nerver är särskilt känsliga och drabbas av åldersrelaterad atrofi, varvid styrningen av kärldiametern sannolikt går förlorad [20]. Denna mekanism är synnerligen relevant och viktig att beakta i relation till fMRI-tekniken, som just bygger på denna grundläggande fysiologiska princip. Den kan också ge en överbyggande förklaring till de fynd som gjorts vid fMRI vid hög ålder, kärlsjuka och Alzheimers sjukdom, ifråga om både utebliven signalförändring och långsammare svar vid aktivering.

Avbildning av minne

Välkända kognitiva nedsättningar hos äldre är försämring av minnet. Minnesforskningen har stor hjälp av funktionella bildtekniker [21]. Semantiskt minne är benämningen på minnet för kunskap av faktakaraktär och ordförråd. Det semantiska minnet är oftast väl bibehållet vid hög ålder. Minnet av händelser kring den egna personen, episodiskt minne, är mer känsligt för åldersförändringar. Man delar upp minnesfunktionen i inlagring av nya minnen (encoding) och framlockning av gamla minnen (retrieval). Vid Alzheimers sjukdom drabbas det episodiska minnet i första hand; patienterna får särskilt svårt att lagra nya minnen. De får först svårt att minnas nyligen inträffade händelser, medan de gamla finns kvar och kan plockas fram utan större svårigheter. Så småningom drabbas även de äldre minnena.

Mediala temporalloben med hippocampus innehåller strukturer viktiga för minnet. Vänster hippocampus har vid funktionella studier visats ha aktivitet då man minns händelser från livet som berör en själv personligen och höger hippocampus då man minns rumsliga förhållanden. I en studie av taxichaufförer i London hade dessa aktivitet i bakre delen av höger hippocampus då de navigerade och framgångsrikt hittade vägen i test som motsvarade Londons gatunät. De hade även morfologiska förändringar med mer grå substans i detta område, jämfört med försökspersonerna [22]. I en annan studie har man differentierat minnesfunktionerna i hippocampus avseende inlagring av nya minnen som visar aktivitet i främre delen av hippocampus och framlockning av äldre minnen som visar aktivitet i bakre delen av hippocampus [23]. När man ser nya ord och verbalt material är främre delen av vänster hippocampus aktiverad, och när detta material upprepas och blir välbekant får man aktivitet i bakre delen av hippocampus. Motsvarande resultat får man i höger hippocampus men då avseende bilder och föremål. Författarna sammanfattar att deras fynd stöder idén att förlust av främre hippocampus ger antegrad amnes.

Episodiskt minne innefattar även att man minns omständigheter kring inläringen, såsom plats, närvarande personer och tidsföljd. Hippocampus är specifikt aktiverad vid denna framlockning av sådana minnen. Då man mer diffust känner igen ett föremål, men inte minns i vilket sammanhang man sett det, är hippocampus inte aktiverad. Igenkänning sker således utan hippocampus [24].

Sammanfattning och framtida möjligheter

fMRI är en metod med vars hjälp man kan studera enskilda kognitiva funktioner på en alltmer detaljerad nivå. Man gör testen mer specifika. Genom att även använda andra neurofysiologiska tekniker och avbildningstekniker kan ny kunskap sammanställas. Vi lär oss mer om hur hjärnan fungerar. Genom att studera äldre bidrar vi till att komplettera bilden

ANNONS

ANNONS

och kan föra in nya aspekter av fysiologi och patologi. fMRI har även en potential att komma till klinisk användning vid tidig diagnostik av Alzheimers sjukdom [25]. Dessutom finns goda möjligheter till att förstå hur hjärnan plastiskt anpassar sig vid olika neurodegenerativa tillstånd. Tekniken har fördelen att den är känsligare än övriga avbildningsmetoder och visar nedsatt aktivering innan man kan se morfologiska förändringar av mediala temporalloben. Dock måste man reservera sig för att det finns ett generellt nedsatt cerebralt flöde och vaskulär respons som försvårar bedömningen av aktiviteten i olika hjärnområden, t ex hippocampus. Det behövs fler studier för att utvärdera metodens möjligheter och begränsningar.

*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

Referenser

- Ogawa S, Tank DW, Menon R, Ellerman JM, Kim SG, Merkle H, et al. Intrinsic signal changes accompanying sensory stimulation: Functional brain mapping with magnetic resonance imaging. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89:5951-5.
- Kwong KK, Belliveau JW, Chesler DA, Goldberg IE, Weisskoff RM, Poncelet BP. Dynamic magnetic resonance imaging of human brain activity during primary sensory stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992;89(12):5675-9.
- Logothetis NK, Pauls J, Augath M, Trinath T, Oeltermann A. Neurophysiological investigation of the basis of the fMRI signal. *Nature* 2001;412:150-7.
- Heeger DJ, Ress D. What does fMRI tell us about neuronal activity. *Nature Reviews Neuroscience* 2002;3:142-51.
- Raichle ME. BOLD insights. *Nature* 2001;412:128-30.
- Arthurs OJ, Boniface S. How well do we understand the neural origins of the fMRI BOLD signal. *Trends Neurosci* 2002;25(1):27-31.
- Menon RS, Kim SG. Spatial and temporal limits in cognitive neuroimaging with fMRI. *Trends in Cognitive Sciences* 1999;3(6):207-16.
- Waldvogel D, van Gelderen P, Immisch I, Pfeiffer C, Hallet M. The variability of serial fMRI data: Correlation between a visual and a motor task. *Neuroreport* 2000;11(17):3843-7.
- Scholtz SK, O'Leary DS, Boles Ponto LL, Watkins GL, Hichwa RD, Andreasen NC. Age-related changes in regional cerebral blood flow among young to mid-life adults. *Neuroreport* 1999;10(12):2493-6.
- Taoka T, Iwasaki S, Uchida H, Fukusumi A, Nakagawa H, Takayama K et al. Age correlation of the time lag in signal change on EPI-fMRI. *J Comput Assist Tomogr* 1998;22(4):514-7.
- Buckner RL, Snyder AZ, Sanders AL, Raichle ME, Morris JC. Functional brain imaging of young, nondemented, and demented older adults. *J Cogn Neurosci* 2000;12:Suppl 2:24-34.
- Désposito M, Zarahn E, Aguirre GK, Rypma B. The effect of normal aging on the coupling of neural activity to the bold hemodynamic response. *Neuroimage* 1999;10:6-14.
- Farkas E, Luiten PGM. Cerebral microvascular pathology in aging and Alzheimer's disease. *Prog Neurobiol* 2001;64:575-611.
- Pineiro R, Pendlebury S, Johansen-Berg H, Matthews PM. Altered hemodynamic responses in patients after subcortical stroke measured by functional MRI. *Stroke* 2002;33:103-9.
- Everitt BJ, Robbins TW. Central cholinergic systems and cognition. *Annu Rev Psychol* 1997;48:649-84.
- Bleys RLAW, Cowen T. Innervation of cerebral blood vessels: Morphology, plasticity, age-related, and Alzheimer's disease-related neurodegeneration. *Microsc Res and Techn* 2001;53:106-18.
- Langley LK, Madden DJ. Functional neuroimaging of memory: Implications for cognitive aging. *Microsc Res and Techn* 2000;51:75-84.
- Maguire EA. Neuroimaging, memory and the human hippocampus. *Rev Neurol (Paris)* 2001;157(8-9):791-4.
- Strange BA, Fletcher PC, Henson RN, Friston KJ, Dolan RJ. Segregating the functions of human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999;96:4034-9.
- Rombouts SA, Barkhof F, Veltman DJ, Machielsen WC, Witter MP, Bierlaagh MA, et al. Functional MR Imaging in Alzheimer's disease during memory encoding. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1869-75.

I Läkartidningens elektroniska arkiv
<http://ltarkiv.lakartidningen.se>
 är artikeln kompletterad med fullständig referenslista.



= artikeln är referentgranskad

SUMMARY

Functional Magnetic Resonance Imaging, fMRI, is a method for the study of neuronal circuits underlying cognitive, sensory, emotional and motor activities in the living human brain. An important question is whether elderly persons and patients with cognitive deficits differ from others as regards neuronal activation. Not many studies have been published but some of them have shown surprising results. This new research has shown some very interesting new facts about the vascular response and the regulation of the microvasculature in the brain. Most fMRI studies have been performed on healthy young males, but in our opinion this method could reveal new findings to complete the picture of human cognition if studies were to be performed involving elderly people and patients with dementia.

Harriet Nyström, Patrizia Vannini, Lars-Olof Wahlund
Läkartidningen 2003; 100: 4278-82

Correspondence: Lars-Olof Wahlund, Neurotec, Dept of Geriatric Medicine, Huddinge Universitetssjukhus, SE-141 86 Huddinge, Sweden (Lars-Olof.Wahlund@neurotec.ki.se)