



LUND UNIVERSITY

PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 3. Magnetisk resonans och schizofreni

Persson, Bertil R

Published in:
Acta Scientiarum Lundensia

2022

Document Version:
Förlagets slutgiltiga version

[Link to publication](#)

Citation for published version (APA):

Persson, B. R. (2022). PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING: Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 3. Magnetisk resonans och schizofreni. I B. RR. Persson (Red.), *Acta Scientiarum Lundensia* (Vol. 2022, s. 0-61). (Acta Scientiarum Lundensia). Medical Radiation Physics, Lund University.

Total number of authors:
1

Creative Commons License:
Ospecificerad

General rights

Unless other specific re-use rights are stated the following general rights apply:

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal

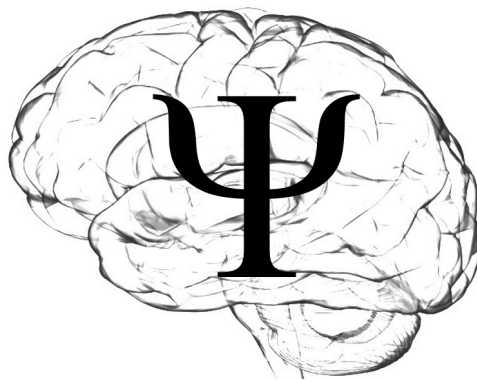
Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

LUND UNIVERSITY

PO Box 117
221 00 Lund
+46 46-222 00 00



Volym ASL 2022-003

PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING

Hjärnavbildning vid Schizofreni

Referera som:

Persson B.R.R. (2022). PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING
Hjärnavbildning vid Schizofreni.
Del III Magnetisk Resonans och Schizofreni (MR)
Acta Scientiarum Lundensia ISSN1651-5013,
Vol. 2022-003. Sid. 1-61

Del III: Magnetisk Resonans och Schizofreni

Innehållsförteckning

Del III	Magnetisk Resonans och Schizofreni	1 - 60
3.1	Introduktion till MRI	3
3.2	Strukturell abbildning sMRI vid Schizofreni	3 -6
3.3	Cerebrospinalflödet och MR-CSF vid Schizofreni	7-12
	3.3.1 Introduktion till CSF och MR-CSF vid Schizofreni	
	3.3.2 Sammanfattning av sMRI, MR- CSF och Schizofreni	
	3.3.3 Konklusion av sMRI, CSF-MR och Schizofreni	
3.4	Funktionell MR (fMRI) vid Schizofreni	13-24
	3.4.1 Inledning till fMRI	
	3.4.2 Sammanfattning av fMRI vid Schizofreni	
	3.4.3 Konklusion fMRI och Schizofreni	
3.5	Diffusion Tensor imaging (DTI) och Schizofreni	25-31
	3.5.1 Inledning till Diffusion Tensor imaging (DTI)	
	3.5.2. Sammanfattning DTI och Schizofreni	
	3.5.3. Konklusion DTI och Schizofreni	
3.6	Magnetiseringsöverföring imaging (MTI) vid Schizofreni	33-36
	3.6.1 Inledning till MTI	
	3.6.2 Sammanfattning av MTI och Schizofreni	
	3.6.3 Slutsatser av MTI och Schizofreni	
3.7	¹ H-MR spektroskopi och Schizofreni	37-48
	3.7.1 Hjärnans ¹ H-NMR spektrum	
	3.7.2 N-acetylaspartat "NAA"	
	3.7.3 Glutamat "GLU"	
	3.7.4 "GABA" Gamma-Amino-Smör-Syra	
	3.7.5 "GLN" Glutamin,	
	3.7.6 Kolin "Cho"	
3.8	Kombinerade metoder och Schizofreni	49-59
	3.8.1 Nukleära metoder och MR	
	3.8.2 Kombinationer med sMRI och fMRI	
	3.8.3 Kombinationer med DTI	
	3.8.4 Kombinationer med MRS	
	3.8.5 Kombinationer med MR och Genetik studier	

Del 3. Magnetisk Resonans och Schizofreni

3.1 Introduktion till MRI

En utförlig beskrivning av grunderna för medicinsk användning av magnetisk spinn resonans(MR) avbildning kan inhämtas från min tidigare bok (Persson, 1982):

”Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans”

Boken kan läsas inskannad på följande länk:

<http://www2.msf.lu.se/b-persson/4-KrnspinnresonansNMR,MRI,fNMR-fcNMR.html>

3.2 Strukturell avbildning sMRI

3.2.1 Strukturell avbildning sMRI vid Schizofreni

Woods och medarbetare visade redan år 1996 med sMRI undersökningar indikationer på att tjockleken av de frontala loberna återspeglar en patologisk process vid Schizofreni. Patienter med Schizofreni uppvisade signifikant minskning hos de frontala loberna vilket antogs återspegla en patologisk process vid Schizofreni som påverkar hjärntillväxten under olika tidsperioder (Woods et al., 1996).

Andra MR-studier indikerar att patienter med Schizofreni visar statistiskt signifikant större ventriklar och en reducerad tjocklek av corpus callosum jämfört med friska kontroller (Rossi et al., 1988, Saijo et al., 2001).

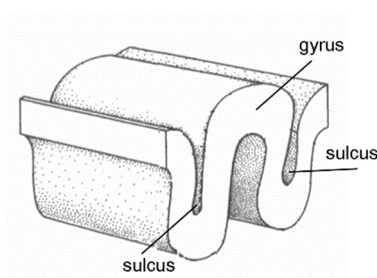
Wright och medarbetare presenterade år 2002 preliminära sMRI-resultat som indikerar att genetiska effekter påverkar strukturen hos den mänskliga hjärnan regionalt och framförallt symmetriskt i paralimbiska strukturer och laterala temporala cortex. Den laterala ventrikulär volymen visar emellertid ingen påverkan från genetiska faktorer. Däremot finns indikationer på att miljöfaktorer påverkar den laterala ventrikulär volymen (Wright et al., 2002).

Bedömning av regionala hjärnvolymer i initialskedet av Schizofreni tycks emellertid inte ha något samband med sjukdomens vidare utveckling (Milev et al., 2003).

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

Van Erp och medarbetare visade år 2018 att patienter med Schizofreni har signifikant mindre utbredd och tunnare cortex i både frontal- och temporallobes regioner jämfört med friska frivilliga individer. Hos patienter som fick antipsykotiska läkemedel var skillnaderna två till tre gånger större jämfört med icke-medicinerade individer (van Erp et al., 2018).

O'Daly och medarbetare visade år 2007 att Schizofrenipatienter med ihållande hallucinationer hade minskningar av *grå hjärnvävnads Gyri* (se figur 3-1) som korrelerade med graden av hörselhallucinationer. Dessa resultat indikerar att det finns strukturella förändringar i hjärnbarken hos patienter med Schizofreni som upplever hörselhallucinationer (O'Daly et al., 2007).



Figur 3-1

Åsarna på den veckade hjärnbarken kallas *Gyri* (singularis *Gyrus*) och fördjupningarna *Sulci* (sing. *Sulcus*)
(*Wikipedia*. <https://en.wikipedia.org/wiki/Gyrus>).

Ytmorfologins *sulco-gyrala* mönster (se figur 3-1) i orbitofrontala cortex (OFC) hos patienter med Schizofreni tycks återspegla avvikelser i den neuronala utvecklingen vid Schizofreni som kan relateras till sårbarhet för psykos.

Nakamura presenterade år 2019 en Japansk multicenter MRI-studie som undersökte sulkogyrala mönster i orbitofrontal cortex och fördelningen av antalet mellanliggande och posterior orbitala sulci i 125 individer med psykosrisk och 110 friska kontroller. De patienter som utvecklade psykos hade ett signifikant lägre antal mellanliggande och posterior orbitala sulci jämfört med kontrollerna (Nakamura et al., 2019).

Nenadic presenterade år 2020 en översikt av aktuella resultat om störningar av neuronala nätverk på en strukturell nivå med sMRI och funktionell nivå med fMRI, vilken resulterade i följande förslag på undersökningar av dysfunktionella neuronala nätverk vid Schizofreni (Nenadić, 2020):.

- *MR-morfometri med sMRI möjliggör en alltmer differentierad analys av tidiga hjärnstrukturella förändringar (t.ex. gyrifiering).*
- *Longitudinella studier visar volym minskningar, särskilt i prefrontala och övre temporala cortex områdena, ibland även före sjukdomsdebut, men ökar sedan under de första åren av Schizofreni.*
- *Kognitiv träning förbättrar aktiveringen av kognitiva uppgifter.*
- *Hjärnans strukturella mönster kan förutsäga svar på terapier.*

Tonini och medarbetare presenterade år 2021 en systematisk granskning av 84 MR-studier som förknippades med Schizofreni. De studerade dels grå substans med sMRI, dels hjärnaktivering och anslutningar med fMRI. Resultaten visade oftast morfologiska och funktionella förändringar i standard- och frontoparietal nätverken i frontala och temporala cortex. På grund av metodologiska skillnader mellan studier i konceptualisering och bestämning av schizotyp kunde de emellertid inte identifiera konsekventa mönster av morfologisk eller funktionella hjärnavvikelser associerade med Schizofreni. Ansträngningar mot större metodologisk överensstämmelse i framtida MRI-neuroimaging forskning av Schizofreni behövs för att förbättra dess identifiering (Tonini et al., 2021).

Konklusion av sMRI vid Schizofreni

Förändrad gyrifiering verkar vara en signifikant robust markör för störningar i den tidiga neuronala utvecklingen vid Schizofreni. Ökningar av gyrifiering observerades i bilaterala *insula*, temporala polen och vänster orbitofrontal cortex.

Även tjockleken av de frontala loberna återspeglar en patologisk process vid Schizofreni med minskad kortikal tjocklek i prefrontala cortex, precuneus och occipital cortex.

3.2.2 Referenser

- MILEV, P., HO, B. C., ARNDT, S., NOPOULOS, P. & ANDREASEN, N. C. 2003. Initial magnetic resonance imaging volumetric brain measurements and outcome in schizophrenia: A prospective longitudinal study with 5-year follow-up. *Biological Psychiatry*, 54, 608-615.
- NAKAMURA, M., TAKAHASHI, T., TAKAYANAGI, Y., SASABAYASHI, D., KATAGIRI, N., SAKUMA, A., OBARA, C., KOIKE, S., YAMASUE, H., FURUICHI, A., KIDO, M., NISHIKAWA, Y., NOGUCHI, K., MATSUMOTO, K., MIZUNO, M., KASAI, K. & SUZUKI, M. 2019. Surface morphology of the orbitofrontal cortex in

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

- individuals at risk of psychosis: a multicenter study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269, 397-406.
- NENADIĆ, I. 2020. Bildgebung bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 91, 18-25.
- O'DALY, O. G., FRANGOU, S., CHITNIS, X. & SHERGILL, S. S. 2007. Brain structural changes in schizophrenia patients with persistent hallucinations. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 156, 15-21.
- PERSSON, B. 1982. *Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans - NMR (in Swedish)*, Lund, Sweden, Studentlitteratur.
- ROSSI, A., STRATTA, P., GALLUCCI, M., PASSARIELLO, R. & CASACCHIA, M. 1988. Brain morphology in schizophrenia by magnetic-resonance imaging (MRI). *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 77, 741-745.
- SAIJO, T., ABE, T., SOMEYA, Y., SASSA, T., SUDO, Y., SUHARA, T., SHUNO, T., ASAI, K. & OKUBO, Y. 2001. Ten year progressive ventricular enlargement in schizophrenia: An MRI morphometrical study. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, 55, 41-47.
- TONINI, E., QUIDÉ, Y., KAUR, M., WHITFORD, T. J. & GREEN, M. J. 2021. Structural and functional neural correlates of schizotypy: A systematic review. *Psychological bulletin*, 147, 828-866.
- VAN ERP, T. G. M., WALTON, E., HIBAR, D. P., SCHMAAL, L., JIANG, W., GLAHN, D. C., PEARLSON, G. D., YAO, N., FUKUNAGA, M., HASHIMOTO, R., OKADA, N., YAMAMORI, H., BUSTILLO, J. R., CLARK, V. P., AGARTZ, I., MUELLER, B. A., CAHN, W., DE ZWARTE, S. M. C., POL, H. E. H., KAHN, R. S., OPHOFF, R. A., VAN HAREN, N. E. M., ANDREASSEN, O. A., DALE, A. M., NHAT TRUNG, D., GURHOLT, T. P., HARTBERG, C. B., HAUKVIK, U. K., JORGENSEN, K. N., LAGERBERG, T. V., MELLE, I., WESTLYE, L. T., GRUBER, O., KRAEMER, B., RICHTER, A., ZILLES, D., CALHOUN, V. D., CRESPO-FACORRO, B., ROIZ-SANTIANEZ, R., TORDESILLAS-GUTIERREZ, D., LOUGHLAND, C., CARR, V. J., CATTS, S., CROPLEY, V. L., FULLERTON, J. M., GREEN, M. J., HENSKENS, F. A., JABLENSKY, A., LENROOT, R. K., MOWRY, B. J., MICHIE, P. T., PANTELIS, C., QUIDE, Y., SCHALL, U., SCOTT, R. J., CAIRNS, M. J., SEAL, M., TOONEY, P. A., RASSER, P. E., COOPER, G., WEICKERT, C. S., WEICKERT, T. W., MORRIS, D. W., HONG, E., KOCHUNOV, P., BEARD, L. M., GUR, R. E., GUR, R. C., SATTERTHWAITE, T. D., WOLF, D. H., BELGER, A., BROWN, G. G., FORD, J. M., MACCIARDI, F., MATHALON, D. H., O'LEARY, D. S., POTKIN, S. G., PREDA, A., VOYVODIC, J., LIM, K. O., MCEWEN, S., YANG, F., TAN, Y., TAN, S., WANG, Z., FAN, F., CHEN, J., XIANG, H., TANG, S., GUO, H., WAN, P., WEI, D., BOCKHOLT, H. J., EHRLICH, S., WOLTHUSEN, R. P. F., KING, M. D., SHOEMAKER, J. M., SPONHEIM, S. R., DE HAAN, L., KOENDERS, L. 2018. Cortical Brain Abnormalities in 4474 Individuals With Schizophrenia and 5098 Control Subjects via the Enhancing Neuro Imaging Genetics Through Meta Analysis (ENIGMA) Consortium. *Biological Psychiatry*, 84, 644-654.
- WOODS, B. T., YURGELUNTODD, D., GOLDSTEIN, J. M., SEIDMAN, L. J. & TSUANG, M. T. 1996. MRI brain abnormalities in chronic schizophrenia: One process or more? *Biological Psychiatry*, 40, 585-596.
- WRIGHT, I. C., SHAM, P., MURRAY, R. M., WEINBERGER, D. R. & BULLMORE, E. T. 2002. Genetic contributions to regional variability in human brain structure: Methods and preliminary results. *Neuroimage*, 17, 256-271.

3.3 Cerebrospinalflödet och MR-CSF vid Schizofreni

3.3.1 Introduktion till CSF och MR-CSF vid Schizofreni

Cerebrospinalvätskan (eng. Cerebro-Spinal-Fluid”CSF”) finns i och runt hjärnan och spelar en roll som fysiologisk komponent i sjukdomsprocesser, i såväl neurologiska som mentala funktioner. Progressiv hjärn-atrofi och ventrikulär förstoring är bland de viktigaste biologiska markörerna vid kronisk psykos och hos patienter med Schizofreni (Chua and McKenna, 1995, Lawrie and Abukmeil, 1998, Puri, 2010, Haukvik et al., 2013, Sun et al., 2022).

Ursprunget till dessa volymetriska förändringar hos Schizofreni-patienter är ännu inte känt, även om en ökning av CSF-volymen ofta är direkt relaterad till en minskning av hjärnvävnad (Symonds et al., 1999). Däremot kan en minskning i CSF-absorptionen eller CSF-flödet, ha samband med ventrikulär förstoring eller atrofi i hjärnstrukturer runt ventrikeln (Hladky and Barrand, 2014).

Oxenstierna och medarbetare vid Karolinska institutet i Stockholm undersökte på 1980 talet förändringar i CSF-flödet hos 30 patienter med schizofren psykos genom att använda isotop-cisternografi med 18,5 MBq ¹¹¹In-DTPA (Oxenstierna et al., 1984, Bergstrand et al., 1986). Hos 10 patienter observerades försämrad CSF-cirkulation varav 4 hade ihållande intraventrikulär radioaktivitet och partiellt ockluderade CSF områden. De andra 6 visade tecken på förlängd CSF-reabsorption och partiellt ockluderade CSF-områden. En CT-undersökning avslöjade hos 10 patienter lokal atrofi i den främre delen av bakre frontala cortex hos 6 patienter och interhemisfärisk fissur i 4 andra. Den interhemisfäriska fissuren, är den djupa skåran i mittlinjen som separerar båda hjärnhalvorna och innehåller CSF.

Dessa CSF cirkulations störningar hos patienter med Schizofreni är inte associerade med ålder, historia av psykos, alkoholmissbruk eller drogmissbruk, eller med familje historia av psykos. Det är emellertid svårt att tolka studiens resultat eftersom kontrollgrupp saknades på grund av strålningsrisken med den radioaktiva isotopen ¹¹¹In.

Samma forskargrupp upprepade emellertid studien med ^{99m}Tc som ger lägre stråldos. Denna andra studie omfattade då 39 Schizofreni-patienter och 42 friska frivilliga kontroller. Resultaten visade att sju patienter med Schizofreni hade långsamt eller försvagat CSF-flöde, medan friska frivilliga inte visade några abnormiteter alls. Ingen korrelation observerades mellan nedsatt CSF-cirkulation

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

och eventuella kliniska eller bio-kemiska parametrar hos dessa patienter (Oxenstierna et al., 1996).

Kartalci och medarbetares rapporterade år 2021 resultat från en undersökning av CSF-flödesdynamik hos patienter med Schizofreni med hjälp av faskontrast Cine MRI vilka stöder fynden i de ovan nämnda radionuklid studierna. Men om störningar i CSF-flöde är orsaken eller resultatet av ventrikulär förstoring och hjärn-atrofi hos patienter med Schizofreni går inte att avgöra med dessa studier (Oxenstierna et al., 1996, Kartalci et al., 2021).

Alla patienter i Kartalci och medarbetares MR-studie använde minst ett antipsykotiskt läkemedel, vilket skulle kunna påverka det autonoma nervsystemets funktion på grund av deras antikolinergiska effekter. Det är därför möjligt att resultaten med avvikande CSF-flöden hos schizofrena patienter i ovanstående studier påverkas av antipsykotiska läkemedel (Oxenstierna et al., 1996, Kartalci et al., 2021).

Akveduktområdet där Kartalci och medarbetares mätte CSF-flödet är en tunn kanal i hjärnan som förbinder den tredje och fjärde ventrikeln (Sakka et al., 2011).

CSF-flödes störningar som kan vara relaterade till ökad lateral ventrikulär volym och hjärnatrofi, har observerats i många studier av Schizofreni-patienter. Många studier har visat att patienter med Schizofreni uppvisar dilatation och diffus atrofi i den tredje ventrikeln, vilket inträffar progressivt, med början från talamus-regionen och sprider sig sedan till andra områden (Quarantelli et al., 2014, Jiang et al., 2018).

CSF-flödesändringar med låg hastighet och låg volym kan inte orsaka plötsliga tecken på hydrocephalus, men kan med tiden resultera i atrofiska förändringar i hjärnan. Ett annat fynd av Kartalci och medarbetares MR-studie var att akveduktområdet hos manliga patienter var betydligt bredare än hos kvinnliga patienter. Även om orsaken till denna utvidgning inte är känd, kan den vara relaterad till den tidigare debuten och sämre prognosen av sjukdomen hos män (Abel et al., 2010). Patienternas ålder var inte associerad med någon av CSF-flödesparametrarna. Däremot verkade akvedukt-området att vara bredare hos patienter med en tidigare ålder för sjukdomsdebut.

Dynamiken i CSF-flödet antas vara primärt reglerat av det autonoma nervsystemet och hjärtfrekvensen. Dessutom verkar medelhastigheten av CSF flödet vara betydligt lägre hos patienter med en historia i av våldsamt beteende eller fler sjukhusvistelser (Bale' dent, 2019, Irani, 2009, Tumani et al., 2018).

3.3.2 Sammanfattning av sMRI, MR- CSF och Schizofreni

Berger och medarbetare visade år 2017 att volymetriska förändringar i hjärnan är progressivare hos patienter med Schizofreni. Ventrikulär förstoring är också uppenbar hos patienter med etablerad Schizofreni, men är inte ett inslag i de tidigaste stadierna av sjukdom (Berger et al., 2017).

Bengtsson och medarbetare rapporterade år 2020 studier av förhållandet mellan hjärtfrekvens variabilitet och funktionell och strukturell anslutning i hjärnan med hjälp av autonomiska modulerings nätverk hos patienter med Schizofreni (Bengtsson et al., 2020).

Kartalci och medarbetares 2021 års studie visar att avvikande CSF-flöde hos patienter med Schizofreni ökar med sjukdomens svårighetsgrad och varaktighet och leder till ett sämre kliniskt förlopp. Deras studie bör dock tolkas med vissa begränsningar:

- För det första var antalet patienter av olika anledningar begränsat varför mer tillförlitliga fynd borde erhållas med en större antal individer.
- För det andra skulle resultaten ha varit lättare att tolka om alla patienter hade varit fria från andra sjukdomar och läkemedels användning. Långsiktig användning av neuroleptika har rapporterats orsaka vissa strukturella förändringar i hjärnan hos patienter med Schizofreni (Huhtaniska et al., 2017).
- Slutligen, förhållandet mellan CSF-flöde och hjärnvolym förändringar kan ha varit tydligare om en volymetrisk utvärdering av CSF-flödet hade genomförts.

De viktigaste resultaten av Kartalci och medarbetares 2021 års studie kan dock sammanfattas som följer (Kartalci et al., 2021):

1. *Hos patienter med Schizofreni visar CSF flödet genom akvedukt kanalen från den tredje ventrikeln till den fjärde ventrikeln*
 - en lägre topphastighet,
 - en lägre netto framåtvolum och
 - ett lägre medelvärde*av flödet över det studerade området.*
2. *Akveduktområdet för manliga schizofrena patienter var signifikant större än kvinnliga patienters.*

3. *Medelhastigheten hos Schizofreni-patienter med en historia av våldsamt beteende var betydligt lägre än hos de som inte hade någon sådan historia.*
4. *Ingen av CSF-flödesparametrarna var associerade med patientens ålder. Akveduktområdet tenderade dock att vara större hos de med en tidigare ålder när sjukdomen debuterade.*
5. *I takt med ökat antal sjukhusinläggningar ökade CSF-medelhastigheten och flödet över det studerade området minskade signifikant*

Sammantaget tyder dessa resultat på abnormiteter av CSF-flödet i akvedukten hos Schizofreni patienter jämfört med normala försökspersoner (Kartalci et al., 2021)..

Tillsammans med de volymförändringar som tidigare visats i olika områden av hjärnan hos patienter med Schizofreni kan dessa resultat bidra till ökad förståelse av patofysiologin hos Schizofreni.

Utvärdering av CSF flödesdynamik i akvedukten tillsammans med volymetriska sMRI undersökningar av hjärnan skulle ytterligare kunna förstärka kunskapen kring patofysiologin både i samband med diagnostik och behandlingsuppföljning av patienter med Schizofreni.

Även orsaks-samband kan studeras med förhållandet mellan hjärtfrekvensvariabilitet och funktionella och strukturella variationer i hjärnan.

3.3.3 Konklusion av sMRI, CSF-MR och Schizofreni

Hjärnavbildningsstudier med sMRI utförda på schizofrena patienter tenderar att fokusera på förändringar i anatomi och volym av olika hjärnområden. Dessutom verkar förändrad gyrifiering i insula, och orbitofrontala cortex vara en god markör för störningar i den tidiga neuronala utvecklingen vid Schizofreni.

Utvärdering av CSF flödesdynamik i akvedukten tillsammans med sMRI undersökningar av hjärnan och hjärtfrekvensvariabilitet skulle kunna förstärka kunskapen kring patofysiologin både i samband med diagnostik och behandling av patienter med Schizofreni.

3.3.4 Referenser

- ABEL, K. M., DRAKE, R. & GOLDSTEIN, J. M. 2010. Sex differences in schizophrenia. *International Review of Psychiatry*, 22, 417-428.
- BALE'DENT, O. 2019. Power and limit of MRI to investigate blood and cerebro spinal fluid dynamics in the cranio spinal system. *Computer Methods in Biomechanics and Biomedical Engineering*, 22, 117-118.
- BENGTSSON, J., BODEN, R., OLSSON, E. M. G., MARTENSSON, J., GINGNELL, M. & PERSSON, J. 2020. Autonomic modulation networks in schizophrenia: The relationship between heart rate variability and functional and structural connectivity in the brain. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 300.
- BERGER, G. E., BARTHOLOMEUSZ, C. F., WOOD, S. J., ANG, A., PHILLIPS, L. J., PROFFITT, T., BREWER, W. J., SMITH, D. J., NELSON, B., LIN, A., BORGHARDT, S., VELAKOULIS, D., YUNG, A. R., MCGORRY, P. D. & PANTELIS, C. 2017. Ventricular volumes across stages of schizophrenia and other psychoses. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 51, 1041-1051.
- BERGSTRAND, G., OXENSTIERNA, G., FLYCKT, L., SEDVALL, G. & LARSSON, S. A. 1986. Radionuclide cisternography and computed tomography in 30 healthy volunteers. *Neuroradiology*, 28, 154-160-160.
- CHUA, S. E. & MCKENNA, P. J. 1995. Schizophrenia - A brain disease? A critical review of structural and functional cerebral abnormality in the disorder. *British Journal of Psychiatry*, 166, 563-582-582.
- HAUKVIK, U. K., HARTBERG, C. B. & AGARTZ, I. 2013. Schizophrenia - what does structural MRI show? / Schizofreni - hva viser strukturell MR?
- HLADKY, S. B. & BARRAND, M. A. 2014. Mechanisms of fluid movement into, through and out of the brain: evaluation of the evidence. *Fluids and Barriers of the CNS*, 11.
- HUHTANISKA, S., JÄÄSKELÄINEN, E., HIRVONEN, N., REMES, J., MURRAY, G. K., VEIJOLA, J., ISOHANNI, M. & MIETTUNEN, J. 2017. Long-term antipsychotic use and brain changes in schizophrenia—A systematic review and meta-analysis. *Human Psychopharmacology: Clinical and Experimental*, 32.
- IRANI, D. N. 2009. *Cerebrospinal fluid in clinical practice*, Saunders/Elsevier.
- JIANG, Y., LUO, C., LI, X., DUAN, M., HE, H., CHEN, X., YANG, H., GONG, J., CHANG, X., WOELFER, M., BISWAL, B. B. & YAO, D. 2018. Progressive Reduction in Gray Matter in Patients with Schizophrenia Assessed with MR Imaging by Using Causal Network Analysis. *Radiology*, 287, 633-642.
- KARTALCI, Ş., ERBAY, M. F., KAHRAMAN, A., ÇANDIR, F. & ERBAY, L. G. 2021. Evaluation of CSF flow dynamics in patients with schizophrenia using phase-contrast cine MRI. *Psychiatry Research*, 304.
- LAWRIE, S. M. & ABUKMEIL, S. S. 1998. Brain abnormality in schizophrenia: A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *The British Journal of Psychiatry*, 172, 110-120.
- OXENSTIERNA, G., BERGSTRAND, G., BJERKENSTEDT, L., SEDVALL, G. & WIK, G. 1984. Evidence of disturbed CSF circulation and brain atrophy in cases of schizophrenic psychosis. *British Journal of Psychiatry*, 144, 654-661-661.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

- OXENSTIERNA, G., BERGSTRAND, G., EDMAN, G., FLYCKT, L., NYBACK, H. & SEDVALL, G. 1996. Increased frequency of aberrant CSF circulation in schizophrenic patients compared to healthy volunteers. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*, 11, 16-20.
- PURI, B. K. 2010. Progressive structural brain changes in schizophrenia. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10, 33.
- QUARANTELLI, M., PALLADINO, O., PRINSTER, A., SCHIAVONE, V., CAROTENUTO, B., BRUNETTI, A., MARSILI, A., CASIELLO, M., MUSCETTOLA, G., SALVATORE, M. & DE BARTOLOMEIS, A. 2014. Patients with poor response to antipsychotics have a more severe pattern of frontal atrophy: a voxel-based morphometry study of treatment resistance in schizophrenia. *BioMed research international*, 2014, 325052.
- SAKKA, L., COLL, G. & CHAZAL, J. 2011. Anatomy and physiology of cerebrospinal fluid. *European annals of otorhinolaryngology, head and neck diseases*, 128, 309-316.
- SUN, Y., ZHANG, Z., KAKKOS, I., MATSOPOULOS, G. K., YUAN, J., SUCKLING, J., XU, L., CAO, S., CHEN, W., HU, X., LI, T., SIM, K. & QI, P. 2022. Inferring the Individual Psychopathologic Deficits With Structural Connectivity in a Longitudinal Cohort of Schizophrenia. *IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, Biomedical and Health Informatics, IEEE Journal of, IEEE J. Biomed. Health Inform.*, 26, 2536-2546.
- SYMONDS, L. L., ARCHIBALD, S. L., GRANT, I., ZISOOK, S. & JERNIGAN, T. L. 1999. Does an increase in sulcal or ventricular fluid predict where brain tissue is lost?
- TUMANI, H., HUSS, A. & BACHHUBER, F. 2018. Chapter 2 - The cerebrospinal fluid and barriers – anatomic and physiologic considerations. In: DEISENHAMMER, F., TEUNISSEN, C. E. & TUMANI, H. (eds.) *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier.

3.4 Funktionell MR (*fMRI*) vid Schizofreni

3.4.1 Inledning till *fMRI*

Med den första kliniska MRI scannern togs redan år 1981 en MR-bild i Aberdeen av mitt hjärta, vilken tydligt visade skillnader i syre-nivån i blodet från lungorna beroende av kontrasten av paramagnetiskt deoxyhemoglobin. Bilden återfinns på omslaget till min tidigare bok ”Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans” (Persson, 1982).

Senare kunde Seiji Ogawa 1990 visa MR-bilder av hjärnans mikrovaskulatur med användning av gradient-eko-tekniken som med kontrastskillnaden av paramagnetiskt deoxy-hemoglobin(syrefattigt) och oxyhemoglobulin(syremättat) i blodet kunde avbilda ett aktivt område i hjärnan (Ogawa et al., 1990).

En funktionell MR-bild (*fMRI*) visar lokalt ökad aktivitet i hjärnan genom förändringar på grund av variationer av syrekoncentrationen i blodflödet. Funktionell magnetisk resonanstomografi eller funktionell MRI (*fMRI*) mäter således hjärnans aktivitet genom att upptäcka förändringar beroende på syrenivån i det lokala blodflödet(Rinck, 2018).

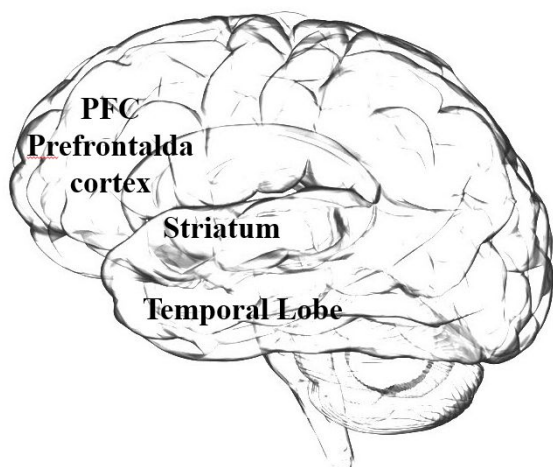
Denna teknik bygger på det faktum att cerebralt blodflöde och neuronal aktivering är kopplade. När ett område av hjärnan används ökar också blodflödet till det området(Logothetis et al., 2001). Den primära formen av *fMRI* använder den blod-syrenivå beroende (BOLD) kontrasten, som introducerades av Seiji Ogawa år 1990 (Ogawa et al., 1990). Detta är en typ av specialiserad hjärn- och kroppsskanning som kan användas för att kartlägga neural aktivitet i hjärnan eller ryggmärgen hos människor eller andra djur genom att avbilda förändringen i blodflödet (hemodynamiskt svar) relaterat till energianvändningen hos hjärncellerna (Huettel et al., 2009).

Sedan mitten av 1990-talet har *fMRI* kommit att användas i forskning och kartläggning av hjärnans funktion. Användningen av *fMRI* involverar inte injektioner, inga kirurgiska ingrepp, inget intag av substanser eller exponering för joniserande strålning (Huettel et al., 2009). Metodern påverkas emellertid ofta av störningar från olika källor; därför används statistiska procedurer för att extrahera den underliggande signalen. Den resulterande hjärnaktiveringen kan presenteras grafiskt genom att färgkoda aktiveringsstyrkan över hjärnan eller det specifika området som studeras.

3.4.2 Sammanfattning av *fMRI* vid Schizofreni

Hallucinationer

Auditiva verbala hallucinationer (AVH) är ett av de vanligast förekommande psykotiska symtomen vid Schizofrenii. Undersökningar med *fMRI* visar att vaneföreställningar och hallucinationer hos Schizofrenii patienter är associerade med överaktivitet i medial temporallob och ventrala striatum, medan negativa symtom är associerade med frontal underaktivitet (Liddle, 1997).



Figur 3-2

Prefrontalloberna (PFC) är placerade direkt bakom pannan.

Ventrala striatum är ett område i hjärnan som sitter i mitten, precis ovanför och bakom öronen som är sammansatt av flera hjärnområden.

Temporalloberna eller tinningloberna är oftast förknippade med bearbetning av auditiv information och med kodning av minne. De kan spela en roll vid bearbetning av affekt/känslor, språk och vissa aspekter av visuell perception.

Neuroimaging visar ofta frontala försämringar vid Schizofrenii och funktionell- magnet-resonans-imaging (*fMRI*) visar minskat frontalt blodflöde i förhållande till global cerebral perfusion hos Schizofreni-patienter.

Intensiteten i mätningar av *fMRI* i frontalloben vid utförandet av en experimentellt kontrollerad uppgift skiljer sig tydligt mellan patienter och kontroller. Det visar sig att Schizofreni-patienter inte aktiverar sin frontala cortex vid försök att lösa uppgifter (Stip, 2006).

Undersökningar med *fMRI* av cerebrala nätverk som är involverade i symtom på schizofreni, såsom hallucinationer, vanföreställningar och tankestörningar skulle kunna användas i forsknings-syfte (Tracy and Shergill, 2006, Kircher et al., 2009).

Analys av språkuppgifts *fMRI*-data kombinerade med genomsnittliga kortikala tjockleksvärden från 148 hjärnregioner, resulterade i ett samband mellan frontotemporal och cingulat förtunning med förändrad hjärnaktivitet som är karakteristiskt för hallucinationer hos patienter med AVH.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

Resultaten från multimodal data-analys av struktur/funktions associationer visar att patienter med hörsel-hallucinationer har hjärnaktivitet associerad med frontotemporal och cingulat förtunning (Roes et al., 2020).

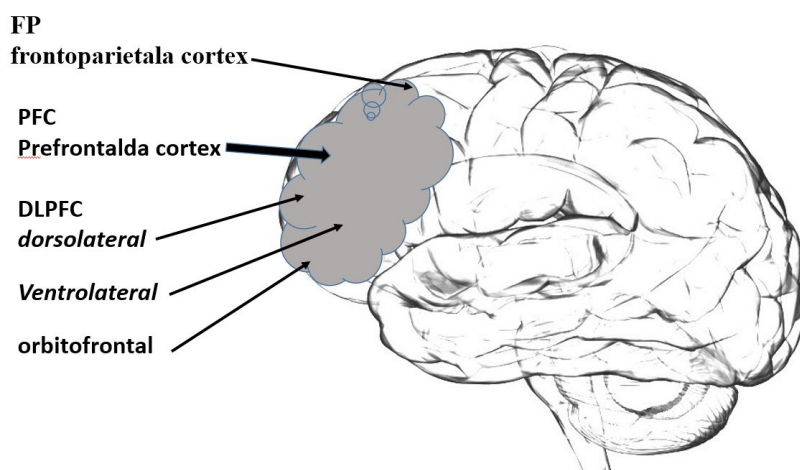
Undersökning av sambandet mellan några av de psykiska manifestationerna av lesioner i talamus och symptom på den schizofrena sjukdomen indikerar att neuronala kretsar i distinkta talamuskärnor är involverade i patogenesen av Schizofreni (Danos, 2004).

Schizofreni-patienter med AVH har förändringar i cerebralt blodflöde i vilotillstånd (CBF) som är specifikt för läkemedelsnaiva Schizofreni-patienter (Chen et al., 2022).

Arbetsminnet(WM)

Undersökningar med *fMRI* visar att prefrontal aktivering av arbetsminnet tenderar att minska hos patienter med Schizofreni även om prestationsförmågan är normal (Weinberger et al., 1996).

Försämring av arbetsminnet (WM), är en annan egenskap hos Schizofreni patienter, som ofta förknippas med avvikande aktivering i dorsolateral prefrontala cortex (DLPFC). Minskad vilotillståndets aktivitet inom det frontoparietala kontrollnätverket (FPCN) har också rapporterats vid Schizofreni.



Figur 3-3

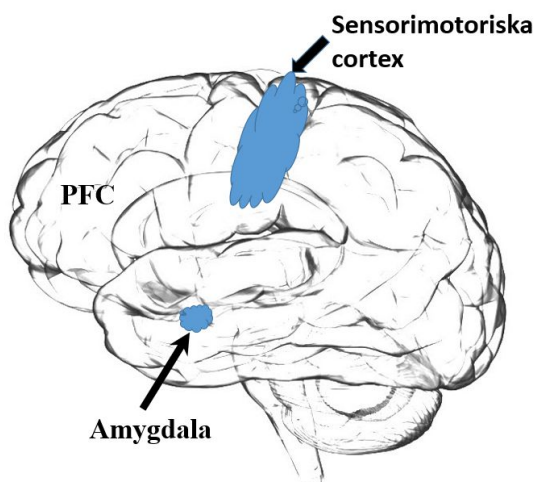
Frontalloberna som är placerade direkt bakom pannan är de största loberna i den mänskliga hjärnan.

De är viktiga för frivillig rörelse, uttrycksfullt språk och för att hantera exekutiva funktioner på högre nivå.

Eryilmaz undersökte år 2016 hjärnaktivering med *fMRI* hos 40 Schizofreni-patienter och 40 kontroller under vila samtidigt som de utförde en verbal WM-uppgift. Resultaten visade att Schizofreni patienterna hade normal FPCN-aktivering och anslutning under WM uppgiften. Dessutom återspeglade förändrad aktivering av det frontoparietala kontrollnätverket (FPCN) hos patienter med skillnader i prestation. Vidare indikerade limbisk och talamisk dysfunktioner sämre WM hos Schizofreni-patienter (Eryilmaz et al., 2016).

Sensorimotoriska cortex

Redan de första *fMRI* undersökningarna av schizofrena patienter som utförde en motorisk uppgift visade att förändringar i sensorimotoriska cortex kan vara involverade i utvecklingen av motoriska avvikelser (Wenz et al., 1995, Schroder et al., 1995).



Figur 3-4

Sensori-Motoriska-Cortex(SMC) är belägen i en ås av cortex som kallas postcentral gyrus, som finns i parietal loben.

Den är belägen strax baktill den centrala *sulcusen*, som är en framträdande spricka som löper längs sidan av hjärnbarken.

Amygdala är en mandelformad ansamling av grå substans i främre delen av hjärnans tinningslob.

Aktivering av sensori-motoriska-cortex under finger-till-tumme oppositionella rörelser studerades med hjälp av *fMRI* hos tio patienter med Schizofreni och sju friska kontroller. Alla individer var högerhänta och *fMRI* utfördes i vilande tillstånd följt av ett aktiveringstillstånd (motstånd mellan finger och tumme) och aktiviteterna i hjärnans områden med sensorimotorisk cortex(SMA) registrerades (Schroder et al., 1995)..

Alla försökspersoner visade en signifikant aktivering av SMA med både ipsilaterala och kontralaterala sensorimotoriska cortex. I kontrollerna var ipsilateralt finger-till-tumme-motstånd associerat med en större vänster än höger hemisfärisk sensorimotorisk cortex-samaktivering. Jämfört med de friska kontrollerna visade de schizofrena patienterna en signifikant($p<0,005$) minskad aktivering av både sensorimotoriska cortex ($p<0,005$) och SMA ($p<0,05$), samt en omvänd lateraliseringseffekt (Schroder et al., 1995)..

Undersökning av neuronal patologi vid Schizofreni visade överdriven och ineffektiv kortikal aktivitet, särskilt i dorsala och prefrontala cortex (PFC) (Callicott et al., 2000).

Studier av Schizofreni-patienter med *fMRI* visar ett försvagat svar från amygdala på känslomässiga stimuli jämfört med neutrala stimuli. En lesion i amygdala kombinerad med minskad sammankoppling med den prefrontala cortex

antas ge upphov till minskat känslomässiga uttryck och brister i känslomässig igenkänning. Medan en obalans i dopaminsystemen kan orsaka ökad ångest och autonom upphetsning samt associeras med psykos (Aleman and Kahn, 2005).

Den vänstra *dorsolaterala prefrontala cortex*(DLPFC) kan vara ett funktionellt mål för framtida studier av psykos eftersom dess aktivering visade sig vara särskilt viktig för att förutsäga förbättring (Smucny et al., 2021).

fMRI och genetisk variation

Barn med schizofrena föräldrar visade signifikanta minskningar av *fMRI*-aktivering i den dorsolaterala prefrontala och den parietala cortex jämfört med barn från ålders- och könsmatchade normala föräldrar (HC) (Keshavan et al., 2002).

Callicott pläderar sedan 2003 för en utökad roll för funktionell *fMRI*-neuroimaging vid Schizofreni för att identifiera samband mellan genetisk variation och hjärnfunktion (Callicott, 2003).

Studier av dysfunktionella och kompenserande prefrontala kortikala system, gener och patogenes vid Schizofreni indikerar ett oproportionerligt ineffektivt prefrontalt svar som är associerat med skador hos de kombinerade genotyperna av COMT och GRM3. Dessa ligger också bakom effekten av interaktioner mellan gener, var och en med liten individuell effekt. Således kan genotyperna COMT, GRM3 och efterföljande relaterade molekylära händelser spela ledande roller i mänskligt arbetsminne och patogenesen av Schizofreni (Tan et al., 2007).

COMT genotypen har inflytande på den underliggande funktionella hjärnaktiviteten av sammanhangs bearbetning hos patienter med Schizofreni och deras släktingar (Lopez-Garcia et al., 2016).

Brister i kontextbearbetning har visat sig förekomma hos patienter med kronisk och första episod med Schizofreni och hos deras släktingar. Denna kognitiva process är kopplad till frontal funktion och är starkt beroende av dopamin nivåer i det prefrontala-cortex(PFC).

Enzymet katekol-O-metyltransferas(COMT) spelar en framträdande roll för att reglera dopamin nivåerna i PFC. Genotypiska variationer i den funktionella polymorfismen Val¹⁵⁸MetCOMT verkar ha en inverkan på dopamin signalering i PFC hos friska försöks personer och Schizofreni patienter. Deras studie syftade till att utforska effekten av Val¹⁵⁸MetCOMT-polymorfismen på hjärnaktivering under utförandet av en kontext bearbetnings uppgift hos friska försökspersoner, Schizofreni-spektrumpatienter och deras friska släktingar.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

I studien ingick 56 deltagare som utförde ”*Dot Probe Expectancy*”-uppgiften (DPX) under *fMRI*-sessionen. Försökspersonerna genotypades och endast individer med Val- och Met-homozygoterna deltog i studien.

Patienter med Schizofrenispektrum och deras släktingar uppvisade sämre prestation på kontext-bearbetnings åtgärder än friska kontrollpersoner. Val-allelen var associerad med fler kontextbearbetningsfel hos friska kontroller och hos släktingar jämfört med patienter. Det fanns en större rekrytering av frontala områden (kompletterande motor-område/cingulate-gyrus förhållande) under kontext behandling hos patienter i jämfört med friska kontroller.

Val¹⁵⁸MetCOMT-polymorfismen påverkar kontextbearbetning och på dess underliggande hjärnaktivering, och visar mindre rekrytering av frontala områden hos försökspersonerna med genotypen associerad med lägre dopamin tillgänglighet i PFC (Lopez-Garcia et al., 2016).

Variation i COMT, påverkar antagligen varierande neurala strategier för arbetsminne och förändrar mönster av intrakortikala funktionella korrelationer. GRM3, som påverkar synaptiskt glutamat, interagerar med COMT. Dessa fynd ger nya insikter i moduleringen av arbetsminnesbehandling i kortikala sammansättningar och ger en mekanistisk koppling mellan känslighetsgener och kortikal patofysiologi relaterad till Schizofreni (Tan et al., 2007),

***fMRI* vid klassificering och karakterisering av Schizofreni.**

Demirci och medarbetare klassificerade år 2008 Schizofreni-patienter kontra friska kontroller med hjälp av *fMRI*-data. Resultaten från 155 försökspersoner erhållna vid tre olika uppgifter jämfördes för att undersöka skillnader mellan patienter med Schizofreni och friska kontroller. Sammanfattningsvis, visar resultaten med användning av Latent variabelvalidering(PLS) att *fMRI* har stor potential för att kunna användas i kliniskt beslutsfattande (Demirci et al., 2008).

Minzenberg och medarbetare analyserade 41 funktionella *fMRI*-neuro-imaging studier av verkställande funktion vid Schizofreni.

Resultaten visar att patienter med Schizofreni har lägre *fMRI* aktivitet i den dorsolaterala, prefrontala *cortex* (PFC), accumbenskärnan (ACC) och medio-dorsala kärnan i talamus. Däremot observeras ökning av aktiviteten inom andra PFC-områden, vilka skulle kunna vara kompenserande till sin natur (Minzenberg et al., 2009).

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

Zhou använde spontan hjärnaktivitet mätt med funktionell magnetisk resonanstomografi *fMRI* som en potentiell biomarkör vid neuropsykiatriska störningar och analyserade användningen av spontan hjärnaktivitet för att skilja patienter från normala kontroller (Zhou et al., 2010).

Heuvel och Pol reviderade en mängd neuroimaging undersökningar med *fMRI* i vila (van den Heuvel and Pol, 2010). Med funktionella nätverk av samaktivering hos *fMRI*-tidsserier i vilotillstånd mellan hjärnregioner kartlades den övergripande organisationen av funktionell kommunikation i hjärnans nätverk.

Med användningen av spontant vilotillstånd *fMRI* för att bestämma funktionell anslutning analyserades hur funktionella kopplingar är relaterade till strukturella kopplingar i hjärnans nätverk och dess roll i kognitiv prestation och relation till Schizofreni (van den Heuvel and Pol, 2010).

Hasenkamp och medarbetare undersökte med *fMRI*-undersökningar uppgiftsinducerade aktiveringar och deaktiveringar hos 10 Schizofreni patienter med framträdande negativa symtom och 10 friska kontroller under genomförandet av en enkel målupptäckare uppgift.

Under genomförande av denna uppgift aktiverade Schizofreni patienterna framförallt det dorsala uppmärksamhets systemet medan kontrollerna aktiverade det verkställande nätverket.

Vidare misslyckades Schizofreni-patienter med att inaktivera posteriora cingulate regioner under uppgiften. Dessa fynd indikerar om en dysfunktionell aktivering av storskaliga hjärn-nätverk vid Schizofreni. (Hasenkamp et al., 2011).

Yoon och medarbetare studerade en opartisk klassificeringsmetod på *fMRI*-data från en stor kohort av försökspersoner med första episod Schizofreni och en kohort av åldersmatchade friska kontrollpersoner.

Resultaten visar att klassificerings noggrannheten för DSM-IV definierad Schizofreni med användning av *fMRI*-data identifierade en distinkt undergrupp av patienter med större beteendeförsämring. Dessa resultat tyder på att *fMRI*-baserad klassificering återspeglar förändringar i diskreta neurala kretsar och kan vara ett användbart verktyg för att definiera undergrupper inom det kliniskt definierade syndromet Schizofreni (Yoon et al., 2012).

Chen och Li studerade funktionella temporala kopplingar(FC) för att karakterisera hjärnans tillstånd. De studerade FC från viloläges *fMRI*-data som

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

är temporärt uppdelade i segment med ett glidande tidsfönster. De utvecklade ett ramverk för att komma åt dynamiska grafegenskaper av temporal funktionell hjärnanslutning, och tillämpade den på friska kontroller(HC) och patienter med kronisk Schizofreni(SZ) (Chen and Li, 2017).

Sammanfattningsvis visade resultaten av deras experiment överensstämmelser med SZ's positiva symtom såsom vanföreställningar, störda tankar och tal, hörselskada, visuella-, taktila-, lukt- och smak-hallucinationer. Dessutom överensstämmer de med negativa symtom såsom emotionell minnesstörning, (Chen and Li, 2017).

Avram och medarbetare visade år 2021 att ett dysregulerat kolinergiskt system är en potentiell patofysiologisk mekanism för kognitiva svårigheter hos patienter med Schizofreni. Särskild betydelse visade de kolinerga basala framhjärnans kärnor (BFCN) som är källan till flera kognitiva funktioner, allt från uppmärksamhet till beslutsfattande.

Patienternas uppmärksamhets störningar antogs bero på förändringar i BFCN:s som visar lägre volymer vid Schizofreni, Deras data tyder på att ett dysregulerat kolinergiskt system kan bidra till kognitiva svårigheter vid Schizofreni via nedsatt funktion hos kolinerga basala fram-hjärnans kärnor(BFCN) (Avram et al., 2021).

Tarchi, och medarbetare undersökte möjligheten att analysera *fMRI* resultat genom färgkodning (i-ECO) (Tarchi et al., 2022).

Data samlades in från 130 patienter, varav 50 deltagare var diagnostiserade med Schizofreni, 49 med bipolär sjukdom och 43 med ADHD. Enstaka *fMRI*-skanningar reducerades i sin dimensionalitet genom en ny metod (i-ECO) för genomsnittliga resultat per region av intresse. Metoden för i-ECO visade skillnader mellan grupper som lätt kunde uppskattas av det mänskliga ögat.

Sammanfattningsvis ger denna metod ett integrerat och lättförståeligt tillvägagångssätt för analys och visualisering av *fMRI*-resultat med hög diskriminering för olika psykiatriska tillstånd (Tarchi et al., 2022).

***fMRI* och farmaka påverkan**

Efter behandling med atypiska antipsykotika läkemedel förbättras prefrontala och subkortikala funktioner, vilket återspeglar normaliserad dopamin-aktivitet (Alves et al., 2008).

Roder och medarbetare fann att olika antipsykotika inverkar på BOLD-signal vid *fMRI* och Schizofreni (Roder et al., 2010). De fann vissa indikationer på att antipsykotika med hög inhiberingskonstant (K_i) och högre affinitet till dopamin D2-receptorn, verkar orsaka en minskning av BOLD-signalen (Roder et al., 2010).

Mier och medarbetare studerade utvecklingen av tvångssyndrom(OCS) hos patienter med Schizofreni behandlade med klozapin eller olanzapin.

De använde en *fMRI*-metod och tillämpade en implicit uppgift för att känna igen känslor. Specifik uppgifts aktivering försvagades med klozapin eller olanzapin i vänster amygdala. Dessutom reducerades funktionell anslutning från vänster amygdala till höger ventrala striatum (Mier et al., 2019).

3.4.3 Konklusion *fMRI* och Schizofreni

Dysfunktion hos sensomotorisk cortex(SMA) är signifikant associerad med motoriska störningar vid Schizofreni (Schroder et al., 1995).

Språkuppgifts *fMRI*-data kombinerad med strukturell (sMRI) kan karakterisera Schizofreni-patienter med auditiva verbala hallucinationer(AVH) som är ett av de vanligast förekommande psykotiska symtomen vid Schizofreni. Men några indikationer på klinisk tillämpning av dessa fynd finns inte beskrivna.

Undersökningar med *fMRI* visar att prefrontala aktiveringen av arbetsminnet(WM) tenderar att minska hos patienter med Schizofreni även om prestations förmågan är normal. Några indikationer på klinisk tillämpning av dessa fynd finns dock inte beskrivna.

Genotypiska variationer av COMT genotypen i den funktionella polymorfismen Val¹⁵⁸MetCOMT verkar ha inverkan på dopaminsignalering i PFC. Den påverkar kontextbearbetning och visar mindre hjärnaktivering, av frontala områden hos friska försökspersoner och Schizofreni-patienter där genotypen är associerad med lägre dopamintillgänglighet i PFC.

Barn med schizofrena föräldrar visade signifikanta minskningar av *fMRI*-aktivering i den dorsolaterala prefrontala och den parietala cortex jämfört med barn från ålders- och könsmatchade normala föräldrar (HC). Detta indikerar att neuroimaging med *fMRI* vid Schizofreni kan användas för att identifiera samband mellan genetisk variation och hjärnfunktion.

Ett flertal studier indikerar att patienter med Schizofreni har lägre *fMRI* aktivitet i den dorsolaterala, prefrontala cortex(PFC), accumbenskärnan(ACC)

och i thalamus mediodorsala kärnan. Däremot observeras ökning av aktiviteten inom andra PFC-områden, vilka skulle kunna vara kompenserande till sin natur.

Resultaten tyder på att fMRI-baserad klassificering återspeglar förändringar i diskreta neurala kretsar och kan vara ett användbart verktyg för att definiera undergrupper inom det kliniskt definierade syndromet Schizofreni. Dock finns ännu ingen konsensus om vilken (MRI metod som är bäst lämpad för klinisk användning).

3.4.4 Referenser fMRI och Schizofreni

- ALEMAN, A. & KAHN, R. S. 2005. Strange feelings: Do amygdala abnormalities dysregulate the emotional brain in schizophrenia? *Progress in Neurobiology*, 77, 283-298.
- ALVES, F. D., FIGEE, M., VAN AMELSVOORT, T., VELTMAN, D. & DE HAAN, L. 2008. The Revised Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Evidence from Pharmacological MRI Studies with Atypical Antipsychotic Medication. *Psychopharmacology Bulletin*, 41, 121-132.
- AVRAM, M., GROTHE, M. J., MEINHOLD, L., LEUCHT, C., LEUCHT, S., BORGWARDT, S., BRANDL, F. & SORG, C. 2021. Lower cholinergic basal forebrain volumes link with cognitive difficulties in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 46, 2320-2329.
- CALLICOTT, J. H. 2003. An expanded role for functional neuroimaging in schizophrenia. *Current Opinion in Neurobiology*, 13, 256-260.
- CALLICOTT, J. H., BERTOLINO, A., MATTAY, V. S., LANGHEIM, F. J. P., DUYN, J., COPPOLA, R., GOLDBERG, T. E. & WEINBERGER, D. R. 2000. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10, 1078-1092.
- CHEN, B. & LI, X. Temporal functional connectomics in schizophrenia and healthy controls. 2017 / 11 / 27 / 2017. Institute of Electrical and Electronics Engineers Inc., 2820-2825.
- CHEN, J., XUE, K., YANG, M., WANG, K., XU, Y., WEN, B., CHENG, J., HAN, S. & WEI, Y. 2022. Altered Coupling of Cerebral Blood Flow and Functional Connectivity Strength in First-Episode Schizophrenia Patients With Auditory Verbal Hallucinations. *Front Neurosci*, 16, 821078.
- DANOS, P. 2004. Pathology of the thalamus and schizophrenia - An overview. *Fortschritte Der Neurologie Psychiatrie*, 72, 621-634.
- DEMIRCI, O., CLARK, V. P., MAGNOTTA, V. A., ANDREASEN, N. C., LAURIELLO, J., KIEHL, K. A., PEARLSON, G. D. & CALHOUN, V. D. 2008. A Review of Challenges in the Use of fMRI for Disease Classification/Characterization and A Projection Pursuit Application from A Multi-site fMRI Schizophrenia Study. *Brain Imaging and Behavior*, 2, 207-226.
- ERYILMAZ, H., TANNER, A. S., HO, N. F., NITENSON, A. Z., SILVERSTEIN, N. J., PETRUZZI, L. J., GOFF, D. C., MANOACH, D. S. & ROFFMAN, J. L. 2016. Disrupted working memory circuitry in schizophrenia: Disentangling fMRI markers of

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

- core pathology vs other aspects of impaired performance. *Neuropsychopharmacology*, 41, 2411-2420.
- HASENKAMP, W., JAMES, G. A., BOSHOVEN, W. & DUNCAN, E. 2011. Altered engagement of attention and default networks during target detection in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 125, 169-173.
- HUETTEL, S. A., SONG, A. W. & MCCARTHY, G. 2009. *Functional Magnetic Resonance Imaging*, Massachusetts: Sinauer, .
- KESHAVAN, M. S., DIWADKAR, V. A., SPENCER, S. M., HARENSKI, K. A., LUNA, B. & SWEENEY, J. A. 2002. A preliminary functional magnetic resonance imaging study in offspring of schizophrenic parents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 26, 1143-1149.
- KIRCHER, T., LEUBE, D. & HABEL, U. 2009. Functional nuclear magnetic resonance tomography in patients with schizophrenia. *Nervenarzt*, 80, 1103-1114.
- LIDDLE, P. F. 1997. Dynamic neuroimaging with PET, SPET or fMRI. *International Review of Psychiatry*, 9, 331-337.
- LOGOTHETIS, N. K., PAULS, J., AUGUTH, M., TRINATH, T. & OELTERMANN, A. 2001. A neurophysiological investigation of the basis of the BOLD signal in fMRI. *Nature*. (:, 412 150–157.
- LOPEZ-GARCIA, P., CRISTOBAL-HUERTA, A., ESPINOZA, L. Y., MOLERO, P., ORTUÑO SANCHEZ-PEDREÑO, F. & HERNÁNDEZ-TAMAMES, J. A. 2016. The influence of the COMT genotype in the underlying functional brain activity of context processing in schizophrenia and in relatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 71, 176-182.
- MIER, D., SCHIRMBECK, F., STOESSEL, G., ESSLINGER, C., RAUSCH, F., ENGLISCH, S., EISENACHER, S., DE HAAN, L., MEYER-LINDENBERG, A., KIRSCH, P. & ZINK, M. 2019. Reduced activity and connectivity of left amygdala in patients with schizophrenia treated with clozapine or olanzapine. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, 269, 931-940.
- MINZENBERG, M. J., LAIRD, A. R., THELEN, S., CARTER, C. S. & GLAHN, D. C. 2009. Meta-analysis of 41 Functional Neuroimaging Studies of Executive Function in Schizophrenia. *Archives of General Psychiatry*, 66, 811-822.
- OGAWA, S., LEE, T. M., KAY, A. R. & TANK, D. W. 1990. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 87, 9868-9872,.
- PERSSON, B. 1982. *Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans - NMR (in Swedish)*, Lund, Sweden, Studentlitteratur.
- RINCK, P. A. 2018. Chapter 11: . *MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, A Critical Introduction*. 12 ed. Germany: BoD, Germany.
- RODER, C. H., HOOGENDAM, J. M. & VAN DER VEEN, F. M. 2010. FMRI, Antipsychotics and Schizophrenia. Influence of Different Antipsychotics on BOLD-Signal. *Current Pharmaceutical Design*, 16, 2012-2025.
- ROES, M. M., YIN, J., TAYLOR, L., METZAK, P. D., LAVIGNE, K. M., CHINCHANI, A., TIPPER, C. M. & WOODWARD, T. S. 2020. Hallucination-Specific structure-function associations in schizophrenia. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 305, 111171.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

- SCHRODER, J., WENZ, F., SCHAD, L. R., BAUDENDISTEL, K. & KNOPP, M. V. 1995. Sensorimotor cortex and supplementary motor area changes in schizophrenia - a study with functional magnetic-resonance-imaging. *British Journal of Psychiatry*, 167, 197-201.
- SMUCNY, J., DAVIDSON, I. & CARTER, C. S. 2021. Comparing machine and deep learning-based algorithms for prediction of clinical improvement in psychosis with functional magnetic resonance imaging. *Human Brain Mapping*, 42, 1197-1205.
- STIP, E. 2006. Cognition, schizophrenia and the effect of antipsychotics. *Encephale-Revue De Psychiatrie Clinique Biologique Et Therapeutique*, 32, 341-350.
- TAN, H. Y., CALLICOTT, J. H. & WEINBERGER, D. R. 2007. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 17, 1171-1181.
- TARCHI, L., DAMIANI, S., VITTORI, P. L., MARINI, S., NAZZICARI, N., CASTELLINI, G., PISANO, T., POLITI, P. & RICCA, V. 2022. The colors of our brain: an integrated approach for dimensionality reduction and explainability in fMRI through color coding (i-ECO). *Brain Imaging and Behavior*, 16, 977-990.
- TRACY, D. K. & SHERGILL, S. S. 2006. Imaging auditory hallucinations in schizophrenia. *Acta Neuropsychiatrica*, 18, 71-78.
- VAN DEN HEUVEL, M. P. & POL, H. E. H. 2010. Exploring the brain network: A review on resting-state fMRI functional connectivity. *European Neuropsychopharmacology*, 20, 519-534.
- WEINBERGER, D. R., MATTAY, V., CALLICOTT, J., KOTRLA, K., SANTHA, A., VANGELDEREN, P., DUYN, J., MOONEN, C. & FRANK, J. 1996. fMRI applications in schizophrenia research. *Neuroimage*, 4, S118-S126.
- WENZ, F., BAUDENDISTEL, K., KNOPP, M. V., SCHAD, L. R., SCHRODER, J., FLOMER, F. & VANKAICK, G. 1995. FUNCTIONAL MAGNETIC-RESONANCE-IMAGING (FMRI) OF MOTOR DEFICITS IN SCHIZOPHRENIA. *Radiologe*, 35, 267-271.
- YOON, J. H., NGUYEN, D. V., MCVAY, L. M., DERAMO, P., MINZENBERG, M. J., RAGLAND, J. D., NIENDHAM, T., SOLOMON, M. & CARTER, C. S. 2012. Automated classification of fMRI during cognitive control identifies more severely disorganized subjects with schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 135, 28-33.
- ZHOU, Y. A., WANG, K., LIU, Y., SONG, M., SONG, S. W. & JIANG, T. Z. 2010. Spontaneous brain activity observed with functional magnetic resonance imaging as a potential biomarker in neuropsychiatric disorders. *Cognitive Neurodynamics*, 4, 275-294.

3.5 Diffusion Tensor Imaging (DTI) och Schizofreni

3.5.1 Inledning till Diffusion Tensor imaging (DTI)

Mätning av MR-signal från vattendiffusion kan med hjälp av diffusions-tensor-avbildning (DTI) användas för att kartlägga graden av anisotropi och orienteringen av vattenmolekylerna i hjärnan. Speciellt utbredningen av hjärnans vita substans kan studeras med användning av vattnets diffusions anisotropi.

Diffusion är ett slumpmässigt transportfenomen, vilket beskrivs med överföringshastigheten dc/dt av material koncentrationen "c" (t.ex. av vatten molekyler) från en plats till en annan. Ekvationerna som beskriver överföringen i olika riktningar (x,y,z) är som följer nedan med respektive diffusions-koefficienter $D_{x,y,z}$

$$\frac{dc_x}{dt} = D_x \cdot \frac{dc_x^2}{dx^2}, \quad \frac{dc_y}{dt} = D_y \cdot \frac{dc_y^2}{dy^2}, \quad \frac{dc_z}{dt} = D_z \cdot \frac{dc_z^2}{dz^2},$$

Diffusionstensor D som beskriver diffusionen i alla riktningar samtidigt, kan skrivas som en 3x3 matris:

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{yx} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{zx} & D_{zy} & D_{zz} \end{pmatrix}$$

Diffusionstensor D beskriver kovariansen av diffusionsförskjutningar i tre dimensioner normaliserade av diffusionstiden. De diagonala elementen ($D_{xx}, D_{yy}, D_{zz} > 0$) är diffusions-varianserna längs axlarna x, y, z och de icke-diagonala elementen är kovarianstermerna kring diagonalen.

Diagonalisering av diffusionstensor ger egenvärdena och motsvarande egenvektorer för diffusionstensor, som beskriver riktningarna och den skenbara diffusions-riktningen längs huvud diffusions-axlarna.

Diffusionstensor kan visualiseras som en ellipsoid, där egenvektorerna λ_i definierar riktningarna för huvudaxlarna och de ellipsoidala radierna definierade av egenvärdena λ_j . Diffusion anses isotrop när egenvektorerna är nästan lika (t.ex.

$\lambda_1 \approx \lambda_2 \approx \lambda_3$). Omvänt är diffusionstensor anisotrop när egenvektorerna är signifikant olika i storlek (t.ex. $\lambda_1 > \lambda_2 > \lambda_3$). Egenvärdes storlekarna kan påverkas av förändringar i lokal vävnadsmikrostruktur. Sålunda är diffusionstensor en känslig parameter för att karakterisera både normal och onormal vävnadsmikrostruktur.

Den största diffusionseigenvektorn λ_1 , visar riktningen för den största diffusiviteten vilken antas vara parallell med orienteringen av fibrerna i regioner av hjärnan med homogen vit substans (på engelska. *white matter* "WM"). Detta riktning-förhållande är grunden för att uppskatta banorna i den vita substansen med specifika bildalgoritmer..

Den vanligaste diffusionsviktade MR sekvensen är pulsad gradient spin-ekosekvens med en enkelbilds avläsning, genom eko-planär avbildning (EPI). Den enklaste konfigurationen av denna pulssekvens använder ett par av gradientpulserna placerade på båda sidor av 180° -omfokuseringspulsen. Den första gradientpulsen fasar upp magnetiseringen och den andra pulsen fasar tillbaka magnetiseringen.

För stationära (icke-diffunderande) molekyler, kommer faserna inducerade av båda gradientpulserna att helt ta ut varandra. Magnetiseringen kommer att vara maximalt koherent, och det kommer inte att vara någon signaldämpning från diffusion.

I fallet av koherent flöde i den applicerade gradientens riktning, gör vattenrörelsen att signalfasen ändras olika för varje puls; så att det kommer att finnas en fasskillnad, som är proportionell mot vattenrörelsen.

Minst sex icke-ko-linjära diffusionskodningar i olika riktningar krävs för att kunna evaluera hela diffusionstensor. Ett stort utbud av olika strategier för evaluering av diffusions-tensor har föreslagits, med sex eller flera puls-riktningar.

Diffusions-tensor-avbildning (DTI) är en väletablerad, enkel, Gaussisk, fysisk modell som möjliggör in vivo-undersökning av WM-mikrostruktur. Fraktionerad anisotropi (FA) är den vanligaste rapporterade av DTI-härledda parametrar. FA används ofta som ett brett index för WM-integritet som täcker flera neurobiologiska substrat såsom axonal diameter, axonal densitet och myelin.

Andra ofta använda DTI-härledda mått som axiell diffusivitet (AD), radiell diffusivitet (RD) och medeldiffusivitet (MD) är också känsliga för ospecifika neurobiologiska substrat. *Mode of anisotropy* (MO) är ett annat DTI-härlett mått

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

som är känsligt för oorganiserad WM-mikrostruktur (dvs. MO minskar med ökning av korsande fibrer).

Flera DTI-studier har avslöjat mikrostrukturella avvikelser i WM, vilka visar lägre FA-värden hos patienter med Schizofreni, men det finns en betydande heterogenitet i den regionala specificiteten för dessa fynd. och olika neurobiologiska underlag kan delvis förklara dessa inkonsekvenser (Raghava et al., 2021).

Kingsley diskuterar år 2006 i en tredelad serie publikationer de matematiska aspekterna av diffusions-tensor-magnetisk-resonans-imaging(DTMRI), eller helt enkelt DTI, och mätningen av diffusionstensor genom magnetisk resonans imaging(MRI) (Kingsley, 2006a, Kingsley, 2006c, Kingsley, 2006b).

I del 1 presenteras kortfattat några generella egenskaper hos diffusionsabbildning, inklusive förhållandet mellan diffusions-ellipsoiden och diffusionstensor. Rotationer av vektorer och tensorer förklaras för både två och tre dimensioner. Rotations-invarianta egenskaper hos diffusionstensor diskuteras. Beräkning av egenvektorerna och egenvärdena för diffusionstensor, som motsvarar riktningarna för diffusionsellipsoidaxlarna och kvadraterna på hemiaxislängderna, förklaras (Kingsley, 2006a).

I del II jämförs olika formler för att mäta diffusionsanisotropi i två och tre dimensioner. Användningen av magnetfältsgradienter för att mäta diffusion förklaras, inklusive beräkning av diffusionsviktande b-faktorn. Val av gradientriktningar diskuteras, med fokus på riktningar definierade av de vanliga polyedern (platoniska fasta ämnen) (Kingsley, 2006b).

Del III inleds med en jämförelse av olika sätt att beräkna tensor från diffusionsvägda bilddata. Därefter diskuteras effekterna av brus på signalintensiteter och diffusions-tensor-mätningar. I MRI-signalintensiteter såväl som DTI-parametrar kan brus introducera en bias (systematisk avvikelse) såväl i spridning (slumpmässig avvikelse) som i data. Formler för spridning av fel förklaras med exempel. Steg-för-steg-procedurer för simulering av diffusions-tensor-mätningar presenteras. Slutligen presenteras metoder för att välja den optimala b-faktorn och antalet $b = 0$ bilder för att mäta flera egenskaper hos diffusionstensor, inklusive spåret (eller medeldiffusiviteten) och anisotropin (Kingsley, 2006c).

3.5.2. Sammanfattning av DTI och Schizofreni

Mätning av MR-signal från vattendiffusion kan med hjälp av diffusions-tensor-avbildning (DTI) användas för att kartlägga graden av anisotropi och orienteringen av vattenmolekylerna i hjärnan. Speciellt utbredningen av hjärnans vita substans kan studeras med användning av vattnets diffusionsanisotropi. Denna metod har sedan den introducerades vid millenniumskiftet blivit använd för kartläggning av neuronala signalvägar i den vita substansen. Här summeras metodens användning med fokus på Schizofreni.

Diffusion-tensor-imaging (DTI) mäter diffusionen av vattenmolekyler i vävnader, som kan ske antingen utan begränsning (dvs på ett isotropt sätt) eller begränsat av vissa hinder, såsom cellmembran (dvs på ett anisotropt sätt)..

Resultaten av DTI studier av vit hjärnsubstans hos patienter med Schizofreni indikerar minskade värden av fraktionerad anisotropi (FA),

Medan en ökning av radiell-diffusivitet RD, utan några förändringar av parallell diffusivitet PD. indikerar en störd myelinisering vid Schizofreni (Scheel et al., 2013).

Många studier försöker associera olika förändringar i distributionen av diffusion inom hjärnan med Schizofreni hos patienter. Man hoppas att en bättre förståelse för integritetsstörningar i vit hjärnsubstans kan hjälpa till

- att känna igen orsakerna till Schizofreni
- bidra till att skapa objektiva metoder för psykiatrisk diagnos,
- identifiera biomarkörer för Schizofreni och
- förbättra läkemedels terapi.

Den framtida användningen av DTI inom psykiatri beror på förmågan att överföra resultat från forskning på stora grupper till patientens individuella nivå, vilket kommer att ha betydelse för klinisk praxis, diagnostik, terapi och prognos.

I framtiden kan en god förståelse för DTI, dess kapacitet och dess begränsningar kanske tillämpas vid diagnos, bedöma en patients prognos och behandling.

Tønnesen och medarbetare rapporterade år 2020 resultat från DTI studier med drognaiva Schizofreni-patienter och 50 friska individer. Schizofrenipatienter med drognaiv första episod uppvisade förändrad strukturell vit substans integritet

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

jämfört med kontrollgruppen, indexerad med fraktionerad anisotropi (FA) (Tonnesen et al., 2020).

DTI studier av schizofrena patienterna visar lägre FA-värden än friska kontroller. FA-värdet för den främre delen av corpus callosum är negativt korrelerat med poängen på skalan för bedömning av negativa symtom (Tonnesen et al., 2020).

Lägre FA-värden i Vänster och bilaterala superior longitudinal fasciculi (SLF) hos schizofrena patienterna än friska kontroller verkar vara specifika för Schizofreni med hörselhallucinationer(AVH)(Chawla et al., 2019).

En negativ korrelation registrerades mellan genomsnittlig regional FA i höger anterior cingulum och PANSS-positiv symtompöäng. (Tang et al., 2010).

Framgångsrika resultat för kognitiv träning hos patienter med Schizofreni registreras med ökat FA-värde i prefrontala-talamus-sensori-motoriska anslutningskanaler. Efter kognitiv träning visar Schizofrenipatienter också betydande förbättringar i

- uppmärksamhet/vaksamhet,
- bearbetnings hastighet,
- verbal inläring,
- visuell inläring
- verkställande funktion.

Dessutom har strukturella kovariansanalyser av Schizofrenipatienter avslöjat förändrade strukturella samband mellan regional morfologi framför allt i:

- talamus,
- frontala, temporala och
- parietal cortex.

En kombination av sMRI och DTI-studier hos patienter med kronisk Schizofreni och schizoaffektiv störning tyder på ett specifikt mönster av frontal vit substans axonal degeneration och demyelinisering och fornix-demyelinisering som dämpas i närvaro av större strukturer i det limbiska systemet (Gurholt et al., 2020).

Ett signifikant positivt samband mellan DTI och fMRI i den vänstra mitten av temporala regionen av hjärnan observerades hos patienter med Schizofreni.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

Dessa resultat indikerar att WM integritetsstörning kan vara en orsak till funktionella förändringar i språknätverket hos patienter med Schizofreni (Leroux et al., 2013).

Rekommendationer för framtida DTI-studier (Geoffroy et al., 2014):

- Att öka det totala antalet DTI-studier som jämför SZ-patienter med och utan AVHs för att möjliggöra en åtskillnad mellan sjukdomsspecifika och symtomspecifika effekter.
- Att förbättra jämförbarheten mellan studier som ibland håller kvar de ventrala eller laterala delarna av *Arcuate Fasciculus* (AF) genom att homogenisera den anatomiska definitionen av trakter, som för närvarande är för heterogen.
- Att beräkna och rapportera andra DTI-härledda mått än FA eftersom de kan återspegla om ytterligare patofysiologiska processer som förekommer i vit substans;
- Att öka det totala antalet DTI-studier i hela hjärnan som hänvisar till validerade mallar för vit substans som skulle bana väg för koordinatbaserade MA, vilket ger en maximal effektstorlek och signerade kartor över positiva eller negativa skillnader hos AVH-patienter.

3.5.4. Referenser DTI och Schizofreni

- CHAWLA, N., DEEP, R., KHANDELWAL, S. K. & GARG, A. 2019. Reduced integrity of superior longitudinal fasciculus and arcuate fasciculus as a marker for auditory hallucinations in schizophrenia: A DTI tractography study. *Asian Journal of Psychiatry*, 44, 179-186.
- GEOFFROY, P. A., HOUENOU, J., DUHAMEL, A., AMAD, A., DE WEIJER, A. D., CURCIC-BLAKE, B., LINDEN, D. E. J., THOMAS, P. & JARDRI, R. 2014. The arcuate fasciculus in auditory-verbal hallucinations: A meta-analysis of diffusion-tensor-imaging studies. *Schizophrenia Research*, 159, 234-237.
- GURHOLT, T. P., HAUKVIK, U. K., LONNING, V., JONSSON, E. G., PASTERNAK, O. & AGARTZ, I. 2020. Microstructural White Matter and Links With Subcortical Structures in Chronic Schizophrenia: A Free-Water Imaging Approach. *Frontiers in Psychiatry*, 11.
- KINGSLEY, P. B. 2006a. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part I. Tensors, rotations, and eigenvectors. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 28A, 101-122.
- KINGSLEY, P. B. 2006b. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part II. Anisotropy, diffusion-weighting factors, and gradient encoding schemes. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 28A, 123-154.
- KINGSLEY, P. B. 2006c. Introduction to diffusion tensor imaging mathematics: Part III. Tensor calculation, noise, simulations, and optimization. *Concepts in Magnetic Resonance Part A*, 28A, 155-179.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

- LEROUX, E., DELCROIX, N., ALARY, M., RAZAFIMANDIMBY, A., BRAZO, P., DELAMILLIEURE, P. & DOLLFUS, S. 2013. Functional and white matter abnormalities in the language network in patients with schizophrenia: A combined study with diffusion tensor imaging and functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research*, 150, 93-100.
- RAGHAVA, J. M., MANDL, R. C. W., NIELSEN, M. O., FAGERLUND, B., GLENTHOJ, B. Y., ROSTRUP, E. & EBDRUP, B. H. 2021. Multimodal assessment of white matter microstructure in antipsychotic-naïve schizophrenia patients and confounding effects of recreational drug use. *Brain Imaging and Behavior*, 15, 36-48.
- SCHEEL, M., PROKSCHA, T., BAYERL, M., GALLINAT, J. & MONTAG, C. 2013. Myelination deficits in schizophrenia: evidence from diffusion tensor imaging. *Brain Structure & Function*, 218, 151-156.
- TANG, J. S., LIAO, Y. H., ZHOU, B., TAN, C. L., LIU, T. Q., HAO, W., HU, D. W. & CHEN, X. G. 2010. Abnormal anterior cingulum integrity in first episode, early-onset schizophrenia: A diffusion tensor imaging study. *Brain Research*, 1343, 199-205.
- TONNESEN, S., KAUFMANN, T., DE LANGE, A. M. G., RICHARD, G., DOAN, N. T., ALNAES, D., VAN DER MEER, D., ROKICKI, J., MOBERGET, T., MAXIMOV, I., AGARTZ, I., AMINOFF, S. R., BECK, D., BARCH, D. M., BERESNIEWICZ, J., CERVENKA, S., FATOUROS-BERGMAN, H., CRAVEN, A. R., FLYCKT, L., GURHOLT, T. P., HAUKVIK, U. K., HUGDAHL, K., JOHNSEN, E., JONSSON, E. G., KOLSKAR, K. K., KROKEN, R. A., LAGERBERG, T. V., LOBERG, E. M., NORDVIK, J. E., SANDERS, A. M., ULRICHSEN, K., ANDREASSEN, O. A., WESTLYE, L. T. & KAROLINSKA SCHIZOPHRENIA, P. 2020. Brain Age Prediction Reveals Aberrant Brain White Matter in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Multisample Diffusion Tensor Imaging Study. *Biological Psychiatry-Cognitive Neuroscience and Neuroimaging*, 5, 1095-1103.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

3.6 Magnetiserings överförings imaging (MTI) vid Schizofreni

3.6.1 Inledning till MTI

Sture Forsén och Ragnar Hoffman presenterade år 1963 en magnetisk dubbelresonansmetod tillämpbar på system där ett kärnspinn reversibelt överförs mellan två icke-ekvivalenta molekyler A och B (Forsen and Hoffman, 1963).

Spinn-relaxationstiden(T1A) i molekyler A erhöles genom studiet av relaxationen av spinn-A vid plötslig radiofrekvens RF excitation av spinn-B. De beskrev en enkel teori baserad på Blochs ekvationer som demonstrerades med resultat på hydroxyl-proton-utbytet i systemet salicylaldehyd och 2-hydroxy-acetofenon (Forsen and Hoffman, 1963).

Komu analyserade år 1992 relaxationen från magnetiserings överföring i vävnad från människa vid 0,1 tesla (Komu, 1992). Vatten-protonernas(aq) relaxations-parametrar bestämde han genom att använda magnet-spinn överförings-metoden introducerad av Forsén och Hoffman (Komu, 1992).

Han använde differentialekvationen för den resulterade spinnöverförings hastigheten MTR (eng. Magnetic Transfer Rate):

$$\text{MTR} = \frac{dM(t)}{dt} = -\frac{(M(t)_{aq} - M_o)}{T1_{aq}} - R_{aq,m} \cdot M_{aq}(t)$$

Där:

M_o är magnetiseringen av vatten-protonerna(aq) vid $t=0$,
 $M_{aq}(0) = M_o$,

$T1_{aq}$ är vattenproton(aq) relaxations tiden utan koppling till den makromolekulära fasen

$R_{aq,m}$ är, spinnöverföringshastigheten för magnetiseringen från vatten fasen till den makromolekulära fasen

$M_{aq}(t)$ är magnetiserings pulsen som avtar exponentiellt till jämviktsvärdet M_s enligt ekvationen:

$$M_{aq}(t) = M_a \cdot e^{-t/T1a} + M_s$$

Där $T1a = \left(\frac{1}{T1_{aq}} + R_{aq,m} \right)^{-1}$

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

$$M_s = M_o / (1 + T1_{aq} \cdot R_{aq,m})$$

$$M_o = M_a + M_s$$

$T1a$ är den skenbara protonrelaxationstiden hos den makromolekulära fasens protoner med RF-bestrålning på. Värdena på $T1_{aq}$ och $R_{aq,m}$ kan härledas från ovanstående ekvationer (Komu, 1992).

Relaxationsparametrarna $T1a$, M_a , M_s och M_o kan bestämmas genom att mäta $M_{aq}(t)$ som en funktion av MT pulsbredd och genom att anpassa de uppmätta intensiteterna till ekvationen:

$$M_{aq}(t) = M_a \cdot e^{-t/T1a} + M_s$$

Frivattenprotonens relaxationstid $T1_{aq}$, magnetiserings överförings hastigheten $R_{aq,m}$ och kontrast $MTC = M_a/M_o$ kan sedan beräknas från följande ekvationer:

$$T1_{aq} = T1a \cdot (M_o/M_s)$$

$$R_{aq,m} = (1 - M_s/M_o)/T1a$$

I MR bildbehandling är bildvoxel-intensiteten proportionell mot produkten:

$$M_z(t) \cdot \exp(-TE/T2).$$

Dock den exponentiella faktorn är konstant och påverkar inte värdet av $T1a$, $T1_{aq}$ eller $R_{aq,m}$ (Komu, 1992).

3.6.2 Sammanfattning av MTI och Schizofreni

Magnetiserings- överföringsavbildning(MTI) är speciellt känslig för myelin och axonala abnormiteter (Foong et al., 2000).

Myelinbrist vid Schizofreni kan detekteras och kvantifieras med en snabb MRT-kartläggningsmetod. Resultaten visar att kronisk Schizofreni kännetecknas av global mikroskopisk hypo-myelinisering av både vit och grå hjärnsubstans, vilket associeras med sjukdomens varaktighet och negativa symtom (Smirnova et al., 2021).

Den stora betydelsen av MTI är resultaten av dess kombination med DTI som visar sig indikera högre extracellulära koncentrationer av fritt vatten, vilket indikerar förekomsten av neuroinflammation (Raghava et al., 2021).

Neuroinflammation kan vara ett tidigt tecknen på Schizofreni. Om den åtgärdas tillräckligt tidigt i sjukdomsförloppet kan det möjligtvis leda till återhämtning och kanske förhindra utvecklingen till kronisk sjukdom. Detta har ökat fokus på antiinflammatoriska behandling av Schizofreni(Pasternak et al., 2016).

3.5.3 Slutsatser av MTI och Schizofreni

Den stora betydelsen av MTI är resultaten av dess kombination med DTI som visar sig kunna indikera högre extracellulära koncentrationer av fritt vatten, vilket indikerar förekomsten av neuroinflammation vid Schizofreni (Raghava et al., 2021). Om neuroinflammationen åtgärdas tidigt i sjukdomsförloppet kan det leda till möjlig återhämtning och kanske utvecklingen till kronisk sjukdom kan förhindras.

3.5.4 Referenser till MTI och Schizofreni

- FOONG, J., MAIER, M., BARKER, G. J., BROCKLEHURST, S., MILLER, D. H. & RON, M. A. 2000. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 68, 70-74.
- FORSEN, S. & HOFFMAN, R. A. 1963. Study of moderately rapid chemical exchange reactions by means of nuclear magnetic double resonance. *Journal of Chemical Physics*, 39, 2892-&.
- KOMU, M. 1992. Analysis of longitudinal relaxation rate constants from magnetization transfer MR images of human tissues at 0.1-T. *Magnetic Resonance Imaging*, 10, 35-40.
- PASTERNAK, O., KUBICKI, M. & SHENTON, M. E. 2016. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 173, 200-212.
- RAGHAVA, J. M., MANDL, R. C. W., NIELSEN, M. O., FAGERLUND, B., GLENTHOJ, B. Y., ROSTRUP, E. & EBDRUP, B. H. 2021. Multimodal assessment of white matter microstructure in antipsychotic-naive schizophrenia patients and confounding effects of recreational drug use. *Brain Imaging and Behavior*, 15, 36-48.
- SMIRNOVA, L. P., YARNYKH, V. L., PARSHUKOVA, D. A., KORNETOVA, E. G., SEMKE, A. V., USOVA, A. V., PISHCHELKO, A. O., KHODANOVICH, M. Y. & IVANOVA, S. A. 2021. Global hypomyelination of the brain white and gray matter in schizophrenia: quantitative imaging using macromolecular proton fraction. *Translational Psychiatry*, 11.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

3.7 ^1H -MR spektroskopi och Schizofreni

En utförlig beskrivning av grunderna för ^1H -MR spektroskopi kan inhämtas från min tidigare bok (Persson, 1982):

”Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans”

Boken kan läsas inskannad på följande länk:

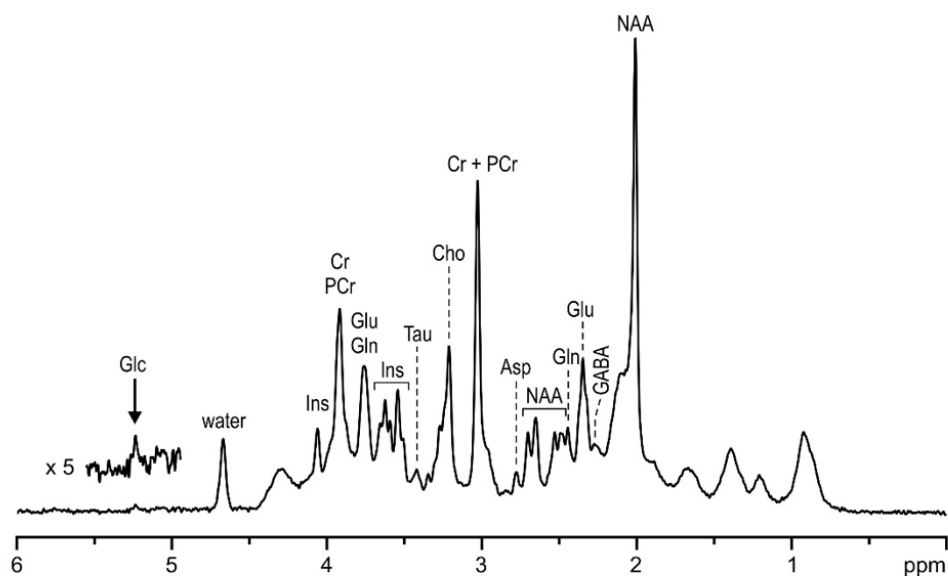
<http://www2.msf.lu.se/b-persson/4-KrnspinnresonansNMR,MRI,fNMR-fcNMR.html>

3.7.1 Hjärnans ^1H -NMR spektrum

Tkac och medarbetare visade år 2001 resultaten av *in vivo* ^1H -NMR-spektroskopi av den mänskliga hjärnan vid 7 tesla. Karakteristiska spektrala mönster av ett stort antal neuro-metaboliter, kan urskiljas i detta *in vivo* spektrum (Tkac et al., 2001).

Denna metod har utvecklats till att bli ett användarvänligt verktyg för rutin ^1H kärnmagnetisk resonans (NMR) spektroskopi av den mänskliga hjärnan. Analys av ett *in vivo* ^1H -NMR-spektrum mätt från den mänskliga hjärnan på 7 T kan ge tillförlitlig kvantifiering av mer än femton olika metaboliter som visas i figur 3-7.1 (Tkac and Gruetter, 2005).

Vid ^1H -MR-spektroskopi av proteiner och metaboliter i vattenlösning användes som kalibrerings standard (0 ppm) den kemiska föreningen DSS (4,4-dimetyl-4-silanpentan-1-sulfonsyra). I tabell 3.7-1 förklaras hur de i Figur 3.7-1 visade förkortningarna av hjärnans metaboliter skall tolkas,



Figur 3.7-1

In vivo ^1H NMR-spektrum mätt från den mänskliga hjärnan vid 7 tesla (Tkac and Gruetter, 2005) (Figur from författaren med tillåtelse).

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

Tabell 3.7-1

De i Figur 3.7-1 visade förkortningarna av hjärnans metaboliter kan tolkas enligt nedanstående tabell.

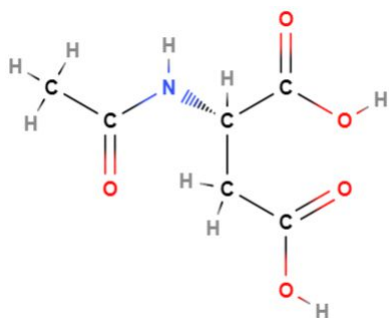
	Förkortning	Metabolit	ppm
1	NAA	N-acetylaspartyl	2.03
2	NAAG	N-acetylaspartyl-glutamat	
3	Cr	Kreatin	3.0
4	PCr	Fosfor-Kreatin	3.0
5	Cho	Kolin	3.2
6	Glu	Glutamat	3,8
7	Gln	Glutamin	2.2-2.4
8	Glx	Glutamat + Glutamin	3.8
9	Glx	Glutamat + Glutamin	2.2-2.4
10	Glx	Glutamat + Glutamin	
11	GABA	Gamma-Amino-Smörtsyra	2.2-2.4
12	mI	Myoinositol	3.5
12	Ins	Inositol	
13	GSH	Glutation	2,95
14	Gly	Glycin	
15	Ser	Serin	
16	Tau	Taurin	
17	Lip	Lipid	1.3
18	Lac	Lactate	1.3
19	Ala	Alanin	1.48
20		Citrat	2.6
21	Glc	Glucos	3.44

3.7.2 N-acetylaspartat “NAA”

Den dominerande toppen vid 2 ppm i ^1H -MR spektrum från hjärnan härrör från N-acetylaspartat (NAA), som en för nervsystemet specifik metabolit. NAA är den acetylerade formen av aminosyran Asparaginsyra (förkortas Asp eller D), vars anjon, salter och estrar kallas aspartat. Dess kemiska formel visas i **Figur**

3.7-2 nedan. NAA är en direkt föregångare till N-acetylaspartylglutamat, (NAAG) som är den vanligaste neuropeptiden i den mänskliga hjärnan.

NAA finns i höga koncentrationer i neuroner och är en markör för neuronal aktivitet. Processer som förstör neuroner, såsom högmaligna tumörer cerebrala metastaser och primärt CNS-lymfom samt strålningsinducerad nekros reducerar koncentrationen av NAA.



Figur 3.7-2.

Kemisk strukturformel av NAA (molekylvikt 173 Da i jonform). Acetat delen (CH_3CO) till vänster, är bunden till aminkvävet i aspartatmolekylen. I ^1H -MR spektrum bidrar de 3 metyl väteatomerna i acetatgruppen med en frekvens förskjutning av 2,02 ppm i förhållande MRS-standarden DSS (Molview).

NAA i neuroner, verkar vara en nyckellänk i de distinkta biokemiska egenskaperna hos CNS-metabolismen. Under den tidiga utvecklingen av centrala nervsystemet (CNS), ökar NAA-produktion i neuroner och används i syntesen av fettsyror och steroider. De fettsyror och steroider som produceras fortsätter sedan att användas för myelin-lipidsyntes. När postnatal myelinering är avslutad kan NAA fortsätta att vara involverad i myelin lipidomsättning hos vuxna, men det verkar också antaga andra roller, inklusive en bioenergetisk roll i neuronala mitokondrier.

NAA- och ATP-metabolismen verkar vara indirekt kopplade, varigenom acetylering av aspartat kan underlätta dess avlägsnande från neuronala mitokondrier och därigenom gynna omvandling av glutamat till alfa-ketoglutarat som kan komma in i trikarboxylsyrcykeln för energiproduktion. I sin roll som en mekanism för att öka mitokondriell energiproduktion från glutamat, har NAA en nyckelposition i att fungera som en magnetisk resonansspektroskopi markör för neuronal hälsa (Moffett et al., 2007).

Sammanfattning NAA ^1H -MRS och Schizofreni

Signifikanta skillnader mellan kaudal och rostral NAA-koncentration finns i den del av de basala ganglierna som kallas *accumbens* ACC hos patienter med Schizofreni men inte hos friska kontrollpersoner. Denna skillnad indikerar att neuronal densitet eller integritetsskillnader mellan ACC-subregioner kan vara karakteristiska för Schizofreni (Hardy et al., 2011).

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

Statistisk analys visade att NAA nivåerna i parieto-occipital regionen hos schizofreni patienter var negativt korrelerade ($r = -0,84$, $p = 0,005$) till svårighetsgraden av negativa symptom. Men man observerade inga signifikanta samband mellan NAA nivåer och dosering av klassiska eller atypiska antipsykotisk medicinering eller Bensodiazepin användning (Marsman et al., 2014).

En metaanalys visar att NAA-koncentrationerna är lägre i frontallob och talamus hos patienter med första episod psykos jämfört med kontroller. Vid kronisk Schizofreni är NAA-nivåerna lägre än hos kontroller i de flesta kortikala regioner såväl som i frontala vita substansen. De med hög risk för psykos uppvisar lägre NAA-nivåer i hippocampus jämfört med kontroller. Dessa resultat indikerar att Schizofreni är associerad med lägre neural metabolisk aktivitet som påverkar flera hjärnområden när sjukdomen fortskrider (Whitehurst et al., 2020).

I en studie med 49 försökspersoner undersöktes hjärnans $^1\text{H-MRS}$ från den occipitala regionen. Dessutom mättes cirkulerande NAA med masspektrometri. i blodplasma från fastande försökspersoner Resultaten av studien indikerar att cirkulerande NAA-nivåer inte återspeglar centrala (occipital) NAA-nivåer, kognitiv funktion eller cerebral småkärlsjukdom hos människa (Rebelos et al., 2022)

Slutsats av in vivo NAA $^1\text{H-MRS}$ och Schizofreni

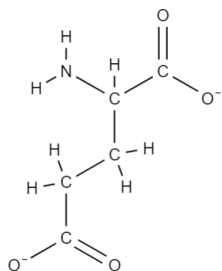
Resultaten visar att NAA-koncentrationerna är lägre i frontallob och talamus hos patienter med första episod psykos jämfört med kontroller vilket indikerar att Schizofreni är associerad med lägre neural metabolisk aktivitet. Då sjukdomen fortskrider kan fler hjärnområden påverkas.

NAA nivåerna i parieto-occipital området visade sig var negativt korrelerade ($r = -0,84$, $p = 0,005$) till svårighetsgraden av negativa symptom.

^^

3.7.3 Glutamat “GLU”

Glutaminsyra (förkortad som Glu eller E, eng Glutamic acid) är en av de 20-23 proteinogena aminosyror, med kodonerna GAA och GAG.



Figur 3.7-3.

Kemisk strukturformel av Glutmat i jonform.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

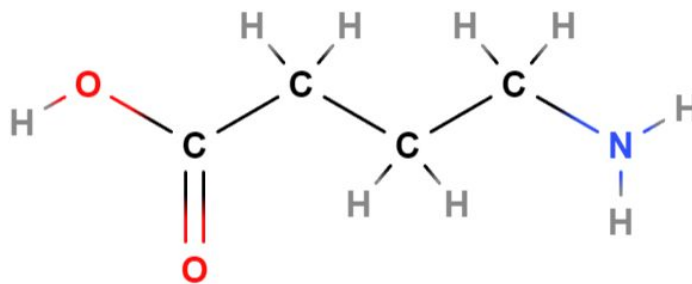
Glutaminsyra är en icke-essentiell aminosyra vars kaboylatsalter kallas glutamater. Glutamat är den viktigaste excitatoriska neuro-transmittorn och finns i mer än hälften av all nervvävnad. För att förhöja smaken på mat används framför allt natriumglutamat (eng. *mono-sodium glutamate* eller *MSG*, även E621).

Glutamat används också av hjärnan för att syntetisera GABA (Gamma-Amino-smörtsyra eng. *Butyric Acid*), som är den huvudsakliga hämmande signalsubstansen i dägg-djurens centrala nervsystem. GABA spelar en viktig roll för att reglera neuronal excitabilitet i hela nervsystemet och som också är direkt ansvarig för regleringen av muskler ton hos människor.

Sammanfattning av in vivo ¹H-MRS av Glutamat vid Schizofreni

När *N*-methyl-D-aspartat receptorn (NMDA) fungerar korrekt, utlöser glutamat-bindning till NMDA-receptorer på hämmande-neuroner frisättning av GABA som i sin tur modererar frisättningen av glutamat från intilliggande excitatoriska neuroner. Men om NMDA-receptorer på de inhiberande GABA-interneuronerna är hypoaktiva, hämmas GABA-frisättningen och de intilliggande excitatoriska neuronerna blir hyperexciterade vilket kan resultera i överskott av glutamat som metabliseras till glutamin. (Bissonnette et al., 2022).

En systematisk översyn av alla ¹H-MRS studier fram till år 2022 av glutamatförändringar hos patienter med psykos i tidig fas visade emellertid inga säkra tecken på glutamatförändringar i områden av hippocampus, cerebellum, thalamus och mediala prefrontala regionen (Bissonnette et al., 2022).



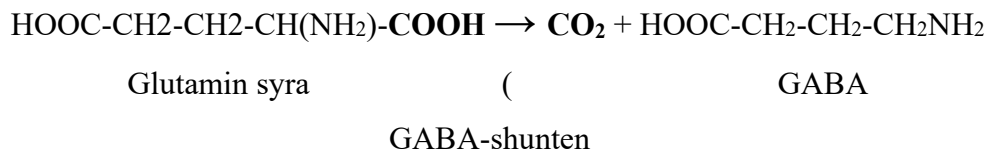
Figur 3.7-4

Kemisk strukturformel av Gamma-Aminosmörtsyra (γ -Aminobutyric acid, på eng. GABA) (Molvi ew)

3.7.4 "GABA" Gamma-Amino-Smörsyra

Gamma-Aminosmör syra (γ -Amino-Butyric-Acid, på eng. GABA) är den främsta hämmande signalsubstansen i däggdjurens centrala nervsystem. Den spelar huvudrollen för att reducera neuronal excitabilitet i hela nervsystemet. Hos människor är GABA också direkt ansvarig för regleringen av muskeldpänning. Även om GABA i kemiska termer är en aminosyra, är den inte inkorporerad i proteinstrukturer.

Exogen GABA penetrerar inte blod-hjärnbarriären utan det syntetiseras i hjärnan från glutamat med hjälp av enzymet *L-glutaminsyradecarboxylas* (GAD) med den aktiva formen av vitamin B6, pyridoxalfosfat PLP, som en kofaktor. Denna process omvandlar den excitoriska signalsubstansen *glutamat*, till GABA som är en hämmande neurotransmittorn. GABA omvandlas emellertid tillbaka till glutamat genom en metabolisk väg som kallas GABA-shunten.



Hos ryggradsdjur verkar GABA på hämmande synapser i hjärnan genom att binda till specifika transmembran receptorer i plasmamembranet av både pre- och postsynaptiska neuronala processer. Denna bindning orsakar öppning av jonkanaler för att tillåta flödet av negativt laddade kloridjoner in i cellen eller positivt laddade kaliumjoner ut ur cellen. Denna verkan resulterar i en negativ förändring av transmembran-potentialen, vilket vanligtvis orsakar hyperpolarisering.

Två allmänna klasser av GABA-receptorer är kända: GABA-A där receptorn är en del av ett ligandstyrt jonkanalkomplex, och GABA-B-metabotropa receptorer, som är G-proteinkopplade receptorer som öppnar eller stänger jonkanaler via mellanliggande G-proteiner..

Sammanfattning av in vivo GABA ¹H-MRS och Schizofreni

I en studie som mätte GABA/kreatin(Cr)-förhållanden i de prefrontala och parieto-occipitala cortexerna observerades signifikant lägre GABA/Cr-kvoter hos patienter med Schizofreni i den prefrontala cortex jämfört med friska kontroller. GABA/Cr kvotern i den prefrontala cortex korrelerade negativt med kognitiv funktion hos patienterna. Medan ingen signifikant förändring i

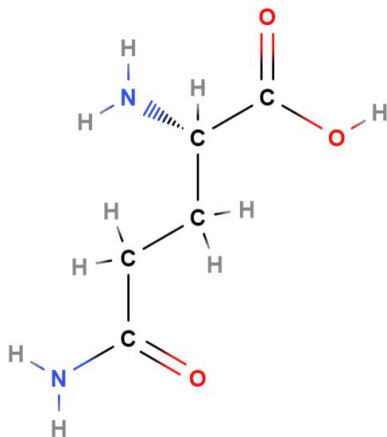
GABA/Cr-förhållandet observerades i parieto-occipital cortex, inte heller var nivåerna av glutamat, NAA, kreatin och kolin olika hos patienter och kontroller i den prefrontala och parieto-occipitala cortexen (Marsman et al., 2014).

Poängen för ”*Cambridge Gambling Task*”(CGT) korrelerade inte signifikant med förhållandet GABA/Cr eller Glx/Cr i mitten av ACC eller Occipita Cortex. Resultaten av deras studie tyder på att GABA- och Glx-koncentrationer spelar en distinkt roll för att reglera impulsivitet och risksannolikhet under beslutsfattande beteende under riskförhållanden (Fujihara et al., 2015).

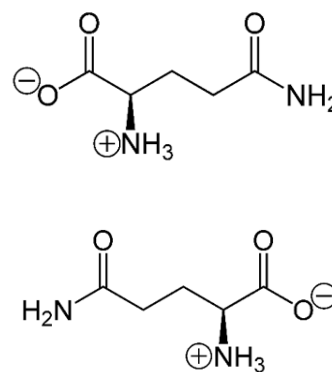
3.7.5 “GLN” Glutamin

Glutamin (förkortat som Gln eller Q; kodad av kodonen CAA och CAG) är en essentiell α -aminosyra som används i biosyntesen av proteiner. Den innehåller en α -aminogrupp (som är i den protonerade $-\text{NH}_3^+$ formen under biologiska förhållanden), en α -karboxylsyragrupp (som är i den deprotonerade $-\text{COO}^-$ formen under biologiska förhållanden), och med en sidokedjeamid som ersätter sidokedjans hydroxyl av glutaminsyra med en aminfunktionell grupp, klassificerar den som en laddningsneutral, polär (vid fysiologiskt pH) aminosyra.

Kroppen kan normalt syntetisera tillräckliga mängder av Glutamin, men i vissa fall av stress ökar kroppens efterfrågan på glutamin som kan tillföras via kosten. I mänskligt blod är glutamin den vanligaste fria aminosyran, med en koncentration på cirka 500–900 $\mu\text{mol/l}$.



Figur 3.7-8a
Glutamin



Figur 3.7-8b
Glutamin i zwitterionisk form vid neutralt pH:
L-glutamine (övre) och D-glutamine(nedre)

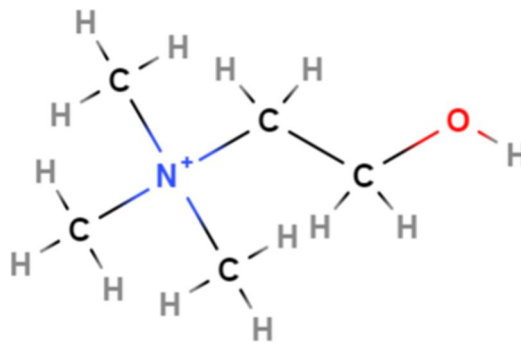
Sammanfattning av in vivo Glutamin ¹H-MRS och Schizofreni

Signifikant förhöjda nivåer av glutamin observeras hos Schizofreni-patienter liksom förhöjt förhållande mellan glutamin och glutamat medan nivån av glutamat var oförändrad jämfört med friska kontroller.

Glutamin nivåerna är också positivt korrelerade med svårighetsgraden av psykotiska symtom vilket överensstämmer med ökad glutamatergisk synaptisk frisättning vid Schizofreni i enlighet med dysfunktion av NMDA-receptorn (Bustillo et al., 2014).

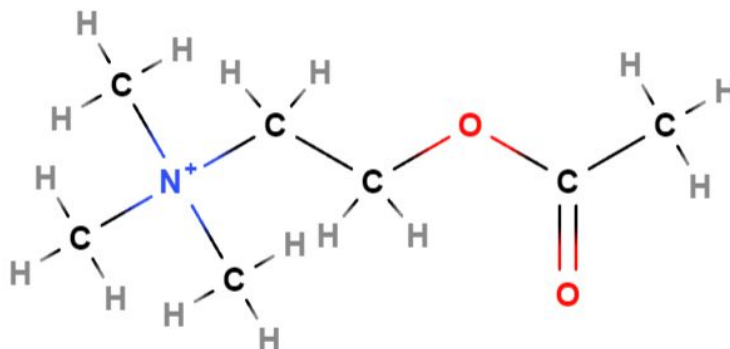
3.7.6 Kolin “Cho”

Kolin (Choline eng.) är ett vattenlösligt näringsämne som tillhör kvarternära ammoniumsalter, 2-Hydroxy-*N,N,N*-trimetyl-etan-1 aminium.



Figur 3.7-9
Förenklad formel för kolin (Molvew)

Kolin är prekursor molekyl för signalsubstansen acetylkolin, vilken fungerar som en neurotransmittor i hjärnan och vid den neuromuskulära förbindelsen hos kroppens muskler.



Figur 3.7-10 Förenklad formel för acetylkolin

Acetylkolin frigörs av nervceller för att sända signaler till andra celler. Dess namn härstammar från dess kemiska struktur: det är en ester av ättiksyra och kolin. Delar i kroppen som använder eller påverkas av acetylkolin kallas kolinerga. Ämnen som stör acetylkolin aktivitet kallas antikolinergika.

Kolin “Cho” ¹H-MRS och Schizofreni

Smucny och medarbetare visade år 2022 med MRS på ökad kolin nivå i de dorsolaterala prefrontala och visuella cortexerna hos patienter med nyligen debuterad Schizofreni (Smucny et al., 2022). De undersökte nivåerna av N-acetylaspartat (NAA), myo-inositol, glutamat, kolin och kreatin med 3 T magnetisk resonansspektroskopi (MRS) i dorsolaterala prefrontala (DLPFC) och visuella cortex (VC) hos nyligen debuterade individer med SZ (n = 40) och friska kontroller (HC) (n = 47).

Personer med SZ visade signifikant högre kolin i både DLPFC och VC, men inga skillnader i NAA, myo-inositol, glutamat eller kreatin i någon av regionerna. En negativ korrelation på trendnivå observerades också mellan NAA i DLPFC hos patienter med negativa symtom i Schizofreni(SZ).

Resultaten tyder på att kolin ökar i både prefrontala och occipitala cortex under nyligen debuterade SZ. Den observerade ökningen av kolin-föreningar i både DLPFC och VC under den senare förlopp i SZ kan återspegla ökad membranombyggnad i aktiverad mikroglia och astrocyter som svar på neuroinflammation (Smucny et al., 2022).

Tabell 3.7-2

Dorsolateral prefrontal cortex voxel Creatine-Normaliserade värden i 37 patienter och 42 friska kontrollpersoner (41 för NAA). ** p < 0,001 (Smucny et al., 2022).

Kreatin - Normaliserade Värden	Friska controller Medelvärde ± SD	Schizofreni patienter Medelvärde ± SD
NAA /Kreatin	1,478 ± 0,016	1,474 ± 0,017
Glutamat /Kreatin	1,225 ± 0,015	1,203 ± 0,016
Myo-inositol /Kreatin	0,835 ± 0,010	0.854 ± 0,011
Kolin /Kreatin	0,234 ± 0,003**	0,250 ± 0,004**

Tabell 3.7-3

Visuell cortex voxel Creatine-Normaliserade värden i 36 patienter och 40 friska kontrollpersoner (39 för glutamat) * p = 0,015 (Smucny et al., 2022)..

Kreatin - Normaliserade Värden	Friska controller medelvärde±SD	Schizofrenipatienter medelvärde±SD
NAA /Kreatin	1,509 ± 0,014	1,516 ± 0,015
Glutamat /Kreatin	1,122 ± 0,017	1,091 ± 0,019
Myo-inositol /Kreatin	0,767 ± 0,008	0,779 ± 0,009
Kolin /Kreatin	0,162 ± 0,003*	0,170 ± 0,003*

Freedman och medarbetare rapporterade år 2022 om betydelsen av kolin, folsyra, vitamin D för fostrets hjärnutveckling av psykospektrat (Freedman et al., 2022).

Kolin, folsyra och vitamin D är viktiga för fostrets hjärnutveckling, vilket kan vara de första stegen i patogenesen av det psykotiska spektrumet. Brister på mikronäringsämnen har associerats med förändringar i fostrets hjärnutveckling, vilket manifesteras som tidiga problem i barndomens beteende och kognition, och senare som ökad förekomst av psykotiska störningar och autismspektrumtillstånd.

Mikronäringsstillskott kan inte bara förhindra brist, utan de kan också positivt påverka hjärnans utveckling i samband med andra riskfaktorer hos modern, såsom infektion, stress, inflammation och missbruk.

Många gener som är förknippade med senare psykotisk sjukdom är starkt uttryckta i fostrets hjärna, där de är ansvariga för olika neuroutvecklingsmekanismer.

Förutom deras effekter på hjärnans utveckling, har mikronäringsvitaminer effekter på andra aspekter av graviditet och fosterutveckling, inklusive förebyggande av för tidig förlossning och andra utvecklingsavvikelser.

Kompletterande mikronäringsvitaminer bör således vara en del av god mödravård, vilket redan har skett för folsyra och vitamin D och nu förespråkas även för kolin.

Fördelarna med dessa mikronäringsämnen inkluderar skydd av hjärnans utveckling och möjligheten för minskad risk för framtida psykotiska störningar hos de barn som är antingen genetiskt eller miljömässigt sårbara (Freedman et al., 2022).

Sammanfattning av Kolin "Cho" ¹H-MRS och Schizofreni

Resultaten av ¹H-MRS studier tyder på att kolin ökar i både prefrontala och occipitala cortex under nyligen debuterade SZ vilket indikerar tecken på neuroinflammation.

Resultaten från graviditets studier av kolin konvergerar mot Freedman's följande rekommendationer för att motverka fostrets hjärnutveckling av psykosspektrat:

- (1) Kolin- eller fosfatidylkolin-tillskott behövs av de flesta kvinnor för att nå optimala nivåer för att effektivt stödja fostrets hjärnutveckling, särskilt under graviditeter med inslag av stress, infektion och missbruk;
- (2) Kosttillskott bör initieras så snart som möjligt under graviditeten för att stödja fostrets hjärnutveckling;
- (3) Baserat på för närvarande tillgängliga data är en optimal dos av fosfatidylkolin 4200 mg per dag från före befruktning eller så snart som möjligt under graviditeten. Denna form producerar de högsta plasmanivåerna av kolin och de lägsta nivåerna av trimetylaminoxid (Freedman et al., 2022).

3.7.7 Referenser

- BISSONNETTE, J. N., FRANCIS, A. M., MACNEIL, S., CROCKER, C. E., TIBBO, P. G. & FISHER, D. J. 2022. Glutamate and N-Acetylaspartate Alterations Observed in Early Phase Psychosis: A Systematic Review of Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Studies. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 321.
- BUSTILLO, J. R., CHEN, H., JONES, T., LEMKE, N., ABBOTT, C., QUALLS, C., CANIVE, J. & GASPAROVIC, C. 2014. Increased Glutamine in Patients Undergoing Long-term Treatment for Schizophrenia A Proton Magnetic Resonance Spectroscopy Study at 3 T. *Jama Psychiatry*, 71, 265-272.
- FREEDMAN, R., HUNTER, S. K., LAW, A. J., CLARK, A. M., ROBERTS, A. & HOFFMAN, M. C. 2022. Choline, folic acid, Vitamin D, and fetal brain development in the psychosis spectrum. *Schizophrenia Research*, 247, 16.
- FUJIHARA, K., NARITA, K., SUZUKI, Y., TAKEI, Y., SUDA, M., TAGAWA, M., UJITA, K., SAKAI, Y., NARUMOTO, J., NEAR, J. & FUKUDA, M. 2015. Relationship of gamma-aminobutyric acid and glutamate plus glutamine concentrations in the perigenual anterior cingulate cortex with performance of Cambridge Gambling Task. *Neuroimage*, 109, 102-108.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

- HARDY, C. J., TAL, A., BABB, J. S., PERRY, N. N., MESSINGER, J. W., ANTONIUS, D., MALASPINA, D. & GONEN, O. 2011. Multivoxel Proton MR Spectroscopy Used to Distinguish Anterior Cingulate Metabolic Abnormalities in Patients with Schizophrenia. *Radiology*, 261, 542-550.
- MARSMAN, A., MANDL, R. C. W., KLOMP, D. W. J., BOHLKEN, M., BOER, V. O., ANDREYCHENKO, A., CAHN, W., KAHN, R. S., LUIJTEN, P. R. & POL, H. E. H. 2014. GABA and glutamate in schizophrenia: A 7 T H-1-MRS study. *Neuroimage-Clinical*, 6, 398-407.
- MOFFETT, J. R., ROSS, B., ARUN, P., MADHAVARAO, C. N. & NAMBOODIRI, A. M. A. 2007. N-acetylaspartate in the CNS: From neurodiagnostics to neurobiology. *Progress in Neurobiology*, 81, 89-131.
- PERSSON, B. 1982. *Medicinska tillämpningar av kärnspinnresonans - NMR (in Swedish)*, Lund, Sweden, Studentlitteratur.
- REBELOS, E., DANIELE, G., CAMPI, B., SABA, A., KOSKENSALO, K., IHALAINEN, J., SAUKKO, E., NUUTILA, P., BACKES, W. H., JANSEN, J. F. A., DAGNELIE, P. C., KÖHLER, S., DE GALAN, B. E., VAN SLOTEN, T. T., STEHOUWER, C. D. A. & FERRANNINI, E. 2022. Circulating N-Acetylaspartate does not track brain NAA concentrations, cognitive function or features of small vessel disease in humans. *Scientific Reports*, 12, 1-10.
- SMUCNY, J., CARTER, C. S. & MADDOCK, R. J. 2022. Magnetic resonance spectroscopic evidence of increased choline in the dorsolateral prefrontal and visual cortices in recent onset schizophrenia. *Neuroscience letters*, 770, 136410.
- TKAC, I., ANDERSEN, P., ADRIANY, G., MERKLE, H., UGURBIL, K. & GRUETTER, R. 2001. In vivo H-1 NMR spectroscopy of the human brain at 7 T. *Magnetic Resonance in Medicine*, 46, 451-456.
- TKAC, I. & GRUETTER, R. 2005. Methodology of H-1 NMR spectroscopy of the human brain at very high magnetic fields. *Applied Magnetic Resonance*, 29, 139-157.
- WHITEHURST, T. S., OSUGO, M., TOWNSEND, L., SHATALINA, E., VAVA, R., ONWORDI, E. C. & HOWES, O. 2020. Proton Magnetic Resonance Spectroscopy of N-acetyl Aspartate in Chronic Schizophrenia, First Episode of Psychosis and High-Risk of Psychosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 119, 255-267.

3.8 Kombinerade avbildnings metoder och Schizofreni

3.8.1 Nukleära metoder och MR

Liddle genomförde 1997 en dynamisk neuroimaging studie med PET, SPECT och fMRI (Liddle, 1997).

Fynden avslöjar onormal funktion i många områden av associationsbarken och relaterade subkortikala kärnor. Dessutom indikerar mönstren för hjärnaktivitet under uppgifter som ordgenerering att Schizofreni kännetecknas av avvikande koordination av hjärnaktivitet i olika cerebrala områden (Liddle, 1997).

Buchsbaum, och medarbetare presenterade 1998 en DTI studie av vit hjärnsubstans med diffusionsanisotropi kombinerad med metabolisk PET vid Schizofreni (Buchsbaum et al., 1998).

Diffusionstensorimaging, visade i statistiska sannolikhetskartor signifikant lägre diffusions anisotropi i den vita substansen i den prefrontala cortex hos schizofrena patienter än hos normala kontroller.

Samregistrerade sMRI och PET-skanningar med ^{19}F -deoxyglukos avslöjade signifikant lägre korrelations koefficienter mellan metabola hastigheter i den prefrontala cortex och striatum hos patienter än hos kontroller. Dessa fynd indikerar minskad fronto-striatal anslutning vid Schizofreni (Buchsbaum et al., 1998).

Pasternak och medarbetare beskrev år 2016 in vivo avbildning av neuroinflammation vid schizofreni (Pasternak et al., 2016).

De använde positron-emissions-tomografi (PET) med ligander vilka binder till aktiverade mikroglior, som initierar den inflammatoriska kaskaden.

Magnetisk-transfer-imaging (MTI) kan identifiera förändringar i vatteninnehåll, som förväntas öka på grund av neuroinflammation.

Diffusions-tensor-avbildning (DTI) som kan identifiera förändringar i vatteninnehållet genom mikrostrukturella förändringar som påverkar diffusiviteten hos vattenmolekyler.

Pasternak använde en modell med avbildning av fritt vatten för att identifiera den extracellulära volymen, som sannolikt är mer specifik för neuroinflammation än förändringar i totala vatteninnehållet (Pasternak et al., 2016).

D2-Receptor PET och DTI

Plaven-Sigray och medarbetare presenterade år 2022 en metaanalys och en patientstudie av dopaminD2-receptor tillgänglighet i talamus vid Schizofreni (Plaven-Sigray et al., 2022).

En metaanalys, inklusive resultaten från deras egen studie, bekräftade signifikant lägre D2-R-tillgänglighet i talamus hos patienter.

Diffusion-tensor-imaging(DTI) utfördes i en undergrupp av 11 patienter och 15 kontroller vilken antydde att patienter hade lägre fraktionerad anisotropi-värden jämfört med kontroller i den främre talamus strålningen.

Fyndet stöder hypotesen om en dysreglering av dopaminerg neurotransmission i talamus vid Schizofreni, och det antas att detta kan ligga till grund för en störning av talamo-kortikal anslutning (Plaven-Sigray et al., 2022).

3.8.2 Kombinationer med sMRI och fMRI

Nenadic och medarbetare presenterade år 2020 en översiktsartikel med aktuella resultat om störningar av neuronala nätverk på en strukturell och funktionell nivå vid Schizofreni.

Sammanfattning av resultatens kliniska betydelse relaterad till Schizofreni:

- Metodisk nyutveckling inom MR-morfometri möjliggör en alltmer differentierad analys av tidiga hjärn-strukturella förändringar (t.ex. gyrifiering).
- Longitudinella studier visar volymminskningar, särskilt i prefrontala och övre temporala cortexområdena, ibland även före sjukdomsdebut, men ökade sedan under de första åren av Schizofreni.
- Kognitiv träning förbättrar aktiveringen av kognitiva uppgifter.
- Hjärnans strukturella mönster kan förutsäga svar på terapier.

(Nenadić, 2020).

Kombinerad sMRI/CBF och fMRI

Chen och medarbetare studerade 2022 förändrad koppling av cerebralt blodflöde och funktionell aktivitet hos patienter med Schizofreni i första avsnittet med auditiva-verbala-hallucinationer(AVH) (Chen et al., 2022).

Deras fynd pekar på skillnaden i neurovaskulär koppling mellan AVH- och icke-AVH-patienter. Dysfunktionen hos en modell baserad på lillhjärnans prediktiva och beräkningsroll kan öka excitabiliteten i hörselbarken, vilket kan

hjälpa till att förstå den neuropatologiska mekanismen för AVH (Chen et al., 2022).

Kombinerad sMRI. fMRI och hjärtfrekvensvariabilitet

Bengtsson och medarbetare rapporterade år 2020 studier av förhållandet mellan hjärtfrekvens-variabilitet och funktionell och strukturell anslutning i hjärnan med autonoma modulerings nätverk hos patienter med Schizofreni (Bengtsson et al., 2020).

Hjärt-frekvens-variabilitet(HRV), är ett mått på aktiviteten i det autonoma nervsystemet(ANS), som är reducerad hos patienter med Schizofreni. Det fanns ett signifikant negativt samband mellan dosering av antipsykotisk medicin, HRV och resultaten av alla neuro-abbildnings-åtgärder relaterade till HRV.

De drar slutsatsen att ACC-anslutningen verkar påverkad vid Schizofreni, både strukturellt och funktionellt, och att ACC-cerebellum-anslutningen, såväl som cerebellär funktion, är associerad med reglering av det autonoma nervsystemet(ANS) hos patienter med Schizofreni (Bengtsson et al., 2020).

3.8.3 Kombinationer med DTI

Kombinerad fMRI och DTI

Leroux och medarbetare rapporterade år 2013 resultat från en kombinerad DTI och fMRI studie av avvikelser i språknätverket hos patienter med schizofren(Leroux et al., 2013).

Jämfört med friska deltagare observerades lägre fMRI aktivitet och lägre diffusionsvärden hos patienter med Schizofreni. I första hand observerades ett förändrat diffusionsfunktionellt förhållande hos patienter i den vänstra mitten av temporala regionen. Samband mellan DTI och fMRI i den vänstra mitten av temporala regionen av hjärnan hos patienter med Schizofreni uppvisade gentemot graden av fMRI hjärnaktivering signifikanta positiv korrelation för fraktionerad anisotropi (FA; $r=0,64$) och negativ korrelation för radiell diffusivitet (RD; $r=-0,49$)-

Deras resultat indikerar ett nära samband mellan diffusion och funktionella brister hos patienter med Schizofreni, vilket tyder på att WM integritetsstörning kan vara en orsak till funktionella förändringar i språknätverket hos patienter med Schizofreni (Leroux et al., 2013).

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

Gurholt och medarbetare rapporterade år 2020 resultaten från sMRI och DTI studier av fritt vatten i mikrostrukturell vit substans och kopplingar till subkortikala strukturer vid kronisk Schizofreni (Gurholt et al., 2020).

De tillämpade multipel linjär regression för att undersöka samband mellan:

- patientstatus och regional vit hjärn-substans mikrostruktur,
- läkemedelsdos eller kliniska symptom på vit substans mikrostruktur hos patienter
- för interaktioner mellan subkortikala volymer och diagnos på mikrostrukturell vit substans regioner som visar signifikanta skillnader mellan patientkontroller.

Patienterna hade signifikant minskad frivatten-korrigerad fraktionell anisotropi FA, vilken förklaras av minskad axiell diffusivitet och ökad radiell diffusivitet RD i främre korona radiata (ACR) och den vänstra främre delen av den inre kapseln (ALIC) jämfört med kontroller. I fornix hade patienterna signifikant ökad RD.

Hos patienter var positiva symptom associerade med lokaliserad ökad fritt vatten och negativa symptom med lokaliserad minskad fraktionell anisotropi FA och ökad radiell diffusivitet RD.

Resultaten tyder på ett specifikt mönster av frontal vit substans axonal degeneration och demyelinisering och fornix-demyelinisering (Gurholt et al., 2020).

Kombinerad , fMRI, sMRI och DTI

Vitolo och medarbetare redovisade år 2017 en meta-analys av sMRI och DTI –studier av vit hjärnsubstans hos patienter med schizofren (Vitolo et al., 2017). WM-buntarna i både sMRI och DTI-studierna visade en utbredd störning vid Schizofreni som involverade specifika cerebrala kretsar istället för väldefinierade regioner (Vitolo et al., 2017).

Ho och medarbetare rapporterade år 2019 en syntes av strukturell sMRI, DTI funktionella anslutningar i vilotillstånd hos amygdala vid Schizofreni och bipolär sjukdom (Ho et al., 2019). Minskade vänster-, höger- och totala amygdalavolymer hittades vid Schizofreni, i förhållande till friska kontroller. Generellt observerades vid Schizofreni minskad amygdala-orbitofrontal funktionell anslutning (Ho et al., 2019).

Kombinationer med DTI och MTI

Raghava och medarbetare presenterade år 2021 multimodal bedömning av vit substans mikrostruktur hos antipsykotiska-naiva Schizofreni patienter och effekter av droganvändning för självmedicinering (Raghava et al., 2021).

Raghava kombinerade DTI och MTI för att med 3 tesla MR-scanner undersöka WM-integritet.

Partiell minsta kvadratkorrelation (PLSC) metoden användes för att tillsammans analysera följande härledda mått

- fraktionell anisotropi (FA),
- axiell diffusivitet (AD),
- radiell diffusivitet (RD),
- anisotropi (MO) och
- magnetiseringsöverföringen ratio (MTR)

samt identifiera gruppskillnader och samband med psykopatologi.

Den sekundära PLSC-gruppskillnads analysen utan brukare av droger visade ett signifikant mönster av lägre FA och högre AD, RD, MO, MTR hos patienter ($p = 0,04$). Detta mönster hos de substansfria patienterna överensstämmer med högre extracellulära koncentrationer av fritt vatten, vilket kan återspegla neuroinflammation. Inga signifikanta samband med psykopatologi observerades. Självmedicinering verkar vara en förvirrande fråga, som kräver uppmärksamhet i framtida WM-studier (Raghava et al., 2021).

I den fullständiga provgrupps-PLSC-analysen mellan patienter (N=51) och kontroller (N=55), fann de en signifikant latent variabel, LV1 ($p = 0,04$; korsblock-kovarians = 46,3%) där patienterna uppvisade ett mönster med låga FA, AD, MO och hög RD jämfört med kontroller. MTR bidrog inte tillförlitligt till mönstret

3.8.4 Kombinationer med MRS

Kombinerad MRS och fMRI

Callicott och medarbetare undersökte 2000 fysiologisk dysfunktion av den dorsolaterala prefrontala cortex vid Schizofreni (Callicott et al., 2000).

Neuronal patologi i den *prefrontala cortex*(PFC) observeras ofta vid Schizofreni, men hur denna patologi återspeglas i fysiologiska neuroimaging-experiment är fortfarande kontroversiellt. De undersökte PFC-funktion vid Schizofreni med hjälp av funktionell magnetisk resonanstomografi (fMRI) och

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

en parametrisk version av uppgiften "n-back working memory". I en grupp patienter som presterade relativt bra på denna uppgift observerades det tre grundläggande avvikelser från det "friska" mönstret av PFC fMRI-aktivering till varierande WM-svårigheter.

Patienterna hade signifikant lägre dorsal PFC och NAA än kontroller vilket indikerade att onormala PFC-svar uppstod från onormala PFC-neuroner. Dessa data tyder på att under vissa förhållanden inkluderar de fysiologiska följderna av dorsal PFC-neuronal patologi vid Schizofreni överdriven och ineffektiv kortikal aktivitet, särskilt av dorsal PFC (Callicott et al., 2000).

Sauer och **Volz** studerade år 2000 fMRI och magnetisk resonansspektroskopi vid Schizofreni (Sauer and Volz, 2000).

Vid fMRI-studier relateras symtom eller neuropsykologiska dysfunktioner vid Schizofreni, till specifika områden i hjärnan med onormal aktivering.

Effekter inducerades i amygdala och under standardiserade motoriska uppgifter i den sensoriska motoriska cortex. Medan typiska neuroleptika ytterligare minskade aktiveringen i detta område, gjorde inte atypiska föreningar det, vilket är en observation som borde vara av klinisk relevans.

Med avseende på magnetisk resonansspektroskopi (MRS), är det mest konsekventa fyndet av ¹H-MRS en minskning av N-aspartylaspartat(NAA) som ofta anses vara en neuronal markör, i olika hjärnområden. Andra lovande, men preliminära fynd, tyder på en förändring av glutamat vid Schizofreni (Sauer and Volz, 2000).

Avram och medarbetare visar 2021 att ett dysregulerat kolinergiskt system är en potentiell patofysiologisk mekanism för kognitiva svårigheter vid Schizofreni.

Särskilt den kolinerga *basala framhjärnans kärnor*(BFCN) som är källan till flera kognitiva funktioner, allt från uppmärksamhet till beslutsfattande. De antog att BFCN:s strukturella integritet förändras vid Schizofreni och associeras med patienternas uppmärksamhets störningar.

Resultaten visar lägre BFCN-volymer vid Schizofreni, vilket är kopplat till patienters uppmärksamhets störningar. Data tyder på att ett dysregulerat kolinergiskt system kan bidra till kognitiva svårigheter vid Schizofreni via nedsatt BFCN (Avram et al., 2021).

Kombinerad MRS och DTI

Steel och medarbetare studerade år 2001 både DTI och protonmagnetisk resonans-spektroskopi (^1H -MRS) hos schizofrena patienter och normala kontroller (Steel et al., 2001).

^1H -MRS avslöjade konsekvent 10-15% reducerade NAA-koncentrationer, dock icke-signifikanta, i den prefrontala vita substansen hos schizofrena patienter. Däremot visade Diffusions anisotropi mätningen inga sådana skillnader mellan schizofrena och kontroller.

Sålunda skulle de abnormiteter av "anslutning" som rapporterats i hjärnavbildningsstudier av Schizofreni kanske inte enbart hänföras till strukturella abnormiteter av vit substans, utan att reducerad NAA i den prefrontala vita substansen också kan återspegla onormal funktion hos strukturellt intakta neuroner (Steel et al., 2001).

3.8.5 Kombinationer med MR och Genetik studier

Tan och medarbetare studerade år 2007 dysfunktionella och kompenserande prefrontala kortikala system, gener och patogenes vid Schizofreni (Tan et al., 2007).

Resultaten visar att vissa gener har Schizofrenikänslighet, särskilt katekol-o-metyltransferas COMT och glutamate metabotropic receptor 3 GRM3 engageras.

Variation i COMT, påverkar varierande neurala strategier för arbetsminne och förändrar mönster av intrakortikala funktionella korrelationer. GRM3, synaptiskt glutamat, och interagerar med COMT. Dessa fynd ger nya insikter i moduleringen av arbetsminnesbehandling i kortikala sammansättningar och ger en mekanistisk koppling mellan känslighetsgener och kortikal patofysiologi relaterad till Schizofreni (Tan et al., 2007).

Om dessa komplexa genetiska associationer efterliknar biologiska fenomen relaterade till Schizofreni, antyder de att Schizofrenis neurobiologi involverar dynamiska förändringar av kortikala system. Det oproportionerligt ineffektiva prefrontala svaret som är associerat med de kombinerade skadliga genotyperna av COMT och GRM3 ligger också bakom effekten av interaktioner mellan gener, var och en med liten individuell effekt. Således kan COMT, GRM3 och/eller närbesläktade nedströms molekylära händelser spela ledande roller i mänskligt arbetsminne och patogenesen av Schizofreni och kan initiera andra kliniskt relevanta undersökningar (Tan et al., 2007).

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

Kaupp och medarbetare rapporterar år 2013 om minskad medial temporal-lobsaktivering i BDNF Val(66)Met allelbärare under minnes kodning (Kauppi et al., 2013).

Funktionell magnetisk resonanstomografi (fMRI) användes för att undersöka *medial temporal lob*, MTL-aktivering hos friska deltagare i åldern 55-75 år under en episodisk kodnings- och hämtningsuppgift för ansiktsnamn.

Met-allelen av den hjärnhärledda neurotrofiska faktorn (BDNF) Val(66)Met-polymorfism har associerats med försämrad aktivitetsberoende utsöndring av BDNF-protein och minskad minnesprestanda.

Sammanfattningsvis visade BDNF Met-allelen ett negativt inflytande på MTL-funktion, företrädesvis under kodningsprocesser, vilket kan översättas till försämrad episodisk minnesfunktion (Kauppi et al., 2013).

Fernandes och medarbetare studerade år 2014 associering av rs1344706 ZNF804A-varianten med kognitiva funktioner och DTI-index av vit substans mikrostruktur i två oberoende friska populationer (Fernandes et al., 2014).

Fernandes genotypade 670 friska vuxna norska försökspersoner och 1753 friska vuxna svenska försökspersoner för rs1344706, och testade för samband med kognitiva fenotyper inklusive allmänna intellektuella förmågor, minnesfunktioner och kognitiv hämning.

Inga signifikanta samband hittades mellan rs1344706 och de kognitiva egenskaperna eller mikrostrukturen av den vita substansen. (Fernandes et al., 2014).

Lopez-Garcia, och medarbetare rapporterade år 2016 om inflytandet av COMT genotypen i den underliggande funktionella hjärnaktiviteten av sammanhangsbearbetning hos patienter med Schizofreni och deras släktingar (Lopez-Garcia et al., 2016).

Deras studie syftade till att utforska effekten av Val¹⁵⁸Met-COMT-polymorfismen på hjärnaktivering under utförandet av en kontext bearbetningsuppgift hos friska försökspersoner, Schizofreni-spektrum patienter och deras friska släktingar.

Val-allelen var associerad med fler kontextbearbetningsfel hos friska kontroller och hos släktingar jämfört med patienter.

Val¹⁵⁸Met-COMT-polymorfismen påverkar kontextbearbetning och på dess underliggande hjärnaktivering, och visar mindre rekrytering av frontala områden

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III

hos försökspersonerna med genotypen associerad med lägre dopamin-tillgänglighet i PFC (Lopez-Garcia et al., 2016).

Ward och medarbetare rapporterade år 2019 om nya genom-omfattande associationer för anhedoni, genetisk korrelation med psykiatriska störningar och polygen association med hjärnans struktur (Ward et al., 2019).

Anhedoni (oförmåga att uppleva njutning) är ett centralt symptom på flera psykiatriska störningar men dess biologiska grunder är dåligt förstådda.

Ward utförde en genom-omfattande associationsstudie av anhedoni i 375 275 brittiska biobanksdeltagare och testade sambandet mellan genetisk belastning för anhedoni under en känslöbearbetningsuppgift. De använde både magnetisk resonanstomografi (sMRI), diffusion tensor imaging (DTI) för mätningar av vit substans integritet och funktionell MRT-aktivitet.

De identifierade 11 nya loci associerade med genom-omfattande betydelse med anhedoni, med en ärfthetsuppskattning på 5,6%. Starka positiva genetiska korrelationer hittades mellan anhedoni och egentlig depression, Schizofreni och bipolär sjukdom; men inte med tvångssyndrom eller Parkinsons sjukdom.

Sammanfattningsvis utökar identifieringen av nya anhedoni-associerade loci avsevärt förståelsen av den biologiska grunden för anhedoni. Genetiska korrelationer med flera psykiatriska störningar bekräftar användbarheten av denna fenotyp som en transdiagnostisk markör för sårbarhet för psykisk sjukdom. De tillhandahåller också det första beviset på att genetisk risk för anhedoni påverkar hjärnans struktur, inklusive i regioner som är förknippade med belöning och nöjesbehandling (Ward et al., 2019).

Sebenius och medarbetare visade 2021 hur modeller med graf-neurala nätverk (GNN) som innehåller flera typer av hjärnavbildning kan tillämpas på klassificering av MR-hjärnbilder från patienter med Schizofreni och friska kontrollpersoner. De påvisar att GNN-modellen som utnyttjar olika hjärnavbildnings data förbättrar upptäckten av psykiska störningar och öka förståelsen för deras biologiska grunder och etiologi (Sebenius et al., 2021)

3.8.6 Referenser till Kombinerade metoder och Schizofreni

- AVRAM, M., GROTHE, M. J., MEINHOLD, L., LEUCHT, C., LEUCHT, S., BORGWARDT, S., BRANDL, F. & SORG, C. 2021. Lower cholinergic basal forebrain volumes link with cognitive difficulties in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology*, 46, 2320-2329.
- BENGTSSON, J., BODEN, R., OLSSON, E. M. G., MARTENSSON, J., GINGNELL, M. & PERSSON, J. 2020. Autonomic modulation networks in schizophrenia: The relationship between heart rate variability and functional and structural connectivity in the brain. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 300.
- BUCHSBAUM, M. S., TANG, C. Y., PELED, S., GUDBJARTSSON, H., LU, D. F., HAZLETT, E. A., DOWNHILL, J., HAZNEDAR, M., FALLON, J. H. & ATLAS, S. W. 1998. MRI white matter diffusion anisotropy and PET metabolic rate in schizophrenia. *Neuroreport*, 9, 425-430.
- CALLICOTT, J. H., BERTOLINO, A., MATTAY, V. S., LANGHEIM, F. J. P., DUYN, J., COPPOLA, R., GOLDBERG, T. E. & WEINBERGER, D. R. 2000. Physiological dysfunction of the dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia revisited. *Cerebral Cortex*, 10, 1078-1092.
- CHEN, J., XUE, K., YANG, M., WANG, K., XU, Y., WEN, B., CHENG, J., HAN, S. & WEI, Y. 2022. Altered Coupling of Cerebral Blood Flow and Functional Connectivity Strength in First-Episode Schizophrenia Patients With Auditory Verbal Hallucinations. *Front Neurosci*, 16, 821078.
- FERNANDES, C. P. D., WESTLYE, L. T., GIDDALURU, S., CHRISTOFOROU, A., KAUPPI, K., ADOLFSSON, R., NILSSON, L. G., NYBERG, L., LUNDERVOLD, A. J., REINVANG, I., STEEN, V. M., LE HELLARD, S. & ESPESETH, T. 2014. Lack of association of the rs1344706 ZNF804A variant with cognitive functions and DTI indices of white matter microstructure in two independent healthy populations. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 222, 60-66.
- GURHOLT, T. P., HAUKVIK, U. K., LONNING, V., JONSSON, E. G., PASTERNAK, O. & AGARTZ, I. 2020. Microstructural White Matter and Links With Subcortical Structures in Chronic Schizophrenia: A Free-Water Imaging Approach. *Frontiers in Psychiatry*, 11.
- HO, N. F., CHONG, P. L. H., LEE, D. R., CHEW, Q. H., CHEN, G. Y. & SIM, K. 2019. The Amygdala in Schizophrenia and Bipolar Disorder: A Synthesis of Structural MRI, Diffusion Tensor Imaging, and Resting-State Functional Connectivity Findings. *Harvard Review of Psychiatry*, 27, 150-164.
- KAUPPI, K., NILSSON, L. G., ADOLFSSON, R., LUNDQUIST, A., ERIKSSON, E. & NYBERG, L. 2013. Decreased medial temporal lobe activation in BDNF (66)Met allele carriers during memory encoding. *Neuropsychologia*, 51, 2462-2468.
- LEROUX, E., DELCROIX, N., ALARY, M., RAZAFIMANDIMBY, A., BRAZO, P., DELAMILLIEURE, P. & DOLLFUS, S. 2013. Functional and white matter abnormalities in the language network in patients with schizophrenia: A combined study with diffusion tensor imaging and functional magnetic resonance imaging. *Schizophrenia Research*, 150, 93-100.
- LIDDLE, P. F. 1997. Dynamic neuroimaging with PET, SPET or fMRI. *International Review of Psychiatry*, 9, 331-337.

Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del III

- LOPEZ-GARCIA, P., CRISTOBAL-HUERTA, A., ESPINOZA, L. Y., MOLERO, P., ORTUÑO SANCHEZ-PEDREÑO, F. & HERNÁNDEZ-TAMAMES, J. A. 2016. The influence of the COMT genotype in the underlying functional brain activity of context processing in schizophrenia and in relatives. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 71, 176-182.
- NENADIĆ, I. 2020. Bildgebung bei Schizophrenie. *Der Nervenarzt*, 91, 18-25.
- PASTERNAK, O., KUBICKI, M. & SHENTON, M. E. 2016. In vivo imaging of neuroinflammation in schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 173, 200-212.
- PLAVEN-SIGRAY, P., VICTORSSON, P. I., SANTILLO, A., MATHESON, G. J., LEE, M. R., COLLSTE, K., FATOUROS-BERGMAN, H., SELLGREN, C. M., ERHARDT, S., AGARTZ, I., HALLDIN, C., FARDE, L. & CERVENKA, S. 2022. Thalamic dopamine D2-receptor availability in schizophrenia: a study on antipsychotic-naive patients with first-episode psychosis and a meta-analysis. *Molecular Psychiatry*, 27, 1233-1240.
- RAGHAVA, J. M., MANDL, R. C. W., NIELSEN, M. O., FAGERLUND, B., GLENTHOJ, B. Y., ROSTRUP, E. & EBDROP, B. H. 2021. Multimodal assessment of white matter microstructure in antipsychotic-naive schizophrenia patients and confounding effects of recreational drug use. *Brain Imaging and Behavior*, 15, 36-48.
- SAUER, H. & VOLZ, H. P. 2000. Functional magnetic resonance imaging and magnetic resonance spectroscopy in schizophrenia. *Current Opinion in Psychiatry*, 13, 21-26.
- SEBENIUS, I., CAMPBELL, A., MORGAN, S. E., BULLMORE, E. T. & LIO, P. 2021. Multimodal Graph Coarsening for Interpretable, MRI-Based Brain Graph Neural Network. IEEE.
- STEEL, R. M., BASTIN, M. E., MCCONNELL, S., MARSHALL, I., CUNNINGHAM-OWENS, D. G., LAWRIE, S. M., JOHNSTONE, E. C. & BEST, J. J. K. 2001. Diffusion tensor imaging (DTI) and proton magnetic resonance spectroscopy (H-1 MRS) in schizophrenic subjects and normal controls. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 106, 161-170.
- TAN, H. Y., CALLICOTT, J. H. & WEINBERGER, D. R. 2007. Dysfunctional and compensatory prefrontal cortical systems, genes and the pathogenesis of schizophrenia. *Cerebral Cortex*, 17, I171-I181.
- VITOLO, E., TATU, M. K., PIGNOLO, C., CAUDA, F., COSTA, T., ANDO, A. & ZENNARO, A. 2017. White matter and schizophrenia: A meta-analysis of voxel-based morphometry and diffusion tensor imaging studies. *Psychiatry Research-Neuroimaging*, 270, 8-21.
- WARD, J., LYALL, L. M., BETHLEHEM, R. A. I., FERGUSON, A., STRAWBRIDGE, R. J., LYALL, D. M., CULLEN, B., GRAHAM, N., JOHNSTON, K. J. A., BAILEY, M. E. S., MURRAY, G. K. & SMITH, D. J. 2019. Novel genome-wide associations for anhedonia, genetic correlation with psychiatric disorders, and polygenic association with brain structure. *Translational Psychiatry*, 9.

Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del III



Författaren:

Rolf Bertil Ragnar PERSSON, Fil.Dr, MD.h.c

Född den 12 oktober 1938, i Malmö, Hagagatan 9
1980-2005 professor i medicinsk strålningsfysik i Lund
Nu: professor emeritus vid Lunds universitet
Publicerat mer än 400 vetenskapliga publikationer, och
20 omfattande rapporter och böcker.
Handledare för 40 doktorsavhandlingar vid de medicinska
och naturvetenskapliga fakulteterna:

Efter inledande studier under åren 1960-62 i kemi, matematik och fysik, började hans vetenskapliga karriär 1963 med undersökningar av hälso-effekterna av radioaktivt nedfall från de atmosfäriska kärnvapenproven, i näringskedjan lav-ren-människa, vilket 1970 resulterade i doktors-avhandlingen: *Radioaktivt nedfall i Norra Sverige - Årsvariationer från 1956 till 1967 i lavar och renar samt upptag och ämnesomsättning hos människan.*

Åren 1980, 1989-90, 1994 och 1996 deltog han i de Svenska polarexpeditionerna till Arktis (Nordpolen 10 september 1996) och Antarktis (1989-90) med forskning inom marin radio-ekologi. Under senare tid har han studerat toxiciteten av naturligt radioaktivt polonium-210 och dess distribution i atmosfären från Nord- till Syd-polen.

Hans kunskaper i kemi kom till nytta även inom den medicinska radiofysiken då Nordens första gammakamera installerades i Lund. Denna kunde avbilda fördelningen av radioaktiva ämnen i människokroppen. Tidigare hade man skannat med en detektor vilket tog lång tid och gav dålig upplösning. Men gammakameran krävde höga nivåer av radioaktiva ämnen i kroppen för att få bra bilder. Det slumpade emellertid sig så att man just upptäckt en isotop av ett nytt grundämne Teknetium-99m som skulle passa att använda tillsammans med gammakameran.

Hans första uppgift blev att framställa en Teknetium-99m-svavelkolloid. Efter idogt experimenterande optimerades alla ingående parametrar och det var dags att undersöka om preparatet kunde användas på patienter. Gamma-kamerabilderna med teknetium-99m blev tusenfalt bättre än den gamla scintigrafien med ^{198}Au . Detta blev början till hans engagemang i medicinsk bild-diagnostik som på outgrundliga vägar 1981 ledde till bildgivande magnetisk kärn-spinnresonans NMR.

Biomedicinska tillämpningar av NMR involverar också potentiella hälsorisker och han har skrivit omfattande monografier om detta ämne. Han har även i samarbete med neurokirurgen Leif G Salford studerat hälsoeffekter av exponering för elektromagnetiska fält motsvarande de som används i GSM-mobil kommunikation. De fann ökad permeabilitet för blodets albumin i blod-hjärnbarriären hos råttor.

Deras studier av gener i råtthjärna visar också att GSM-mikrovågor inte inducerar DNA-strängbrott eller förändrar kromatin, utan snarare påverkar RNA-uttrycket under specifika exponeringsförhållanden.

När det år 2015 kom en nationell forskningsresurs för magnet resonans imaging MRI till Lund med en 7-tesla magnet, öppnades möjligheter att studera hjärnans funktion och kemi. Detta eggade hans visioner om själens kemi och ledde också till hans engagemang i hjärnabbildning av patienter med Schizofreni vilket är ämnet för denna serie publikationer.