

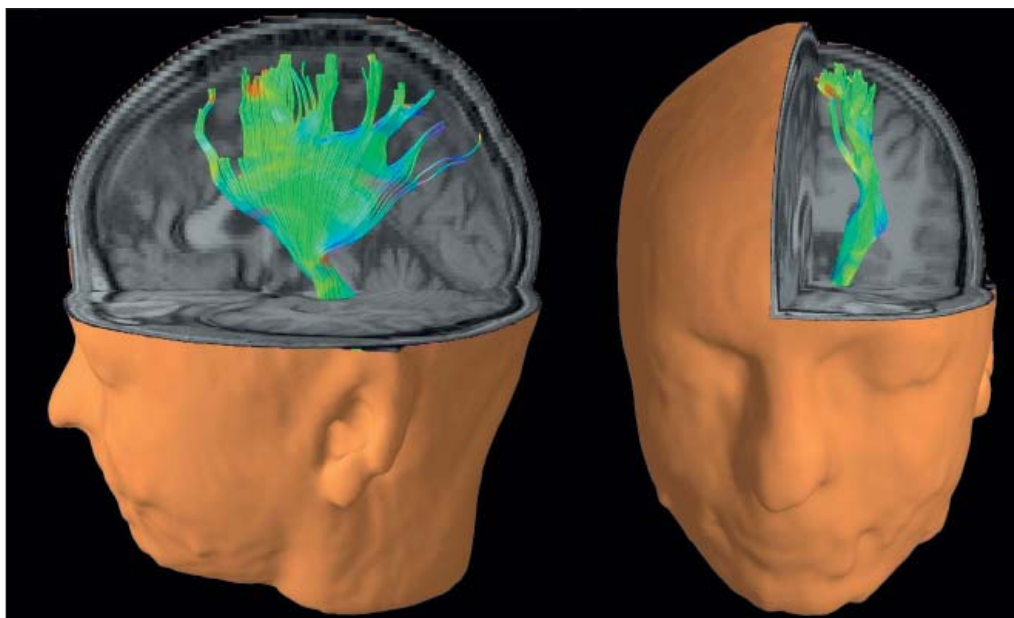
Vandets tumlen giver viden om hjernen

Hjernen er et af de mest undersøgte og mindst forståede af menneskets organer. Forskernes vigtigste redskab til at undersøge hjernen er MR-scanning. En ny teknik, som bygger på målinger af vandets tilfældige vandringer i hjernens væv, giver billeder med hidtil uset opløsning.

Af Brian Hansen og Sune Nørhøj Jespersen

■ Den moderne forskning bygger i høj grad på samarbejde på tværs af traditionelle faggrænser. Et felt, hvor tværdisciplinært samarbejde er af afgørende betydning, er hjernevidenskaben. Forskere fra alle grene af videnskaberne arbejder her sammen for at forstå den levende hjernes udvikling, opbygning, funktion og sygdom, samt bruge denne viden til at formulere en forståelse af alt fra samfundsstrukturer og markedskræfter til æstetik og religiøsitet på basis af hjernen.

Et af de vigtigste redskaber i alle disse grene af hjernevidenskaben er scanning ved hjælp af *Magnetisk Resonans* – blot kaldet MR-scanning. Dette avancerede redskab giver i dag forskerne mulighed for bl.a. at følge hjernens aktivitet og studere dens fiberbaner, og kan give forskerne et væld af vigtig information om hjernens tilstand.

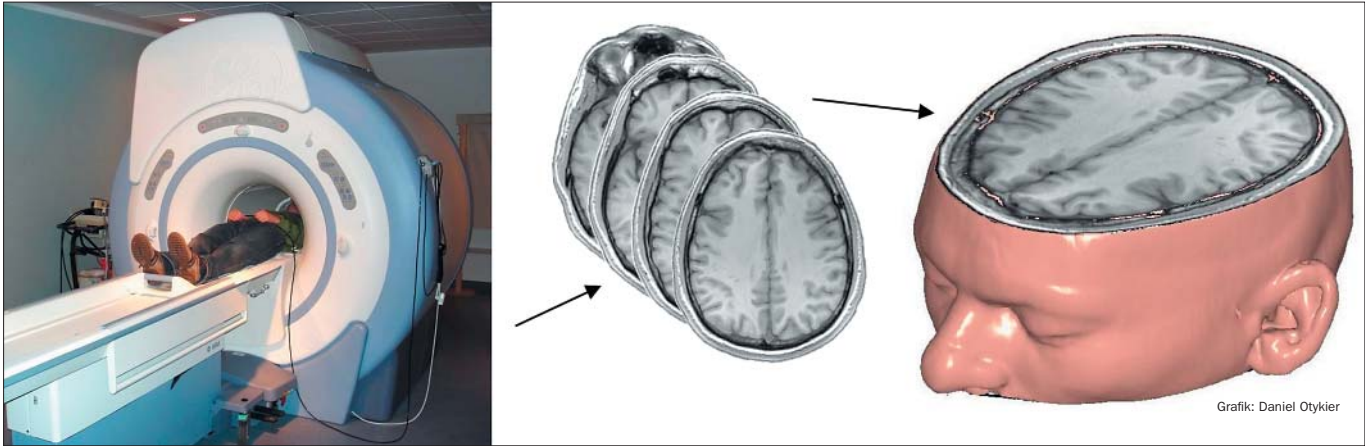


Figur 1. Et eksempel på kortlægning af fiberbaner i den raske hjerne. Billedet er et resultat af datalog Jesper Frandsens forskning ved CFIN.

Anvendt kvantemekanik
Magnetisk resonans er et fantastisk eksempel på, hvorledes fundamental fysik finder praktisk

anvendelse. Selvom MR-fysik i princippet bygger på en kvantemekanisk egenskab ved atomkerner, nemlig såkaldt *kerne-*

spin, kan man forstå langt de fleste aspekter ud fra en ren klassisk betragtning. Brintkernen, dvs. protonen, er den kerne,



Figur 3. MR-scanneren optager en række billeder som snit ned igennem hjernen, og disse kan vha. efterbehandling kombineres til en 3D-repræsentation af hjernen.

man typisk bruger til at danne billeder med. Protonen har et spin, og vi kan her forestille os det som om den drejer rundt om en akse gennem centrum, altså roterer ligesom en snurretop (se figur 2a). Da protonen jo er elektrisk ladet, og ladninger i bevægelse giver anledning til magnetfelter, opfører protonen sig som en lille stangmagnet. Og en stangmagnet vil som bekendt forsøge at rette sig ind efter et kraftigt ydre magnetfelt, ligesom en kompasnål i Jordens magnetfelt (figur 2).

Det er præcis, hvad der sker med protonerne inde i hjernen, når en forsøgsperson lægger sig ind i MR-scanneren. Her genereres et magnetfelt på op til 60.000 gange Jordens magnetfelt af en superledende magnet, der er installeret rundt om det cylinderformede hul, hvor patienten lægges ind. Hvis man nu kortvarigt sender en radiobølge med den rette frekvens ind mod hjernen, vil nogle af protonernes spin blive drejet væk fra deres foretrukne retning langs scannerens magnetfelt. Dette er dog energimæssigt en mindre favorabel situation, og derfor vil protonernes spin vende tilbage til den foretrukne position, så snart radiobølgen hører op. Her ved vil de afgive den energi, de har absorberet, og det er denne energi i form af et udsendt radiosignal, man kan måle ved hjælp af følsomme spoler (anten-

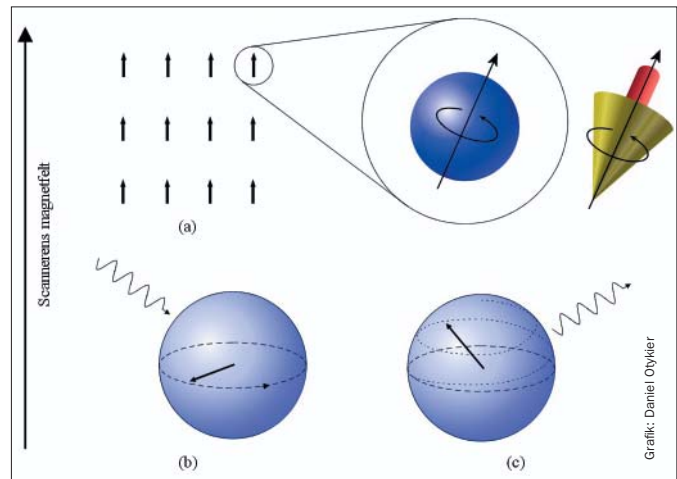
ner) i MR-scanneren.

For at kunne få billeder ud af denne proces, er det dog også nødvendigt at kunne afgøre, hvor i hjernen hver enkelt signalkomponent kommer fra. Lidt forenklet forklaret opnår man dette ved at påtrykke kombinationer af magnetfelter, hvis styrker varierer henover hjernen. På denne måde styrer man frekvensen af de radiobølger, protonerne sender tilbage, så den bliver afhængig af beliggenheden i scanneren. Man kan derfor anvende frekvensanalyse til at bestemme styrken af radiosignalet fra hvert punkt i vævet, og slutresultatet er et MR-billede som vist i figur 3.

Forskellige billeder

Hvad man kan se på et MR-billede afhænger af kontrasten i det endelige billede. Der er flere biofysiske parametre, der kan påvirke intensiteten af det proton-signal scanneren måler, og derfor kan man danne forskellige typer af billeder ved at vægte disse parametre forskelligt.

Hvis man gerne vil have en nøjagtig gengivelse af hjernens anatomi, kan man f.eks. lave billeder, der viser tætheden af protoner i hjernen. Sådanne billeder afspejler groft sagt vandtætheden i hjernen, da de fleste protoner i biologisk væv sidder på vandmolekyler (den menneskelige hjerne består af ca. 80 % vand). I dag er ana-

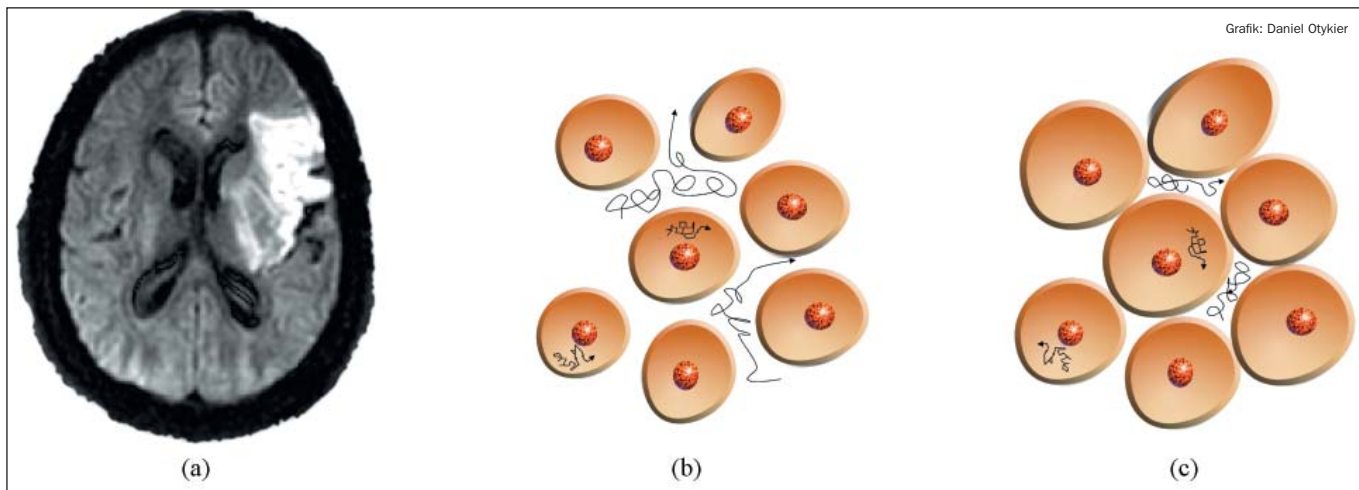


Figur 2. Princippet bag Magnetisk Resonans. I (a) ses hvorledes en roterende proton opfører sig som en stangmagnet, der retter sig ind efter et ydre magnetfelt. Efter en radiobølgepuls (eksitation) vil hver enkelt stangmagnet være drejet 90 grader som vist i (b), og i (c) ses hvorledes stangmagneterne vender tilbage til udgangspunktet, under udsendelse af radiobølger. Denne proces kaldes relaxsation, og dens hastighed beskrives af relaxsationstiden.

tomiske billeder oftest baseret på en kontrastform, der afspejler den hastighed, hvorved protonernes spin vender tilbage til deres udgangspunkt langs scannerens magnetfelt. Denne hastighed kan være et udtryk for, hvor mobile protonerne er – f.eks. om de sidder i nærheden af proteiner. En anden type af sådanne billeder har vist sig meget følsomme overfor forskellige sygdomme i hjernen som f.eks. kræft. Dette skyldes, at kræftsvulsten

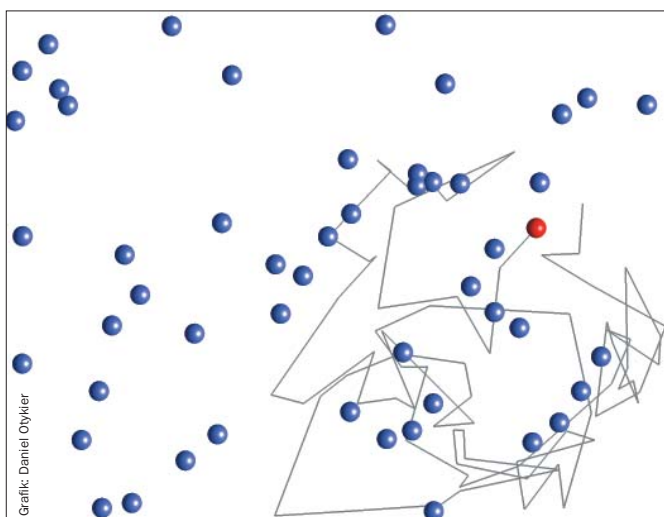
indeholder mange blodkar, som ændrer vævets magnetiske egenskaber, og svulsten påvirker derfor protonernes "tilbagevendingshastighed".

Den præcise sammensætning af radio-pulser og magnetfelter i scanningen bestemmer, hvilke billeder der kommer ud af målingerne. Der findes i dag mange forskellige kombinationer af radio-pulser og magnetfelter, som man samlet kalder pulsskvenser, der sammen med sofistikeret efterbehandling kan



Grafik: Daniel Otykier

Figur 4. Ved akut slagtilfælde ses det iskæmiske væv som et lyst område på den diffusionsfølsomme MR-scanning. En mulig forklaring er, at det lyse område på billedet (a) skyldes, at cellerne (b) svulmer op, når de mangler ilt (c).



Grafik: Daniel Otykier

Illustration af de Brownske bevægelser. Her er også vist sporet fra en enkelt partikel mærket med rødt.

Diffusion

Fænomenet diffusion er populært sagt de "dansende bevægelser" alle partikler udfører, fordi de konstant er udsat for et bombardement af atomer og molekyler fra omgivelserne. Det er de samme bevægelser, som giver anledning til transport af partikler eller molekyler fra ét sted til et andet, udelukkende betinget af forskellen i koncentration af molekyler de to forskellige steder.

Diffusion blev første gang beskrevet af den skotske botaniker Robert Brown i 1827 på baggrund af hans observationer af pollenpartiklers komplicerede dansende bevægelser i vand under mikroskopet.

I dag ved vi, at ikke kun pollen men alle partikler udfører disse tilfældige bevægelser som et resultat af vekselvirkningen med deres omgivelser. Forklaringen, som bl.a. blev givet af Einstein, er, at hver enkelt partikel konstant kolliderer med omgivende atomer/molekyler, og som følge heraf konstant skifter retning i sin bevægelse.

Sådanne bevægelser kaldes i dag *Brownske bevægelser* eller blot diffusion. Observationen af diffusion spillede en vigtig rolle i bekræftelsen af atomteorien (Nobelpris til Perrin 1921) og har nu også fundet anvendelse i hjernevidenskaben.

bruges til at udtrække et væld af information fra hjernen.

En af de mest lovende metoder inden for MR-scanning er at måle på vandets diffusion i hjernen, da dette giver mulighed for at undersøge vævet med en hidtil uset opløsning.

Vandets tumlen

Fænomenet diffusion er populært sagt de "dansende bevægelser" alle partikler udfører, fordi de konstant er udsat for et bombardement af atomer og molekyler fra omgivelserne (se boks). Den hastighed, hvormed diffusionen foregår, afhænger i simple systemer kun af partiklens masse samt af væskens temperatur og viskositet. En væskes viskositet er et mål for, hvor tyktflydende den er. Honning har således en høj viskositet, mens vand har en lav viskositet, og som man let kan forestille sig er diffusion i honning derfor langsommere end i vand. Inde i hjernen diffunderer protonerne også rundt, men her er situationen meget mere indviklet. F.eks. afhænger viskositeten her af, om protonen er indeni eller udenfor en celle. Der kan også være andre årsager til at diffusionen ikke er lige hurtig de to steder, f.eks. cellernes struktur og cellemembranernes gennemtrængelighed.

Når man laver diffusionsmålinger med MR-scanneren, afspejler signalet altså forskellige egenskaber ved vævet på celle-

niveau – og helt ned til mikrometer-skala, hvilket er langt under den rumlige opløsning, man ellers kan opnå på MR-billeder, hvor pixelstørrelsen er på omkring 1 millimeter.

Man kan dog kun udnytte disse data til at afsløre de finere strukturer i hjernen, hvis man kan sammenholde data med avancerede modeller for vævets opbygning og vandets diffusion i vævet. Forskningen inden for dette område handler derfor i høj grad om at opstille sådanne biofysiske modeller, hvilket kræver en dyb indsigt i både biologi, fysik og matematik. I Århus foregår denne forskning ved CFIN (se boks).

Diffusion og slagtilfælde

I praksis måler man med en diffusionsfølsom MR-scanning, hvor langt vandet i vævet bevæger sig i løbet af et bestemt tidsrum. Man kender denne afstand i sundt væv og kan på målingerne se, at vandet tilsyneladende bevæger sig meget mindre i områder, som er påvirket af eksempelvis et slagtilfælde.

Slagtilfælde – som oftest er blodpropper – medfører områder i hjernen, hvor der er utilstrækkelig ilttilførsel. Et sådant vævsområde kaldes iskæmisk, uanset om forsyningsproblemet skyldes en blødning eller en blodprop. Uden ilt og næringsstoffer begynder cellerne i vævet hurtigt at dø, og det er derfor meget vigtigt at genoprette

blodtilførslen inden iskæmien kulminerer i en infarkt, dvs. at cellerne i vævet dør. Infarktdannelse vil ofte føre til svære hjerneskader eller i værste fald døden for patienten.

Ved akut slagtilfælde fremstår væv med utilstrækkelig ilttilførsel som et lyst område på den diffusionsfølsomme MR-scanning (se figur 4). Et af målene med vores forskning er at forstå, hvad der forårsager denne tydelige forskel mellem det raske og det syge område. En mulig forklaring er, at det lyse område på billedet skyldes, at cellerne svulmer op, når de mangler ilt. Dermed hindres vandets diffusion udenfor cellerne, og den gennemsnitlige diffusionsafstand i det syge område bliver mindre. Dette giver et lyst område på billedet.

Om cellerne faktisk svulmer op ved iskæmi vil være nyttigt at vide – specielt om denne opsvulmen er så fremskreden, at vævet har taget permanent skade. En sådan viden vil give lægerne et godt redskab til at bedømme vævets levedygtighed og dermed slagtilfældets konsekvenser for patienten, samt hvilken behandling, der er påkrævet.

Allerede i dag er MR-teknikken af afgørende betydning for behandlingen af slagtilfælde, og Århus Sygehus er Danmarks eneste hospital, som tilbyder akut behandling døgnet rundt. Hvis slagtilfældet skyldes en blodprop – hvilket det gør i ca. 80 % af tilfældene – går behandlingen ud på at opløse blodproppen og dermed genetablere blodforsyningen i hjernen. En stor del af forskningen på CFIN drejer sig om denne metode, da slagtilfælde er hyppigt forekommende i dagens Danmark: ca. 11.000 danskere rammes årligt.

Kortlægning af hjernefibre

En anden vigtig anvendelse af diffusionsfølsom MR er kortlægning af forbindelserne mellem hjernens centre. En sådan kortlægning er vigtig både i klinisk sammenhæng og for at forstå, hvordan den raske hjerne fungerer. Teknikken

CFIN

CFIN (Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab) er et grundforskningscenter under Danmarks Grundforskningsfond, tilknyttet Aarhus Universitet og Århus Universitetshospital. For at centeret kan fungere er en tværfaglig indsats uundværlig, og på CFIN arbejder fysikere sammen med læger, biologer, statistikere, musikere, antropologer, m.fl. Fælles for al forskningen ved CFIN er, at de eksperimentelle metoder og den efterfølgende analyse af målingerne kræver fysisk og matematisk indsigt såvel som forståelse af hjernens anatomi og fysiologi. Målet om at forstå den menneskelige hjerne byder på mange udfordringer for naturvidenskabsfolk, da der er et stærkt behov for en mere kvantitativ tilgang til problemerne. CFIN ledes i dag af fysiker og læge Leif Østergaard.

bygger på, at vandets diffusion så at sige følger forløbet af hjernens fibre, da vandmolekylerne gennemsnitligt når længere i retning langs nervefibrene end på tværs af dem. Således kan vi ved at kende vandets diffusionsvej kortlægge fibrenes forløb. I dag bruger man denne metode på Århus Sygehus i bl.a. planlægningen af komplicerede kirurgiske indgreb i hjernen. På den måde kan kirurgen undgå at beskadige vigtige funktionelle forbindelser, når hun eksempelvis skal fjerne en kræftsvulst.

Masser af nye muligheder

Diffusions-MR har som beskrevet allerede vist sig som et vigtigt værktøj inden for en række områder i dag, men dermed er mulighederne langt fra udtømte. Meget tyder på, at teknikken sammen med gode fysiske modeller kan bruges til at afsløre mikroskopiske detaljer om vævets opbygning som f.eks. fibertætheden. Dette kan f.eks. bruges i studierne af effekten på vævet af aldring og alkoholisme, hvor antallet af nervefibre menes at blive mindre.

Et andet perspektiv er at bruge teknikken til funktionelle scanninger, som viser hjernens aktivitet og dermed gør det muligt at studere hjernen mens den arbejder. I dag bruger man en teknik kaldet BOLD til at lave aktiveringsbilleder, og denne teknik bygger på koblingen mellem blodets iltindhold og dets magnetiske egenskaber. Man antager altså, at en øget ilttilførsel

til et område af hjernen skyldes, at området er aktivt. Denne antagelse har dog begrænset gyldighed, og man søger derfor en alternativ og mere direkte målemetode. Man har påvist, at nerveceller svulmer i forbindelse med aktivitet, og man håber derfor at kunne bruge diffusions-MR til at påvise hjerneaktivitet. De første studier indikerer, at denne metode har store fordele frem for den traditionelle BOLD-teknik, men også, at metoden stadig er en stor eksperimentel udfordring.

Unikt eksempel på tværfaglighed

Hjerneforskning opfattes af mange som den moderne videnskabs grænseland. På trods af hjernens enorme betydning for den menneskelige organismes funktion og integritet er den alligevel det dårligst forståede organ. Vi har her beskrevet en af de metoder, forskerne har taget i anvendelse for at udforske hjernens struktur, opbygning og funktion. Der er stadig store mængder af information at hente fra vandets tilfældige vandringer i hjernens væv, men diffusions-MR er blot en af mange spændende teknikker, som benyttes på CFIN. Alligevel er netop denne teknik et unikt eksempel på, hvordan flere grene af fysik kan kombineres med biologi og medicin og sammen danne en metode, som kan give os vigtig og spændende viden om et af Universets største vidundere: den menneskelige hjerne. ■

Om forfatterne:



Brian Hansen
Fysiker, ph.d.-studerende ved IFA og CFIN.
brianh@phys.au.dk



Sune Nørhøj Jespersen
Fysiker, ph.d., adjunkt ved CFIN.
sune@pet.aub.dk

Videre læsning:

Link til en god beskrivelse af molekylernes kollisioner og det bevægelsesmønster, der opstår herved (animationer):
http://galileo.phys.virginia.edu/classes/109N/more_stuff/Applets/brownian/brownian.html eller
www.phy.ntnu.edu.tw/ntnujava/main.php?t=273

Mere om forskningen ved CFIN: www.cfin.au.dk