



# LUND UNIVERSITY

## PSI-PSYCHO SCHIZOFRENI IMAGING

### Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 2. Hjärnabbildning med radioaktiva spårämnen

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 SCHIZOFRENI IMAGING: Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del 2. Hjärnabbildning med radioaktiva spårämnen. I B. RR. Persson (Red.), *Acta Scientiarum Lundensia* (Vol. 2022-002, s. 0-39). (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

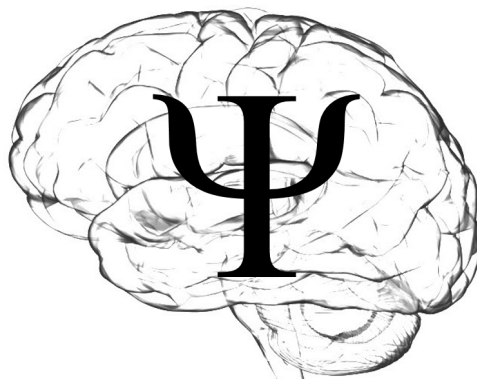
Read more about Creative commons licenses: <https://creativecommons.org/licenses/>

#### 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 2022-002

PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING  
Hjärnavbildning vid Schizofreni

Referera som:

Persson B.R.R. (2022). PSI-PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING  
Hjärnavbildning vid Schizofreni.  
Del II Hjärnavbildning med Radioaktiva spårämnen  
*Acta Scientiarum Lundensia* ISSN1651-5013,  
Vol. 2022-002. Sid. 1-39



PSI- PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING  
**Hjärnavbildning vid Schizofreni**

Del II

**Hjärnavbildning med Radioaktiva spårämnen**

**Innehållsförteckning**

2.1 Regionalt Cerebralt blodflöde rCBF	2-3
2.2 SPECT Studier av blodperfusion rCBF	4-5
2.3 Dopamin och Schizofreni	6-11
2.4 Avbildning av dopaminerga systemet med SPECT	12-23
2.5 Dopaminerga systemet och PET studier	24-30
2.6 Sammanfattning	30-31
2.7 Referenser	32-37

**Kontakt:**

Bertil R.R. Persson, PhD, MDh.c., Prof. Emeritus.  
Lunds Universitet, Avd. för medicinsk strålningsfysik,  
Barngatan 4, Skånes Universitetssjukhus, SUS  
22185 Lund, Sweden  
E-mail: [bertil\\_r.persson@med.lu.se](mailto:bertil_r.persson@med.lu.se)

**Lund 2022**

# Hjärnavbildning vid Schizofreni

## PSYCHO SCHIZOPHRENIA IMAGING - PSI



### Del II

## Hjärnavbildning med Radioaktiva spårämnen

### 2.1 Regionalt Cerebralt blodflöde rCBF

Till skillnad från Kardiologer, Neurologer, Ortopeder med flera medicinska specialiteter tittar sällan psykiatriker på avbildningar av hjärnan, det organ som de behandlar. Ett undantag utgjorde emellertid psykiatrikern Göran Franzén och David Ingvar i Lund (Ingvar and Franzen, 1974a, Ingvar and Franzen, 1974b).

I början av 1970-talet utförde de ett pionjärarbete med radioaktiva isotoper för att avbilda hjärnans regionala blodflöde. De visade på regionala avvikelser i blodflödet i hjärnorna hos patienter med diagnosen Schizofreni.

Mätning av regionalt cerebralt blodflöde rCBF, utfördes enligt Lassen och Ingvar's metod (Lassen and Ingvar, 1991). Den radioaktiva isotopen  $^{133}\text{Xe}$  av ädelgasen Xenon, löst i saltlösning, administreras till hjärnan via injektion i den inre halspulsådern. Gammastrålningen från det radioaktiva sönderfallet av  $^{133}\text{Xe}$  mäts med en eller flera kollimerade scintillations detektorer. Mätresultaten av hjärnans blodflöde bildar en biexponentiell funktion från vilken flödet i grå och vit substans beräknas. Isotopen kan även administreras via inhalation eller intravenöst. Clearance-kurvor registrerade från många regioner samtidigt av de extrakraniella detektorerna avbildar hjärnans funktionella egenskaper i dess ytliga strukturer (Ingvar et al., 1965).

Mätningarna visade att hos friska kontrollpersoner är det cerebrala blodflödet "rCBF" högst i premotoriska och frontala regioner. De lägsta rCBF-värdena registreras temporärt och i parietala regioner belägna nära baksidan och toppen av huvudet. Däremot visar många av de schizofrena patienterna, särskilt de mest avancerade fallen, ett nästan omvänt mönster, med låga rCBF-värden i frontalregioner och höga rCBF-värden postcentralt. Skillnaderna av rCBF i de

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

frontala regionerna mellan de mest psykotiska Schizofreni patienterna och friska kontroller visade sig vara signifikant. De visade också att ju lägre rCBF-värdet var i premotoriska och frontala regioner och ju högre i temporo-occipito-parietala regioner, desto mer uttalade var symptomen på störd kognition ( $r = 0.36$ ,  $p < 0.05$ ) (Ingvar and Franzen, 1974b).

Det minskade blodflödet i frontalloben indikerar en lägre hjärnaktivitet i viljestyrda funktioner som kännetecknas av ouppmärksamhet och ointresse. Medan ett högre blodflöde i de dorsala delarna av hjärnan indikerar högre tendens till förnimmelser, varseblivning som kan ge upphov till hallucinationer (Ingvar and Franzen, 1974a, Franzen and Ingvar, 1975).

De konstaterade att det hos patienter med kronisk Schizofreni uppvisade det regionala blodflödet rCBF en skev fördelning med frontal reduktion och dorsal ökning. Avvikelserna i det regionala blodflödet avspeglar en minskad cerebral aktivitet i de frontala delarna och ökad aktivitet i dorsala delar av hjärnan (Ingvar and Franzen, 1974a).

**Dousse** genomförde 1988 en liknande studie av det regionala cerebrala blodflödet med den intravenösa  $^{133}\text{Xe}$ -metoden hos 27 unga patienter (medelålder 24 år) med Schizofreni (Dousse et al., 1988). Resultaten jämfördes med de erhållna från en grupp ålders- och könsmatchade kontrollpersoner.

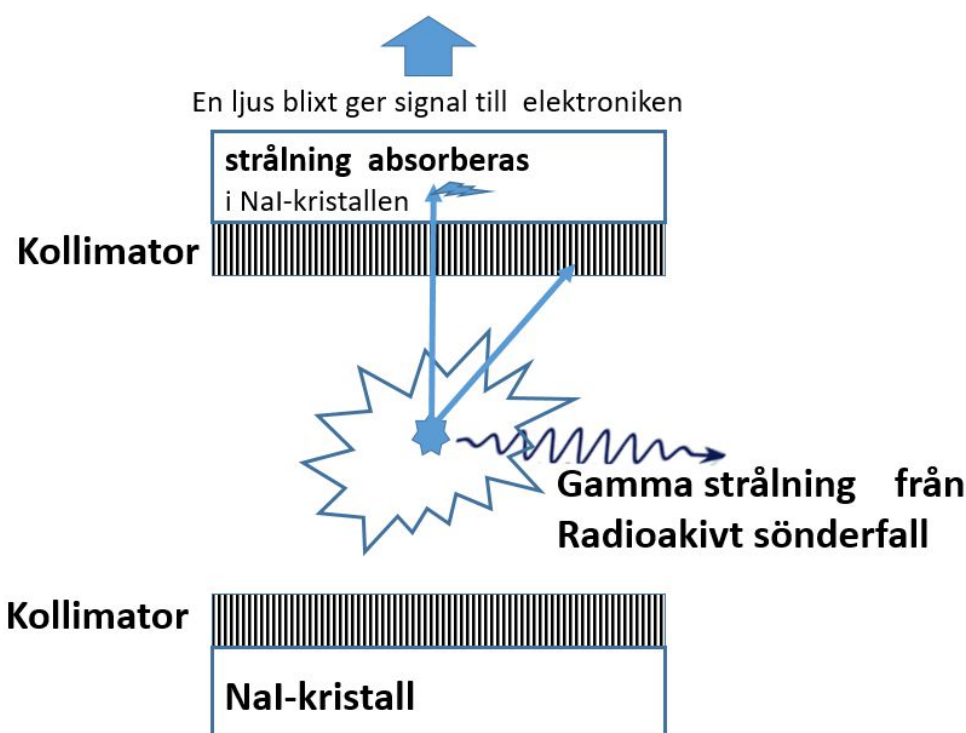
Huvudresultaten av studien var följande:

- medelvärdena av cerebralt blodflöde i grå substans för båda hemisfärerna var något signifikant lägre i den schizofrena gruppen, och den statistiska variansen var signifikant större hos patienterna än i kontrollgruppen;
- medelvärdet hos varje patient var betydligt lägre för höger hjärnhalva;
- det fysiologiska hyperfrontala mönstret av cerebralt blodflöde var identiskt hos patienter och kontroller
- visuella hallucinationer var förknippade med en minskning av det regionala cerebrala blodflödet i temporo-occipitala regioner
- antipsykotisk medicinering verkade inte påverka cerebralt blodflöde i den grå substansen (Dousse et al., 1988).

De stora variationerna i rCBF återspeglar mångfalden av kliniska uttryck hos patienter med Schizofreni vilket begränsar rCBF användningen som en metod i klinisk rutin (Dousse et al., 1988).

### 2.2 SPECT studier av hjärnans blodperfusion rCBF

*Single Photon Emission Computed Tomography*, SPECT, använder gammastrålning som emitteras direkt från internt distribuerade radiofarmaka i patienten som detekteras av en enda eller en uppsättning kollimerade strålningsdetektorer eller gammakameror. I figur 2-1 visas två motsatta detektorer som används i SPECT-system med NaI(Tl)-scintillationsdetektorer och multikollimatorer. Vid genomförandet av en SPECT undersökning inhämtas projektiionsdata från olika vyer runt patienten genom att rotera detektorerna runt patienten.



**Figur 2-1**

Ett SPECT-system består av en eller två motsatta gammakameror som är tunna natriunjodid kristaller dopade med Tallium så att då de träffas av en foton avger en ljusblixt som uppfångas av en fotomultiplikator som omvandlar ljuset till en elektrisk puls vars amplitud motsvarar fotonens energi. Gamma-kamerorna roterar runt patienten med den radioaktiva isotopen för att generera en tvärsnittsbild av isotopens utbredning i patienten.

**Sabrin** och medarbetare genomfördes 1997 en studie för att undersöka sambanden mellan rCBF, psykopatologi och effekter av neuroleptisk terapi. Tjugofyra patienter med en första manifestation av Schizofreni bedömdes enligt PANSS(Positiv och Negativ Syndrom Skala) och undersöktes med  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-SPECT innan de behandlades med neuroleptika.

## Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del II

$^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO d.v.s.  $^{99m}\text{Tc}$ -Hexa-Methyl-Propylen-Amine-Oxim kräver ingen flödesstudie utan visar hur perfusionsmönstret såg ut vid tidpunkten för injektionen.

Efter behandlingen kontrollerades 22 av patienterna igen med SPECT. Hos dessa patienter jämfördes det relativa upptaget i 98 områden av intresse (eng. Region of interest, ROI) med motsvarade ROI hos 20 obehandlade kontroller.

Deras resultat visar att olika positiva symtom åtföljs av olika rCBF-värden: vissa med ökad perfusion andra med minskad perfusion. Men inga korrelationer hittades mellan kvarvarande positiva symtom och rCBF efter neuroleptisk behandling och klinisk förbättring.

Däremot visade resultaten att alla med negativa symtom hade minskat rCBF i områden som bifrontala, bitemporala, cingulat, basala ganglier och talamus. Detta skulle kunna förklara inkonsekvenser av tidigare resultat i perfusions mönster hos drognaiva schizofrena patienter (Sabri et al., 1997a, Sabri et al., 1997b).

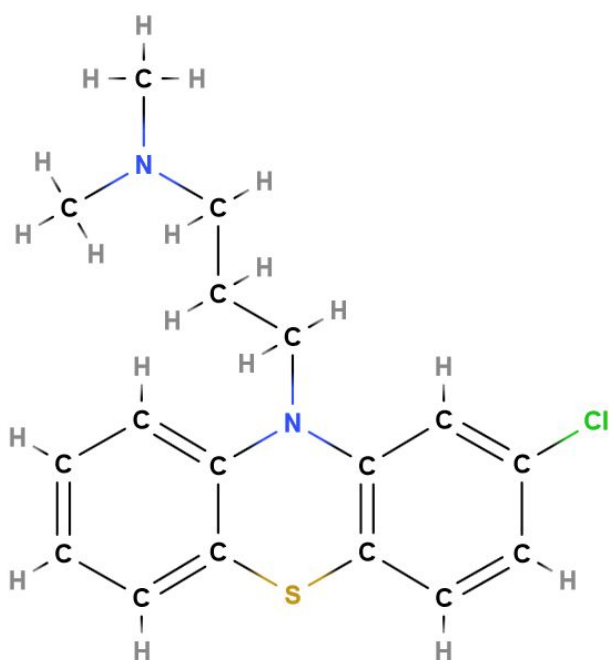
**Ceballos** och medarbetare studerade 1997 det regionala cerebrala blodflödet hos 24 patienter med Schizofreni och 20 normala kontrollpersoner med cerebral SPECT och  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO. Analys gjordes av vissa rCBF-mönster valda i termer av de cerebrala regionerna mellan vilka de största skillnaderna observerades mellan patienter med diagnosen Schizofreni och friska kontroller. Deras resultat visar att cerebral SPECT och  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO kan användas för att skilja mellan patienter som diagnostiserats med Schizofreni och friska kontrollpersoner. I en eller flera regionerna av talamus visade mönstret i regionalt blodflöde minskad perfusion (Ceballos et al., 1997).

**Hill** och medarbetare registrerade 2004 med meta-analys av funktionella avbildningsstudier en minskning av frontalt regionalt blodflöde (hypofrontalitet) vid Schizofreni. Däremot indikerar resultaten att hjärnans totala blodflöde eller metabolism endast är reducerade i liten utsträckning vid Schizofreni. Effekterna av neuroleptika behandling påverkar emellertid inte frontalt regionalt blodflöde. Sammantaget stöder resultaten förekomsten av vilande hypofrontalitet vid Schizofreni men inte någon förändring av den totala metabola aktiviteten i hjärnan (Hill et al., 2004).

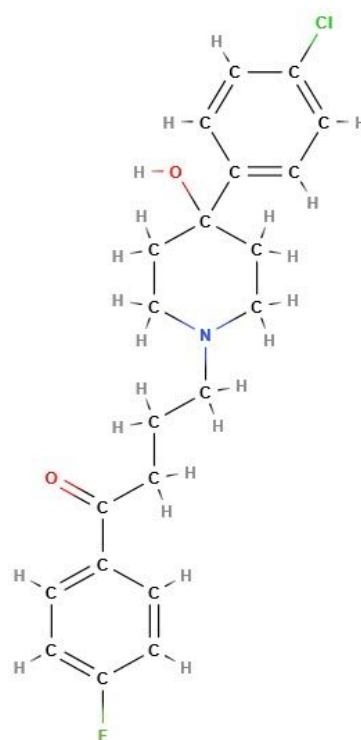
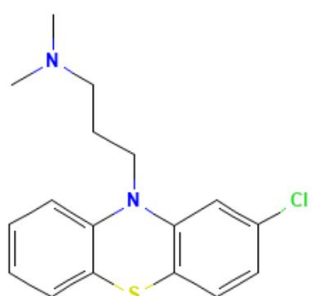
## 2.3 Dopamin och Schizofreni

Klorpromazin (Hibernal), är ett neuroleptika läkemedel som används för att dämpa psykotiska symtom vid till exempel Schizofreni. Substansen utvecklades år 1949 och testades som ett bedövningsmedel på soldater av den franska kirurgen Henri Laborit. Han observerade att patienterna blev betydligt lugnare av Klorpromazin. Substansen hade dessutom lindrande inverkan på psykoser (Schizofreni) och blev det första läkemedlet med sådana egenskaper.

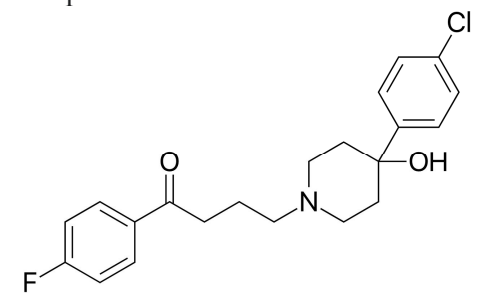
Haloperidol upptäcktes 1958 av Paul Janssen och har fått omfattande användning som antipsykotisk läkemedel s.k. neuroleptika.



Klorpromazin (Hibernal)



Haloperidol





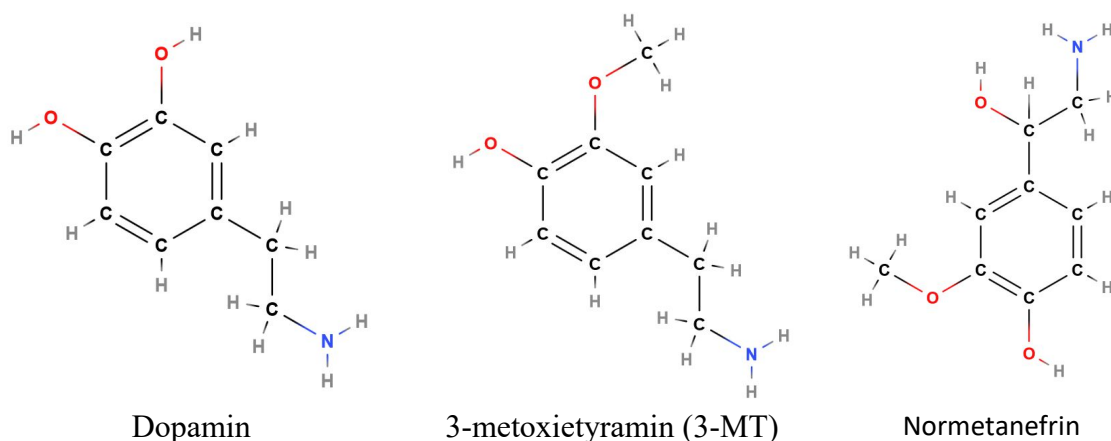
## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

**Figur 2-2** De första Neuroleptika läkemedelen (Molview).

Men det var först 1963 man började förstå hur neuroleptiska läkemedel påverkar hjärnans funktion.

Det började på farmakologiska institutionen i Lund där Arvid Carlsson och Margit Lindqvist i experiment på möss upptäckte att små doser Klorpromazin och Haloperidol ökade koncentrationen av katekolamin metaboliterna 3-metoxietyramin och normetanefrin i hjärnan efter hämning av enzymet monoaminoxidas med nialamide (100 mg/kg).

3-metoxityramin (3-MT), även känd som 3-metoxi-4-hydroxifenetylamin, förekommer som en metabolit av signalsubstansen Dopamin. Normetanefrin är en metabolit av noradrenalin skapad genom verkan av enzymet katekol-O-metyltransferas på noradrenalin.



**Figur 2-3** Monoaminer (Molview)

Några andra droger som N-fenoxibensamin (bensyl) och prometazin var emellertid ineffektiva. Att hypotermi skulle orsaka hämningen av monoaminoxidas kunde elimineras som en orsakande faktor.

Carlsson föreslog att effekten beror på en kompensatorisk aktivering av monoaminerga neuroner efter blockering av monoaminerga receptorer dvs dopamin receptorer (Carlsson and Lindqvist, 1963). Deras hypotes innebar att blockad av dopaminreceptor skulle kunna vara en viktig faktor för verkan av neuroleptiska läkemedel.

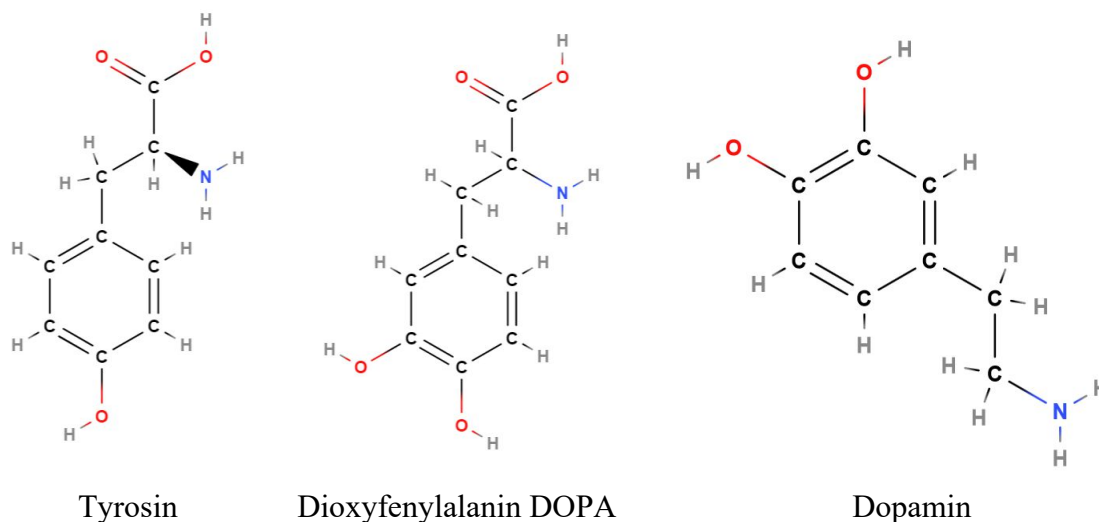
Några år efter Carlsson och Lindqvist's upptäckt visade van Rossum 1966 att effekten av Dopamin att höja blodtrycket hos en katt upphävdes vid tillförsel av Spiramide och Haloperidol som var dåtidens kända neuroleptika. Detta resultat påvisade betydelsen av dopaminreceptor-blockeringen för verkningsmekanism hos neuroleptiska läkemedel (Vanrossum, 1966).

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

**Seeman** visade 1976 att det för en serie antipsykotiska läkemedel hos människa förelåg en nära korrelation mellan affinitet för dopaminreceptorer *in vitro* och läkemedlets antipsykotiska styrka (Seeman, 1976, Seeman and Lee, 1976, Seeman et al., 1976a, Seeman et al., 1976b).

Det har emellertd ännu inte varit möjligt att identifiera en specifik biokemisk eller morfologisk lesion som skulle kunna kopplas till Schizofreni. Frågan om dopamin spelar en primär roll vid schizofreni är svår att besvara eftersom dopaminhypotesen om Schizofreni endast vilar på farmakologiska bevis (Carlsson, 1978).

Dopamin syntetiseras i presynaptiska neuron av aminosyran Tyrosin som tillförs en hydroxyl-OH av enzymet *tyrosinhydroxylas* och omvandlas till dioxyfenylalanin DOPA som dekarboxyleras och omvandlas till Dopamin.

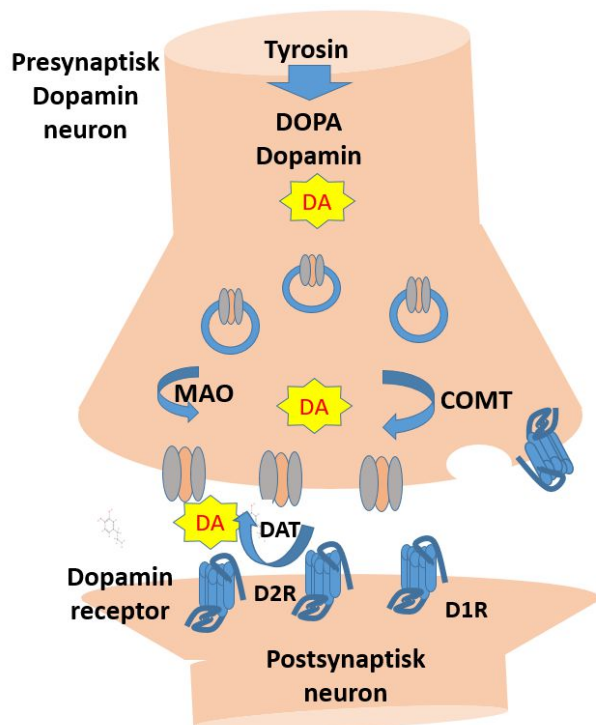


**Figur 2-4** Dopamin syntesen i presynaptiska neuron (Molview)

I Figur. 2-5. Visas en schematisk representation av Dopaminets väg, som börjar i den presynaptiska kompartment med dopaminsyntes och dopaminlagring i vesiklar med hjälp av vesikulär monoamin-transportör. Dopaminfrisättning sker i rummet mellan synapserna, där det når D1/D2 receptorerna på det postsynaptiska neuronet. Överskott av dopamin återupptages till presynapsen av dopamin-transportörer (DAT) och nedbryts av mono-aminoxidas (MAO).

Aktivering av de post-synaptiska Dopamin receptorerna resulterar i en receptor-signalering som aktiverar Adenylycyklas, vilket är det enzym som syntetiserar cykliskt-adenosin-monofosfat eller cykliskt-AMP från adenosin-trifosfat (ATP) (se Figur 2-6).

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

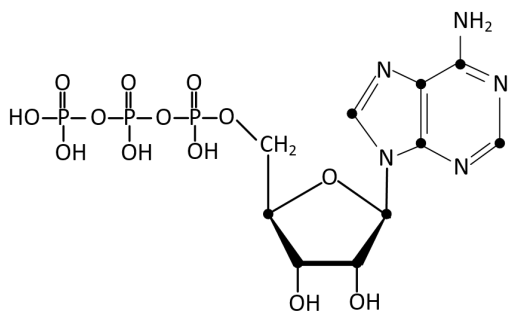


**Figur. 2-5**

Schematisk representation av Dopaminsyntes, Dopamin-receptorer och post-synaptisk receptor signalering.

DOPA, dioxifynylalanin;  
 DA, dopamin;  
 DAT, dopamintransportör;  
 MAO, monoaminoxidas;  
 COMT, katekolometyltransferas;  
 D1R, dopamin 1-receptor;  
 D2R, dopamin 2-receptor;  
 ATP, adenosintrifosfat;  
 cAMP, cykliskt adenosinmonofosfat

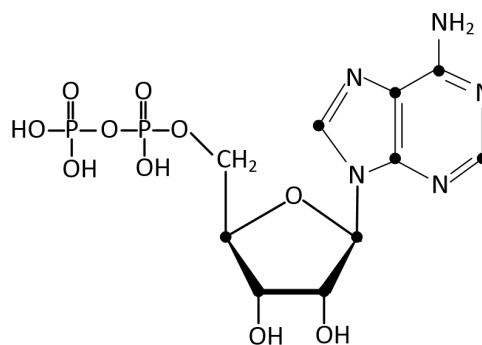
Cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP, cykliskt-AMP eller 3',5'-cykliskt adenosinmonofosfat) är en sekundär singalsubstans som är viktig i många biologiska processer. cAMP är ett derivat av adenosinmonofosfat och används för intracellulär signaltransduktion i många olika organismer, vilket förmedlar den cAMP-beroende vägen. Det ska inte förväxlas med 5'-AMP-aktiverat proteinkinase (AMP-aktiverat proteinkinase).



**Figur 2-6a**

Adenosintrifosfat (ATP) är en nukleotid som är bäraren av kemisk energi i alla levande organismer. Den består av Adenin kopplat till D-ribos och tre fosfatgrupper.

ATP-defosforyleras av enzymet CD39 till ADP.

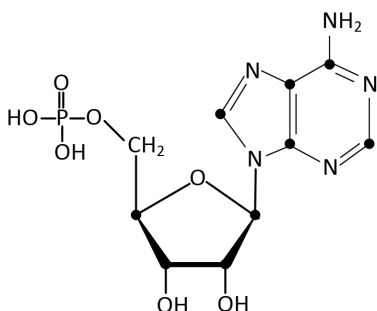


**Figur 2-6b**

Adenosindifosfat (ADP) består av två fosfatgrupper, socker D-ribos och nukleotid basen adenin.

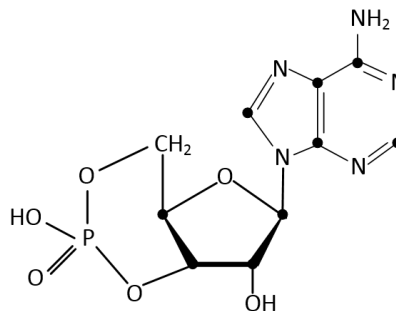
ADP defosforyleras vidare av CD39 till AMP

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II



**Figur 2-6c**

Adenine-Mono-Fosfat (AMP)  
(• = C eller CH)

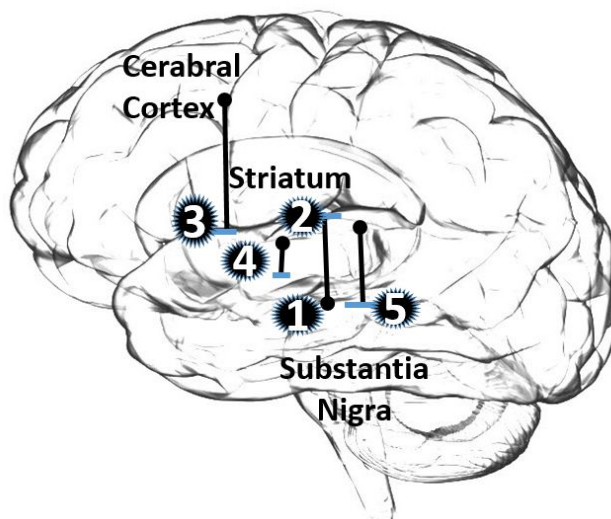


**Figur 2-6d**

Cykliskt Adenine-Mono-Fosfat (cAMP)  
(• = C eller CH)

**Kebabian** föreslog 1979 på grundval av fortsatta farmakologiska observationer att det förelåg två distinkta dopaminreceptorer, D1- och D2- (Kebabian and Calne, 1979).

Striatum är den mest omfattande studerade dopaminerga hjärnregionen med dopaminreceptorer på fem platser inom den nigro-striatala axeln. Dopaminreceptorerna vid ställena 1-3 i Figur 2-7 är inte associerade med nationalencyklopedins och betecknas som D-2-dopaminreceptorer.



**Figur 2-7**

En schematisk representation av neuronerna i den nigrostriatala axeln som innehåller dopaminreceptorer. De dopaminerga neuronerna innehåller autoreceptorer som reglerar antingen elektrisk stimulering av dessa celler i substantia nigra (plats 1) eller tyrosinhydroxylas aktivitet (plats 2) på terminalerna (Kebabian and Calne, 1979)

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

*Substantia nigra* ligger i centrala mellanhjärnan precis ovanför hjärnstammen, där skallen möter nacken och ansluter till ryggmärgen. Som namnet antyder utgör den ett band av svart vävnad med hjärnceller som innehåller melanin.

I striatum som visas i Figur 2-7 finns tre platser som inte är associerade med adenylylcyklas och betecknas D-2 dopaminreceptorer;

- (1) Dopaminerga neuron med autoreceptorer som reglerar celler i substantia nigra med elektriska signaler
- (2) Dopaminerga neuron med presynaptiska receptorer som reglerar cellerna i substantia nigra med tyrosin hydroxylase är inte associerade med ett adenylylcyklas;
- (3) Corticala neuron i striatum som har identifierats som dopaminreceptorer vilka kan binda haloperidol, men inte heller relaterade till ett adenylylcyklas.

I Figur 2-7 är dopaminreceptorerna på platserna 4 och 5 i substantia nigra associerade med adenylylcyklas och betecknas D-1 dopaminreceptorer.

- (4) Neuroner med presynaptiska dopaminreceptorer som är associerade med adenylylcyklas.
- (5) Terminaler av striatala neuron som skjuter ut mot substantia nigra också med dopaminkänsliga adenylylcyklas autoreceptorer.

Sammanfattningsvis har dopaminreceptorerna vid ställena 1-3 inte associerats med adenylylcyklas aktivitet utan det är endast receptorerna på platserna 4 och 5 som reglerar denna enzymaktivitet (Kebabian and Calne, 1979).

Det visades snart att antipsykotiska läkemedel binder primärt till D2-receptorn, och att det inte föreligger någon starkare korrelation mellan antipsykotisk effekt och några andra neurotransmittorer än dopamin (Peroutka and Snyder, 1980).

Det visades också i en Svensk PET studie av centrala dopamin receptorer att inga signifikanta skillnader observerades i dopamin bindningen till D1 receptorn mellan 10 patienter med Schizofreni och 10 friska personer (Karlsson et al., 2002).

Ur erfarenheterna av alla dessa olika studier utvecklades den så kallade *dopamin hypotesen* som innebär att funktionell hyperaktivitet i hjärnans dopamin-system orsakar de psykossymptom som karakteriserar t.ex. Schizofreni.

Trots sitt bevisade heuristiska värde kan dopaminhypotesen om Schizofreni utvecklas till att även andra monoaminer såsom glutamat och GABA kan ingå i signalsubstans interaktioner i komplexa neurokretsar (Carlsson, 2002).

### 2.4 Avbildning av Dopaminerga systemet med SPECT

Schizofreni är en heterogen och kronisk psykiatrisk störning som visar sig med positiva och negativa symtom. Dessa symtom uppstår från komplexa molekylära förändringar i hjärnan. Den molekylära aspekten av Schizofreni har undersökts under många år för att bättre förstå sjukdomens natur.

En av de mest studerade molekylära komponenterna i Schizofreni är dopamin och dopaminerga transmissioner sker mellan presynaptiska och postsynaptiska neuron terminaler (Cumming et al., 2021) (se Figur 2-5).

Den presynaptiska neuron terminalen omfattar :

- dopaminsyntes, L-tyrosin - L-DOPA - Dopamin
- dopaminlagring i vesiklar av vesikulär-mono-amin-transportör 2 (VMAT),
- dopamin nedbrytning av Mono-Amin-Oxidas (MAO),
- dopaminfrisättning, och dopaminåterupptag av dopamintransportör (DAT). (Cumming et al., 2021).

Den post-synaptiska neuron terminalen inkluderar:

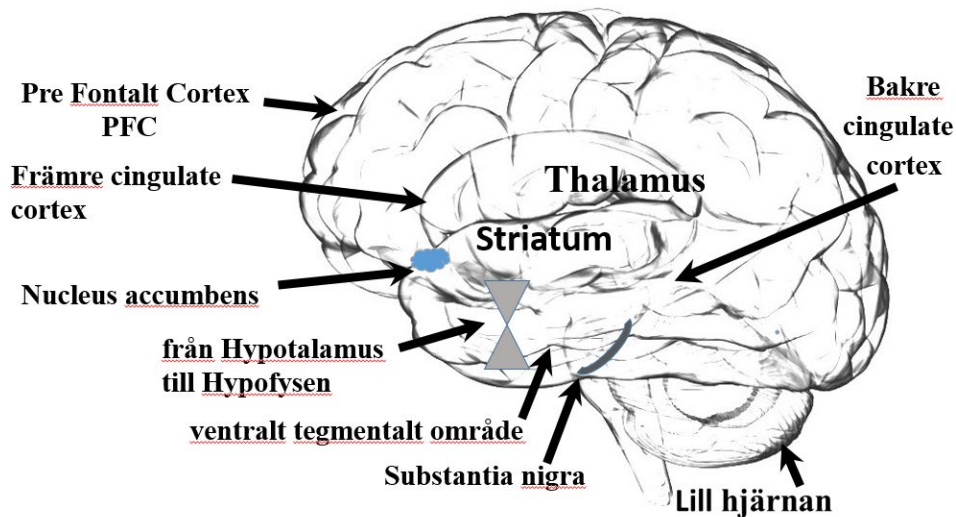
- dopamin-receptorer (D2/D3) och
  - post-receptorsignalering
- (Weinstein et al., 2017)

Många studier med avbildningsmetoder tyder på att ökad subkortikal dopaminaktivitet och minskad kortikalt dopamin nivå är en del av sjukdomsprocessen vid Schizofreni (Conn et al., 2020). Pilarna i Figur 2-8 pekar på olika hjärn regioner associerade med dopaminfunktion och Schizofreni:

- Nedsatt dopaminfunktion och frisättning i *caudatum/associativ-striatum* hos patienter som lever med Schizofreni kan vara orsaken till försämringar i målriktat beteende.
- Ökad dopaminfunktion i det associativa striatum kan direkt förändra associativ inlärning och förståelsen av handlingsberedskap.
- Alternativt kan ökad dopaminfunktion försämma integrationen av inkommande kortikala ingångar.
- Subregioner i *prefrontala cortex* PFC har olika roller i kodningen av resultaten av dopaminfunktionen.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- Dopaminfunktionen i andra kortikala hjärn-regioner som den främre *cingulate cortex* och *posterior cingulate cortex* har också visat sig påverka olika roller i handlingsval (Conn et al., 2020).



**Figur 2-8** Regioner i hjärnan som associeras med dopamin funktion

### *Pre FCortex PFC*

### *Ventromedial Cortex PFC*

Mediales actionval och spårar värden efter val.

### *Främre cingulate cortex*

Spårar utvecklingen av målinriktade handlingssekvenser.

### *Dorsolateral Cortex*

Förmedlar handling-värde-jämförelser och handlingskontroll.

### *Thalamus*

Underhåller och uppdaterar interna värderepresentationer.

### *Caudate (associativ striatum)*

Central för associativt lärande och kodar handlings-specifika värdesignaler. Ökad dopaminfunktion och frisättning.

Minskad aktivitet under val av värderad åtgärd leder till underskott i resultatspecifik devalvering

### *Substantia nigra*

Källa till caudate dopaminprojektioner.

Ökad dopaminfunktion och hastighetsbegränsande syntes enzymer.

### *Bakre cingulate cortex*

Inblandad i handlingsval

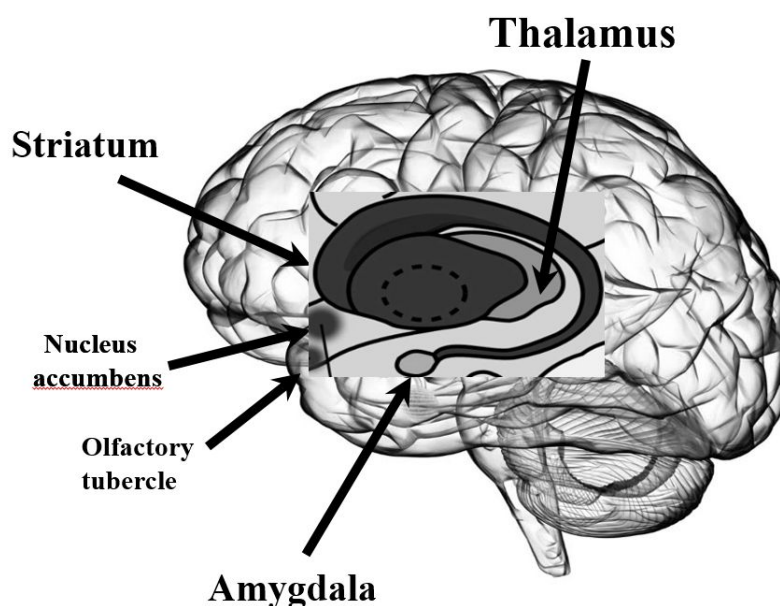
Dopamin kommunicerar i huvudsak via fyra vägar i hjärnan;

1. Mesokortikala vägen förbinder det ventrala tegmentala området med frontala cortex området (PFC)
2. Mesolimbiska vägen som bär dopamin från ventralt tegmentala området till nucleus accumbens
3. Nigrostriatala vägen går från substantia nigra till striatum
4. Tuberoinfundibulära vägen går från hypotalamus till hypofysen

## Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del II

Av de bildverktyg som är inriktade på att studera dopaminets funktion för Schizofreni, har SPECT metoden en framträdande roll. SPECT kan användas för avbildning av det dopaminerga systemet som är förknippat med den molekylära mekanismen för Schizofreni.

Crawley och medarbetare utförde 1986 den första SPECT-studien för hjärnavbildning vid Schizofreni med undersökning av  $^{77}\text{Br}$ -spiperon upptaget i striata hos Schizofreni patienter och kontroller (Crawley et al., 1986a, Crawley et al., 1986b).



**Figur 2-9**

Striatum, eller corpus striatum (även kallad striat-kärnan), är ett kluster av neuroner i de subkortikala basala ganglierna i framhjärnan. Striatum är en kritisk komponent i belönings-systemen som tar emot både glutamaterga och dopaminerga impulser

Tolv patienter med diagnosen Schizofreni och tretton kontrollpersoner injicerades med  $^{77}\text{Br}$ -bromo-spiperon och skannades med SPECT efter 16 timmar. Hos två patienter men inte hos kontroller noterades att striatalt upptag i vänster sida var mindre än i höger sida (Crawley et al., 1986b).

På grund av dåliga bildegenskaper används emellertid inte  $^{77}\text{Br}$ -bromospiperone längre för att studera D2-receptor densitet. I stället använde Suga och medarbetare 1994  $^{123}\text{I}$ -N-isopropyl-p-amfetamin i ett försök att klassificera psykos hos patienter med Schizofreni och atypisk psykos (Suga et al., 1994). De studerade skillnaderna i hjärnfunktion mellan 16 schizofrena patienter, 16



## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

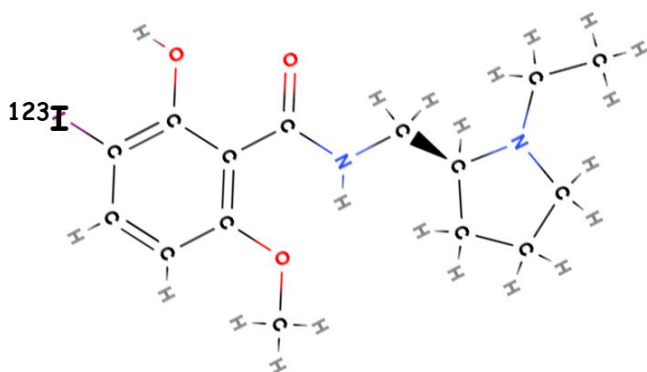
atypiska psykopatienter och 16 friska frivilliga med SPECT och  $^{123}\text{I}$ -isopropyl-p-amfetamin.

Resultaten visade på hypofrontalitet hos Schizofreni patienter. Medan atypiska psykotiska patienter inte hade någon sådan hypofrontalitet. utan visade en minskad upptagshastighet i höger thalamusregion. Ingen påverkan av kön, sjukdomslängd och medicinering bekräftades av fynden:

1. Schizofreni patienter uppvisade minskade upptagshastigheter i bilaterala frontala regioner. Å andra sidan visade patienter med atypisk psykos ingen hypofrontalitet men en minskad upptagshastighet i höger thalamus område.
2. Båda grupperna visade ökade upptags hastigheter i de basala ganglierna som var korrelerat med hörsel-hallucinationer.
3. Ingen påverkan av kön, sjukdomslängd och medicinering bekräftades påverka upptaget av  $^{123}\text{I}$ -N-isopropyl-p-amfetamin.
4. SPECT fynden delades upp med kluster analys i fem grupper där Schizofreni och atypisk psykos tillhörde olika grupper vilket indikerar att de kan ha olika etiologier.

Resultaten av hypofrontalitet hos patienter med Schizofreni indikerar på dysfunktion i frontalregionerna, medan patienter med atypisk psykos har det i den högra thalamusregionen. Följaktligen indikerar SPECT-fynden olika möjliga etiologier för Schizofreni och atypisk psykos (Suga et al., 1994).

Andra substanser såsom  $^{123}\text{I}$ -jodbensamid (IBZM) och  $^{123}\text{I}$ -epidepride har också visat sig användbara för att studera postsynaptisk dopaminerg aktivitet vid Schizofreni. SPECT med  $^{123}\text{I}$ -IBZM som visas i Figur 2-10 har visat sig vara användbar för semikvantitativ avbildning av striatala D2-dopamin receptorer och för att uppskatta receptor blockad av neuroleptika (Barnas et al., 2001).



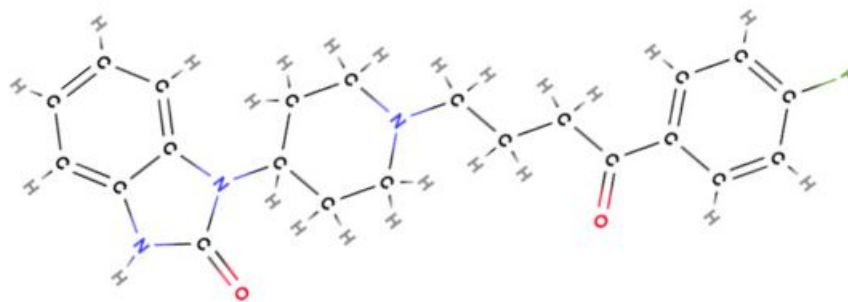
**Figur 2-10**

$^{123}\text{I}$ -IBZM,  
1  $^{123}\text{I}$ -jodbensamid

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

**Broich** och medarbetare jämförde den striatala D2-dopaminreceptor blockaden av olika typiska neuroleptika och klorzapin i relation till förekomsten av extrapyramidala biverkningar (EPS). Fyrtiofyra slutenvårdspatienter med Schizofreni, inklusive 12 patienter med dominant schizo-affektiv sjukdom samt fjorton patienter utan neuroleptika som kontroller, utvärderades med SPECT och  $^{123}\text{I}$ -jodbensamid (IBZM). Striatal D2-dopaminreceptor blockad uppskattades genom användning av ett striatal till frontalt cortex-förhållande (ST/FC) av IBZM-bindning. Sex patienter behandlades med Klorzapin och 24 patienter behandlades med olika typiska neuroleptika. ST/FC-förhållanden hos patienter som tog typiska neuroleptika var signifikant lägre än de som var neuroleptikafria eller behandlade med klorzapin. Patienter med extrapyramidala biverkningar (EPS) hade lägre ST/FC-kvoter än de utan EPS. Ett signifikant linjärt negativt samband mellan ST/FC-förhållanden och svårighetsgraden av EPS uppskattat av Simpson-Angus-skalan fastställdes ( $r=-0,51$ ,  $p=0,041$ ) (Broich et al., 1998).

**Schröder** och medarbetare utforskade D2-dopaminreceptor-systemets funktion hos 23 läkemedelsnaiva patienter med Schizofreni med hjälp av SPECT. Patienterna undersöktes i läkemedelsnaiva tillstånd och 72 timmar efter att ha avslutat en standardiserad neuroleptisk behandling med Benperidol (12–16 mg/dag) i 25 dagar.



Figur 2-11

Benperidol är ett typiskt antipsykotiskt läkemedel som kan användas för att behandla Schizofreni. Det är ett neuroleptika som är 100% mer potent än klorpromazin och 200 % mer potent än haloperidol. (Molview).

Varje SPECT undersökning omfattade två skanningar: den första skanningen gjordes 2 timmar efter intravenös injektion av 185 MBq  $^{123}\text{I}$ -jodbensamid (IBZM). Efter avslutad första skanning fick patienterna Benperidol (8 mg) intravenöst. Den andra skanningen påbörjades 20 minuter senare. För analys beräknades förhållandet mellan upptaget i basala ganglier (BG) och frontal cortex (FC).

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

Jämfört med kvinnliga patienter visade manliga patienter i läkemedelsnaivt tillstånd en vänsterlateraliserad asymmetri av striatal D2-dopaminreceptor bindning. Hos de manliga patienterna ledde Benperidol-utmaningen till en vändning av asymmetrimönstret. Dessa fynd stödjer tidigare rapporter om en vänster-lateraliserad striatal D2-receptorbindning hos manliga patienter med Schizofreni. Denna asymmetri kan tydligen påverka bindningen av konventionella neuroleptika såsom Benperidol vid D2-dopaminreceptorn. Dessutom var förhållandet mellan upptaget av IBZM i basala ganglier (BG) och frontal cortex(FC) lägre vid otillräcklig effekt av antipsykotika behandling (Schröder et al., 1997).

**Howes** och medarbetare undersökte år 2012 karaktären av den dopaminerga dysfunktionen vid Schizofreni med hjälp av metaanalys av in vivo-studier med användning av positronemission tomografi eller SPECT för att mäta in vivo striatal dopaminerg funktion.. Totalt 44 studier identifierades som omfattade 618 patienter med Schizofreni och 606 friska kontroller,

De observerade en signifikant förhöjning i presynaptisk dopaminerg funktion vid Schizofreni. Det fanns emellertid inga tecken på förändringar i tillgängligheten av dopamintransportörer.

Platsen för dopaminerga abnormiteter vid Schizofreni är framför allt presynaptisk, vilket påverkar kapaciteten hos dopaminsyntesen samt synaptiska dopaminnivåer och dopaminfrisättning.

Nuvarande läkemedelsbehandlingar, som främst verkar på D2 och D3-dopaminreceptorer, misslyckas emelltid med att rikta in sig på presynaptiska abnormiteter. Kontroll av presynaptisk dopamin-syntes och frisättningskapacitet skulle kunna vara en väg för läkemedelsutveckling att fokusera på (Howes et al., 2012).

**Laruelle** testade 1998 hypotesen om association av Dopamin-hyperaktivitet till Dopaminöverföring vid Schizofreni. Med hjälp av SPECT och <sup>123</sup>I-IBZM jämfördes index för Dopamin-funktionen hos drognaiva eller drogfria patienter med Schizofreni och friska kontroller. Analysen avslöjade att jämfört med friska kontroller uppvisar patienter med Schizofreni en signifikant men mild förhöjning av D2-dopaminreceptor densitetsparametrar och en signifikant större variation av dessa index. Studier av presynaptisk aktivitet avslöjade en ökning av Dopaminöverföringssvar på amfetaminutmaning och en ökning av DOPA-dekarboxylas aktivitet. Tillsammans är dessa data kompatibla med både pre- och postsynaptiska

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

förändringar av Dopamin-överföring vid Schizofreni. Framtida studier bör syfta till en bättre karakterisering av dessa förändringar och på att definiera deras roll i sjukdomens patofysiologi (Laruelle, 1998).

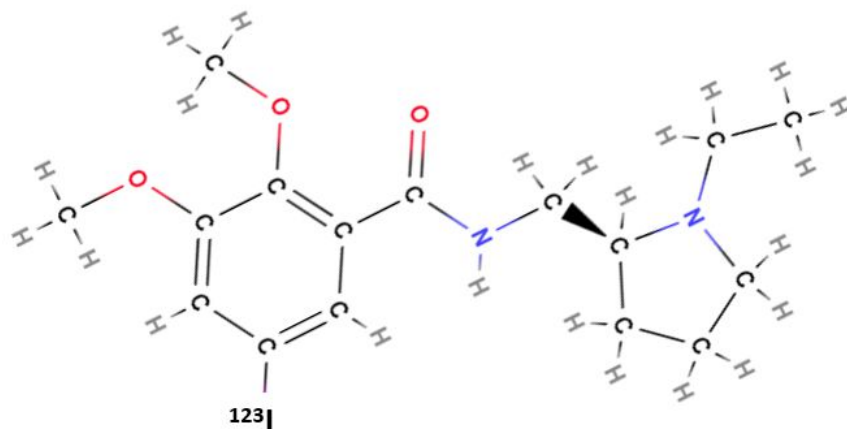
**Abi-Dargham** och medarbetare bekräftade 1998 resultaten från tidigare observationer om ökad striatal Dopaminöverföring vid Schizofreni.

Efter amfetamin påverkan jämfördes 15 patienter med Schizofreni med 15 matchade friska försökspersoner. Patienterna uppfyllde DSM-IV-kriterierna för Schizofreni, och hade ingen historia av alkohol- eller drogmissbruk beroende och var neuroleptikafria i minst 21 dagar. Amfetamininducerad dopaminfrisättning bedömdes genom minskningen av dopamin DA-receptor tillgänglighet efter intravenös bolus injektion av amfetamin(0,3 mg/kg.). Minskningen av D2-dopaminreceptor tillgängligheten mättes med SPECT och  $^{123}\text{I}$ -IBZM.

Resultat visade inga skillnader mellan patienter med Schizofreni och jämförelsegruppen i D-2-receptortillgänglighet. Patienter med Schizofreni uppvisade en signifikant större minskning av D-2-receptortillgängligheten efter akut amfetaminutmaning än jämförelsegruppen. I deras andra studie var effektstorleken mindre än i den första studien. Överskott av dopaminfrisättning efter amfetamin var associerat med övergående uppkomst eller försämring av positiva symtom (Abi-Dargham et al., 1998).

$^{123}\text{I}$ - epidepride är ett annat radiospårämne för att identifiera extrastriatala frontala D2/D3-dopaminreceptorer, som involverar kognitiva funktioner såsom planering, uppmärksamhet och uppgiftsbyte (Kessler et al., 1992, Tsartsalis et al., 2020, Fagerlund et al., 2013).

**Kessler** och medarbetare administrerade  $^{123}\text{I}$ -epidepride, som är en potent och selektiv dopamin D2-ligand, till en frivillig normal 27 år gammal man.



Figur 2-12  
 $^{123}\text{I}$ -epidepride

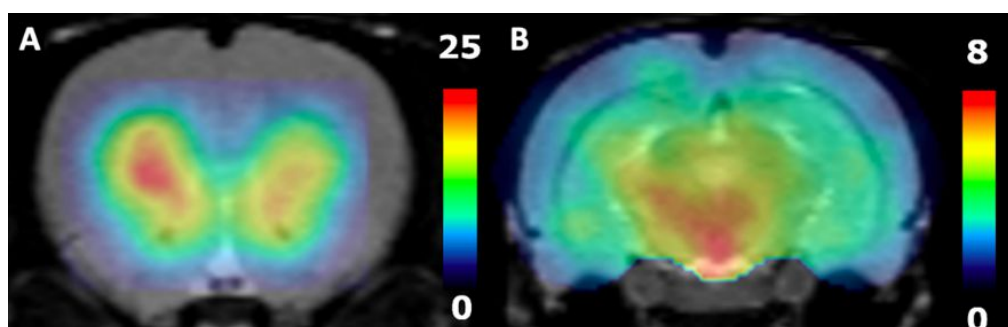
## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

SPECT undersökningen avslöjade att det maximala striatala upptaget inträffade fyra timmar efter injektion med ett upptags-förhållande mellan Striatum och Cerebellum på 7,8 vilket steg till över 100 vid arton timmar efter injektionen.

Upptag utöver de nivåer som ses i lillhjärnan noterades också i talamus, hypofysen, hypotalamus och särskilt medialt i temporalloben. Således möjliggör SPECT med  $^{123}\text{I}$ -epicepride visualisering av extrastriatala dopamin D2-receptorer hos människa (Kessler et al., 1992).

**Tsartsalis** och medarbetare rapporterade 2020 SPECT kvantifiering av striatala och extrastriatala D2/D3-receptorer med  $^{123}\text{I}$ -epidepride. De använde ett partiellt mättnadsprotokoll som tillåter att med dynamisk SPECT skatta tillgänglighet och kinetik separat i både striatala och extrastriatala regioner i en enda session. Bindningsparametrar för  $^{123}\text{I}$ -epidepride uppskattades i arton hanrättor med användning av ett multiinjektionsprotokoll. En kronisk haloperidol behandling resulterade i 17,9% ökning av receptor koncentrationens värden i vänster Caudate Putamen nucleus och en 13,8% ökning av höger CP.

Metoden möjliggjorde robust kvantifiering av både striatala och extrastriatala D2 och D3-receptorer med en enda SPECT session. Detta tillvägagångssätt kan användas vid kartläggning av D(2/3)-receptorn i translationella biologiska studier och potentiellt vid klinisk SPECT-abbildning (Tsartsalis et al., 2020).



**Figur 2-13**

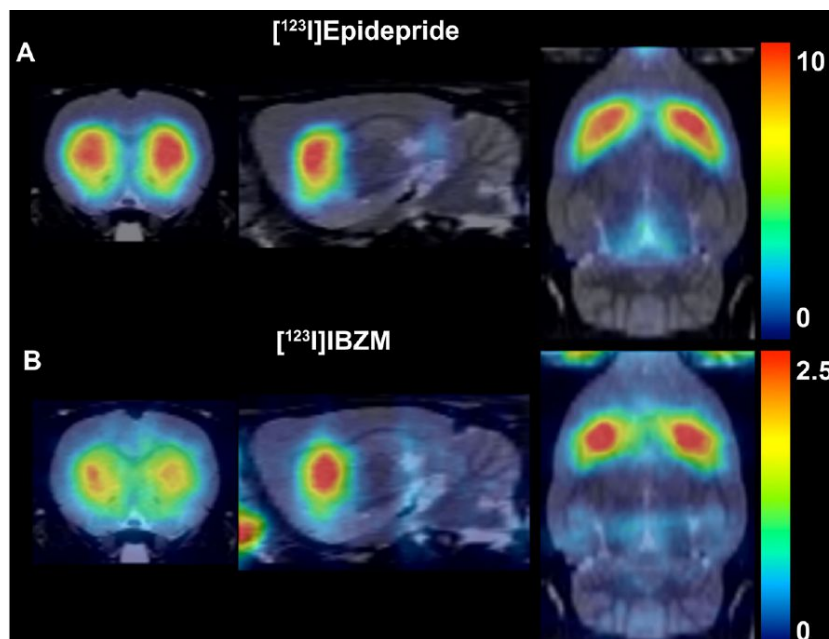
Parametriska bilder av receptor concentrations-värden, uppskattade med den partiella mättnadsmetoden på en koronal sektion A inkluderande Caudate Putamen och nucleus accumbens och en sektion B som inkluderar mellanhjärnans strukturer, särskilt VTA.

Färgstaplar beskriver receptor rconcentrations-värdena i pmol/ml (*med författarnas medgivande*) (Tsartsalis et al., 2020).

SPECT med  $^{123}\text{I}$ -epidepride och partiell mättnad är den första metod som tillåter kvantifieringen av den striatala bindningen av  $^{123}\text{I}$ -epidepride vars höga affiniteten gör det möjligt att få bilder av utmärkt kvalitet.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

**Figur 2-14** illustrerar den överlägsna kvaliteten hos SPECT med  $^{123}\text{I}$ -epidepride jämfört med  $^{123}\text{I}$ -IBZM. Bindningen av  $^{123}\text{I}$ -epidepride är avsevärt högre än bindningen av  $^{123}\text{I}$ -IBZM. Detta möjliggör också en adekvat anatomisk avgränsning av de striatala understrukturerna och särskilt den visuella skillnaden mellan *Caudate Putamen* och *Nucleus Accumbens*, vilket inte är möjligt med  $^{123}\text{I}$ -IBZM (Tsartsalis et al., 2020).



**Figur 2-14**

En SPECT-bild (koronala, sagittala och axiella plan) erhållen med  $^{123}\text{I}$ -epidepride och  $^{123}\text{I}$ -IBZM. Färgskalan är i kBq/ml. Notera den överlägsna kvaliteten på bilden erhållen från  $^{123}\text{I}$ -epidepride-experimentet som visar en bättre anatomisk avgränsning av striatum.

Bindningen av radiosparämnet  $^{123}\text{I}$ -epidepridebilden sträcker sig från 0–10 kBq/ml, medan  $^{123}\text{I}$ -IBZM-bildområdena har en mycket lägre utsträckning, från 0–2,5 kBq/ml (*med författarnas medgivande*) (Tsartsalis et al., 2020).

Studier av *in vivo* dopaminreceptorer vid Schizofreni har mest fokuserat på D-2-receptorer i striatalområden eller på D-1-receptorer i cortex. Ingen tidigare studie har undersökt korrelationen mellan kortikal dopamin D2/D3-receptor bindningspotential och kognition hos Schizofrenipatienter.

Bindningspotentialen,  $BP_2 = f_2 \times BP$ , där  $f_2$  är den fria fraktionen av spårämnet det vill säga ett mått som beror på den ospecifika bindningen av liganden i hjärnvävnad. Kvantiteter som refereras till plasma anges med subskriptet p och kvantiteter som refereras till den fria plus ospecifikt bundna koncentrationen i hjärnan med ND för "NonDisplaceable". Parametrarna  $f_2$  och  $BP_2$  är ekvivalenta med  $f_{ND}$  och  $BP_{ND}$ .

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

**Fagerlund** och medarbetare undersökte 2013 sambandet i frontala cortex hos läkemedelsnaiva Schizofrenipatienter i en fall-kontroll studie. Deltagarna var 24 patienter med Schizofreni som inte behandlats med neuroleptika och 20 friska kontroller matchade för kön och ålder.

Baserat på prekliniska och farmakologiska data förväntade de att hitta ett samband mellan D2/D3-receptorbindnings potential och förändringar i kognitiva parametrar. Resultaten från  $^{123}\text{I}$ -epidepride-SPECT, tillsammans med strukturell magnetisk resonans tomografi (sMRI) korrelerades till kognitiva mått. För patienter fann man en signifikant linjär korrelation mellan D2/D3 och  $\text{BP}_{\text{ND}}$  (bindnings potential BP) och associationer till verbalt flyt, planering och förändring i uppmärksamhet.

För kontroller var det enda signifikanta sambandet med D2/D3 och  $\text{BP}_{\text{ND}}$  en kvadratisk partiell korrelation med förmågan att omedvetet flytta uppmärksamhet mellan en uppgift och en annan.

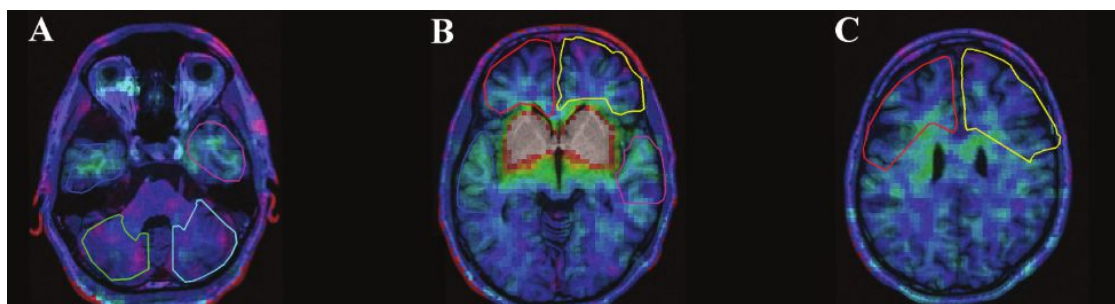
Huvudfynden indikerade ett samband mellan D2/D3-receptorbindning i frontala cortex och uppsättningsförskjutning, planering och uppmärksamhet, men stöder också en differentiell involvering av kortikal dopamin D2/D3-receptorbindning i åtminstone vissa kognitiva funktioner, kanske särskilt uppmärksamhet, flyt och planering hos Schizofrenipatienter jämfört med friska människor (Fagerlund et al., 2013).

**Nørbak-Emig** och medarbetare undersökte år 2016 effekten av dopamin D2- och D3-receptorblockad på kognition. Dessutom undersökte de sambanden mellan frontal D2 och D3-receptortillgänglighet och behandlingseffekt på positiva symtom.

Tjugofem patienter diagnostiserade med Schizofreni undersöktes med positiva och negativa syndromskalan enligt det kognitiva testbatteriet *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*. De undersöktes också med SPECT och Dopamin-receptorliganden  $^{123}\text{I}$ -epidepride samt med sMRI.

Efter 3 månaders neuroleptika behandling med antingen Risperidon (n=13) eller Zuklopentixol (n=9), undersöktes 22 patienter på nytt. Figur 2-15 visar exempel på samregistrering av axiell bild med SPECT och magnetisk resonans (sMRI) bilder i en patient.

Resultaten visade på blockad av extrastriatala dopamin-receptorer vilket korrelerade med minskat uppmärksamhetsfokus och planeringstid. Dessutom korrelerade baslinje frontal dopamin bindningspotential ( $\text{BPDN}$ ) och positiv symptomreduktion positivt.



**Figur 2-15**

Exempel på samregistrering av axiell bild av  $^{123}\text{I}$ -epideptide SPECT och magnetisk resonans (sMRI) bilder i en patient. Områden som avgränsas är:

- (A) lillhjärnan (vänster i grönt och höger i turkos);
- (B) temporal cortex (vänster i blått och höger i lila);
- (C) frontal cortex (vänster i rött och höger i gult).

Spatial upplösning av SPECT i det transaxiella planet var 12 mm full bredd halva maximum (FWHM) med 17 mm skivtjocklek.

MR-bilderna skivades om till planen definierade av SPECT-bilderna, vilket gav en upplösning i planet på 1 x 1 mm i MRI-bilderna och 10 mm mellan skivorna.

(med författarnas medgivande) (Norbak-Emig et al., 2016).

Dessa resultat stöder hypotesen om en negativ påverkan av Dopamin-receptorblockad på specifika kognitiva funktioner vid Schizofreni. Detta är mycket kliniskt relevant med tanke på det väletablerade sambandet mellan svårighetsgraden av störningar och kognitiva funktionsresultat vid Schizofreni.

Resultaten stöder också hypotesen om en negativ påverkan av Dopamin-receptorblockad på specifika kognitiva funktioner vid Schizofreni. Detta är mycket kliniskt relevant med tanke på det väletablerade sambandet mellan svårighetsgraden av störningar och kognitiva funktionsresultat vid Schizofreni.

Emellertid stöder resultaten sambandet mellan frontal D2/D3-receptor bindnings potential och effekten av neuroleptika behandling på positiva symptom (Norbak-Emig et al., 2016).

**Chen** och medarbetare rapporterade 2021 resultaten från SPECT studier och  $^{123}\text{I}$ -IBZM, som fokuserade på rollen av dopaminets postsynaptiska reglering. De jämförde tillgängligheten av D2/D3-receptorer mellan 53 friska kontroller och 21 patienter som nyligen debuterat med Schizofreni men ännu inte behandlats med neuroleptika. De observerade ingen signifikant skillnad av den genomsnittliga specifika striatalbindningen av D2/D3 mellan Schizofreni patienter och kontrollerna. De fann inte heller några signifikanta korrelationer mellan den genomsnittliga specifika striatala bindningen till receptorn och psykopatologiska eller kognitiva effekter.



## Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del II

Däremot fann de en mycket signifikant minskning av  $^{123}\text{I}$ -IBZM bindningen hos individer ned stigande ålder. Patienter med nyligen debuterad Schizofreni tycks ha liknande D2/D3-receptor tillgänglighet som friska kontroller. Trots detta verkar nuvarande läkemedelsbehandlingar, främst på D2 och D3-receptorer.

Snarare borde denna insikt bidra till att framtida behandlingar av Schizofreni inriktas på den presynaptiska kontrollen av dopaminsyntes och frisättning (Chen et al., 2021).

Tidigare studier av positron-emissions-tomografi (PET) har visat att striatal presynaptisk dopaminsyntes kapacitet ökar vid Schizofreni (Hietala et al., 1995, Hietala et al., 1999).

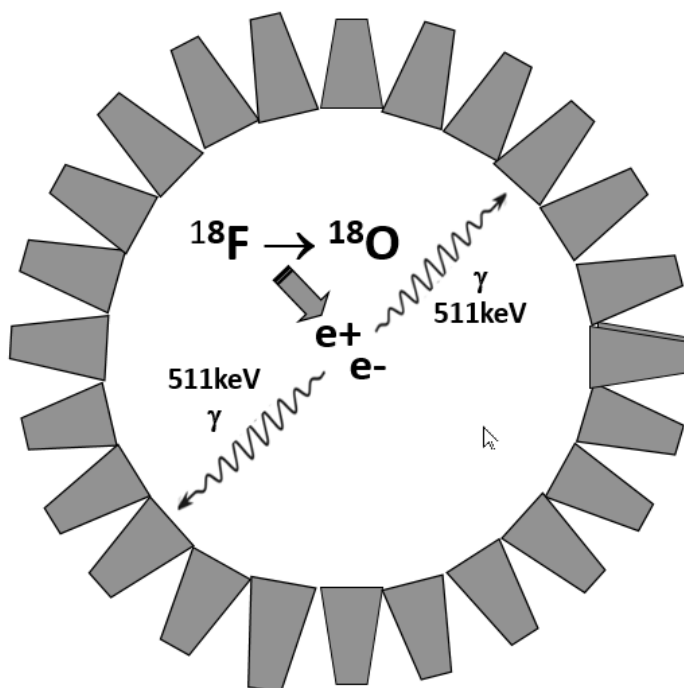
## 2.5 Dopaminerga systemet och PET studier

### 2.5.1 Positron emission tomografi (PET)

Med hjärnabbildnings-tekniken Positron-Emissions-Tomografi(PET) blev det möjligt att studera receptorbindning direkt i den levande mänskliga hjärnan.

**Wagner** och medarbetare i Baltimore blev pionjärer inom detta område då de år 1983 med  $^{11}\text{C}$ -N-metylspiperon och  $^{11}\text{C}$ -racloprid kunde visualisera D2-dopaminreceptorer i den mänskliga hjärnan (Duelfer et al., 1982, Wagner et al., 1983).

Vid PET studier används en substans märkt med ett radioaktivt positron-emitterande spårämne, som t.ex  $^{11}\text{C}$  med 20 minuters halveringstid eller  $^{18}\text{F}$  med 110 minuters halveringstid, administreras till patienten. Efter att det radioaktiva spårämnet accumulerats till de avsedda målorganen eller vävnaderna kolliderar positronerna som utsändes vid det radioaktiva sönderfallet med elektronerna i vävnadens atomer vilket genererar två motsatt riktade fotoner med en energi på 511 keV vardera. För att detektera dessa gammastrålar omges patienten av ring med detektorer vars signaler omvandlas till en tvärsnittsbild av det radioaktiva spårämnets fördelning i målorganet (Jiang et al., 2019).

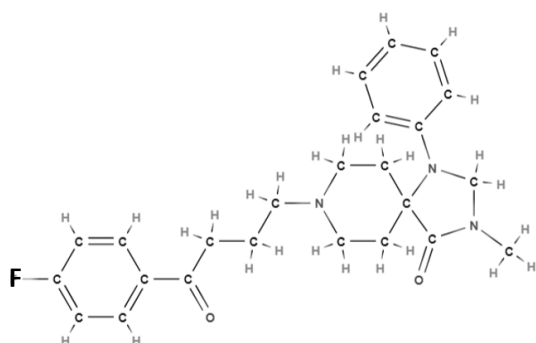


**Figur 2-16**

Grundprincipen för positron-emissions-tomografi (PET) system:

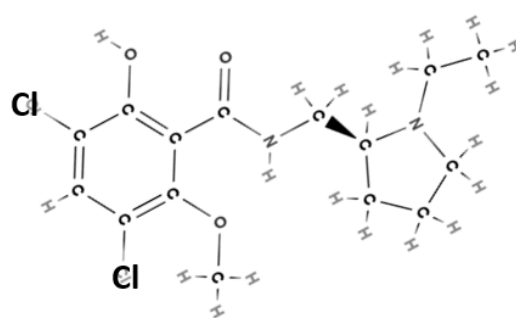
En PET-detektorring detekterar ett par motsatt riktade gammafotoner med en energi på 511 keV vardera vilka emitteras vid förintelsen (*annihilation*) av en elektron i vävnaden och en positron från sönderfallet av det radioaktiva spårämnet  $^{18}\text{F}$  till  $^{18}\text{O}$  (Jiang et al., 2019)

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II



**Figur 2-17a**

N-Methylspiperone (NMSp) är ett derivat av Spiperon som används för att studera dopamin- och serotonin-neurotransmittersystemen



**Figur 2-17b**

Racloprid är ett typiskt antipsykotiskt medel. Det fungerar som en selektiv antagonist på D2-dopaminreceptorer.

Genom att märka Dopamin (DA) med  $^{11}\text{C}$  eller  $^{18}\text{F}$  kunde man med positronemissions-tomografi icke invasivt studera transport och upptag av  $^{11}\text{C}$ -DA och  $^{18}\text{F}$ -DA i hjärnan och andra vävnader hos människa. Härigenom kan funktionen hos dopaminreceptorn synliggöras i många neurologiska och psykiatriska störningar, såsom Parkinsons sjukdom, Huntingtons sjukdom, tardiv dyskinea och Schizofreni (Elsinga et al., 2006, Koopmans et al., 2008).

Känsliga och selektiva spårämnen finns tillgängliga för att mäta dopaminsyntes, transport, samt D1 och D2 receptor densiteten som kan tillämpas i kliniska undersökningar. PET-metoder utvecklas med användning av märkta agonister för att mäta funktionella högaffinitets-tillstånd-receptorer och för att få bättre känslighet för endogena dopaminnivåer. Eftersom densiteterna för receptorerna D3R, D4R och D5R är mycket låga, måste substanser utvecklas med mycket hög affinitet och selektivitet samt optimal lipofilitet och P-glykoproteinaffinitet (Elsinga et al., 2006).

**Huttunen** och medarbetare undersökte år 2008 om individer med genetisk risk för schizofreni har ökad dopaminsynteskapacitet. De använde PET-abbildning med  $^{18}\text{F}$ -DOPA för att mäta striatal dopaminsynteskapacitet hos 17 icke-psykotiska försöks personer (FP) med en nära anhörig som hade Schizofreni. Sju av försökspersonerna var barn till en förälder med Schizofreni diagnos och tio var syskon till en Schizofreni patient. Denna grupp jämfördes med 17 friska kontroller utan anhöriga med Schizofreni.

Resultaten visar att upptaget av  $^{18}\text{F}$ -DOPA i caudat-putamen var statistiskt signifikant högre i gruppen med Schizofreni-anhörig jämfört med kontroll

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

gruppen. Dessa resultat tyder på att förändringarna av den striatala presynaptiska dopaminsyntesen som tidigare setts hos Schizofrenipatienter före neuroleptika behandling också är närvarande hos anhöriga till patienter med Schizofreni. Dessa fynd har implikationer för såväl tidig upptäckt av psykos som för behandling av individer med risk för psykos (Huttunen et al., 2008).

**Jauhar** och medarbetare rapporterade år 2017 om ett test av den transdiagnostiska dopaminhypotesen om psykos med PET studier (Jauhar et al., 2017). Kapaciteten att producera dopamin genomfördes i patienter med Schizofreni och jämfördes med psykosfria patienter. Resultaten visar dopaminsyntesen förblir förhöjd, även hos patienter som har långvarig behandling med neuroleptika. Deras resultat antyder att antipsykotisk medicinering inte förändrar dopaminsyntesen hos patienter med förstagångs psykos. Dessutom visar patienter med Schizofreni ingen korrelation mellan dopaminsyntes och PANSS-positiva symtom. Detta indikerar att terapeutiska effekter av neuroleptika inte beror på förändring av dopaminsyntes-förmågan (Jauhar et al., 2017).

PET studier av frisättning och transport av dopamin, samt bindning av dopamin till Dopaminreceptorn D2R, visar att schizofrena patienter har en ökad tillgänglighet av dopamin i den *striato-thalamo-kortikala* transportvägen vägen och en minskad tillgänglighet i den mesolimbocortical vägen (se figur 2-8 & 2-9) (Nikolaus et al., 2019).

Den presynaptiska dopaminerga aktiviteten regleras främst genom andra signalsubstanser såsom glutamat och GABA (Gulley and Zahniser, 2003).

**Stone** och medarbetare studerade år 2007 med neurokemiska avbildnings studier hur glutamat och GABA påverkade dopaminerg dysfunktion vid Schizofreni. De granskade också NMDA-receptorhypotesen om Schizofreni som en kompletterande förklaringsmodell till Dopaminhypotesen för Schizofreni. De föreslog att excito-toxicitet var en nyckelprocess i utvecklingen och progressionen av Schizofreni (Stone et al., 2007).

Dessutom finns det indikationer på att andra neurotransmittorer än DA, 5-HT och GABA kan spela en roll i manifestationen av Schizofreni SZ.

Bland dem finns:

- acetylkolin (Koukouli and Maskos, 2015)
- histamin (Shan et al., 2017)
- glutamat (O'Donovan et al., 2017)
- substans P (Nikolaus et al., 2013)
- endocannabinoider (Campos et al., 2016)

## Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del II

Eftersom antalet tillgängliga in vivo-avbildningsstudier på dessa neurotransmittorer ännu är få, måste framtida forskning också riktas mot att belysa deras bidrag till patofysiologin för Schizofreni (Nikolaus et al., 2019).

Möjligheten att med PET tekniken avbilda metaboliska neuroinflammatoriska processer, synaptisk dysfunktion, neuronal degeneration och nätverksförändringar kan förhoppningsvis bidra till bättre diagnos, behandling och prognos för patienter med Schizofreni (Hellwig and Domschke, 2019)

Framtida prospektiva studier behövs för att ytterligare stadfästa värdet av PET-avbildning för diagnos, behandlingsbeslut och prognos vid neuropsykiatriska störningar.

### 2.5.2 Metaboliska PET studier

I början av 1980 talet introducerades positron emissions tomografi PET för klinisk kartläggning av hjärnaktiviteten. David Ingvar i Lund medverkade i en PET undersökning av en grupp patienter med psykotiska symtom som uppfyllde de diagnostiska kriterierna för Schizofreni (Widen et al., 1983). Efter intravenös injektion av  $^{11}\text{C}$ -glukos mättes den regionala metabola aktiviteten i hjärnan med positron-emissions-tomografi kamera. I de tomografiska bilderna registrerades  $^{11}\text{C}$ -glukos aktiviteten i olika *regioner av intresse* "ROI". Efter undersökningen behandlades patienterna med ett neuroleptiskt läkemedel och efter 4-5 veckors behandling upprepades PET undersökningen. Förutom hos några patienter med lång sjukdomshistoria observerades inga indikationer på hypofrontala metabola förändringar som registrerats i tidigare cerebrala blod-flödes studier.

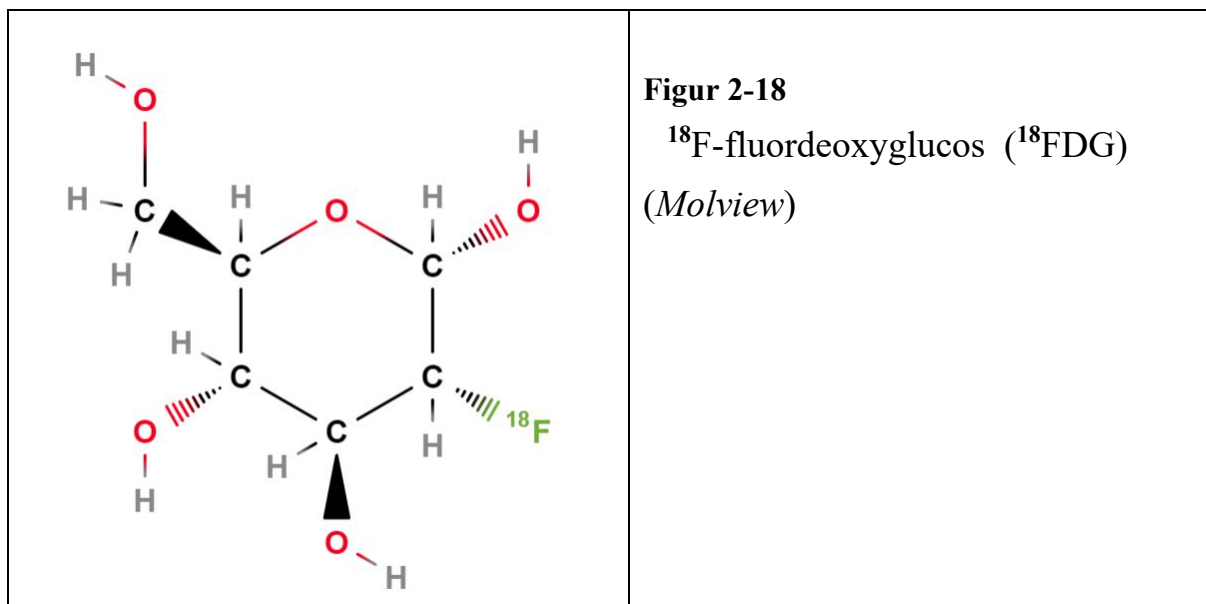
Men efter behandling med läkemedel typ neuroleptika registrerades en minskning i hjärnans metabolism främst i den vänstra hjärnhalvan, samt en minskning frontalt jämfört med temporalt (Widen et al., 1983). PET studier av psykofarmakologiska läkemedel kan vara av stort värde för bestämning av den individuella känsligheten och bestämma lämplig dosering.

Under 1980 talet visade det sig snart att regionalt blodflöde och metabolism med användningen av PET med  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglucos ( $^{18}\text{F}$ FDG) var ett kraftfullt verktyg i psykiatrisk forskning om Schizofreni (Mathew et al., 1985, Buchsbaum, 1987b, Buchsbaum, 1987a).

Under 1990 talet ökade omfattningen av  $^{19}\text{F}$ FDG-PET studier på patienter med Schizofreni som ofta resulterar i dysfunktionella avvikelser vilka indikerar störd kommunikation i hjärnans kretslopp snarare än fokala skador i hjärnan. Hos patienter med Schizofreni visar  $^{19}\text{F}$ FDG-PET studier förändringar främst i prefrontala, striatala, talamiska och temporala strukturer. Metodens känslighet för

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

att registrera förändringar i regional metabolism visar sig också vid läkemedels behandling av dessa patienter (Buchsbaum and Hazlett, 1997, Buchsbaum and Hazlett, 1998, Buchsbaum et al., 1999).



Senare  $^{18}\text{F}$ -FDG PET studier av Schizofreni bekräftar mönstret att jämfört med kontroller har patienter med Schizofreni minskad hjärn-metabolism i:

- den främre hjärnloben
- superior temporal gyrus,
- anterior cingulate cortex
- amygdala.

Hos patienter med Schizofreni registreras även ökad metabolism i de bakre delarna av hjärnan såsom:

• occipitala visuella cortex,  
basala ganglie-associerade strukturer;

- lateral globus pallidus.
- tail of the caudate,
- putamen,
- claustrum

såväl som i hippocampus (Mitelman et al., 2018).

Schizofreni och autismspektrumstörning (ASD) delar kliniska och genetiska egenskaper med funktionsnedsättningar inom social kommunikation och kan betraktas som diametrala avvägningssjukdomar (Liu et al., 2017, St Pourcain et al., 2018).

## Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del II

Båda diagnostiska undergrupperna visar jämförbara metaboliska mönster bedömda med  $^{18}\text{F}$ -fluorodeoxyglukos(FDG)-PET och omfattar förändringar i målregioner av social hjärna inklusive:

- amygdala(värdetilldelning, känsla igenkänning),
- temporoparietal junction, dorsolateral och ventromedial prefrontal cortex PFC;(teori om sinne och perspektiv),
- mediala PFC (mentalisering) och
- striatum (social belöning) (Adolphs, 2009).

Dessutom kan metaboliska förändringar i occipitallober, hippocampus och basala ganglier orsaka störningarna som medför dysfunktion i

- visuell informationsbehandling,
- minne: bildning och hämtning,
- beteenden:uthållighet och stereotyp (Hellwig and Domschke, 2019).

### 2.5.3 PET studier och Mikroglia hypotesen

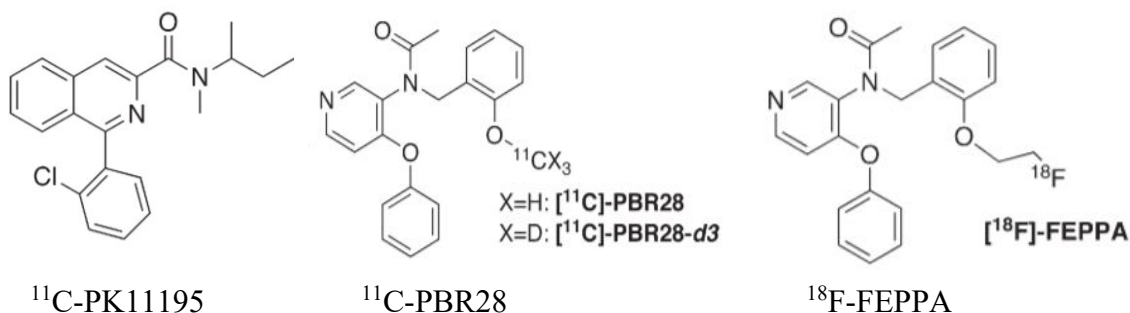
Neuroinflammation innebär aktivering hjärnans immunceller i mikroglia som under hjärnans utveckling medverkar i beskärning av överskottssynapser. En infektion under graviditeten kan bidra till aktivering av mikroglia hos fostret och orsaka psykiska störningar hos barnet senare i livet med Schizofreni-symtom såsom psykotiska episoder och gradvisa funktionsbortfall. Detta är basen för den immunrelaterade mikrogliahypotesen om Schizofreni.

Genom att märka specifika receptorer hos mikroglia med positronstrålade spårämnen ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) kan man med PET avbilda aktiveringen av mikroglia (De Picker et al., 2017). Den perifera benzodiazepin receptorn (PBR) som numera kallas *translocator protein* (TSPO) kan användas som markör för neuroinflammation och är associerad med aktiverad mikroglia (Chen and Guilarte, 2008).

I Figur 2-19 visas exempel på radiofarmaka såsom  $^{11}\text{C}$ -PK11195,  $^{11}\text{C}$ -PBR28 och  $^{18}\text{F}$ -FEPPA vilka binder till TSPO och kan användas för PET avbildning av aktiverad mikroglia (Wilson et al., 2008).

Närvaron av pågående mikroglia aktivering hos Schizofrenipatienter har bekräftats både av post-mortem studier samt några få in-vivo försök att med PET-avbildning visualisera och kvantifiera mikroglia aktivering (Hafizi et al., 2017). Resultaten har emellertid varit inkonsekventa beroende på olikheter i radiöfarmaka, patienter och metoder.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II



**Figur 2-19**

Radiofarmaka som binder till TSPO och kan användas för PET avbildning av aktiverad mikroglia (Wilson et al., 2008).

I en senare studie med ett andra generationens radiofarmaka, <sup>18</sup>F-PBR111, och förbättring av PET data med hjälp av en kinetik modell har emellerid mikroglia aktivering kunnat påvisas hos Schizofreni patienter vid psykos (Ottoy et al., 2018).

**Plaven-Sigray** och medarbetare presenterade år 2022 en meta-analys och en patient studie av dopamin D2-receptortillgänglighet i talamus vid Schizofreni (Plaven-Sigray et al., 2022).

Farmakologiska och genetiska studier indikerar att dopamin D2-receptorn (D2-R) påverkar patofysiologin av Schizofreni. Syftet med deras studie var att undersöka skillnader i talamokortikal D2-receptor-densitet i hela talamus- och thalamus-subregioner mellan psykospatienter i första avsnittet och friska kontroller. resultaten.

Nitton antipsykotiska-naiva psykospatienter i första avsnittet och 19 friska kontroller med ålders- och könsmatchning undersöktes med högupplöst Positron Emission PET och högaffinitets D2-receptor radioliganden <sup>11</sup>C-FLB457. Det huvudsakliga resultatet var bestämning av D2-receptor bindningspotential (BPND) i talamus, och det förutspåddes att patienter skulle ha lägre bindning.

Diffusion tensor imaging (DTI som kommer att behandlas i kapitel 3.4) utfördes i en undergrupp med 11 patienter och 15 kontroller. Resultaten visat att D2-teceptor-bindning i hela talamus var lägre hos patienter jämfört med kontroller. DTI visade också lägre fraktionerad anisotropi-värden(FA) hos patienter jämfört med kontroller och i den främre subregionen observerades lägre bindningspotential (BPND) i områden(ROI) som representerar talamus anslutning till frontala cortex.

En metaanalys, inklusive prover från deras studie, bekräftade signifikant lägre talamus D2-receptor-tillgänglighet hos Sbhizofreni patienter. Fynden stöder



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

### 2.6 Sammanfattning

Nuklearmedicinska metoder har visat sig vara värdefulla verktyg i kartläggningen av olika hypoteser inom Schizofreniforskningen,

De kliniskt mest användbara metoderna har visat sig vara studier av cerebralt blodflöde som började i Lund med David Ingvar's och Franzens användning av Xenon-133 och knippen av enskilda detektorer.

Införandet av SPECT med Teknetium-99m radiofarmaka som t.ex.  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO förenklade förfarandet och man kunde undersöka sambanden mellan rCBF, psykopatologi och effekter av neuroleptisk terapi.

Införandet av PET blev en ytterligare förbättring av nuklearmedicinska metoder.  $^{18}\text{F}$ -FDG PET studier av Schizofreni visar att patienter med Schizofreni har minskad hjärn-metabolism i

- Den främre hjärn loben
- *Superior temporal gyrus*,
- *Anterior cingulate cortex*
- *Amygdala*.

Hos patienter med Schizofreni registreas även ökad metabolism i de bakre delarna av hjärnan såsom:

- Occipitala visuella cortex,
- Basala ganglie-associerade strukturer;
- Lateral *globus pallidus*.
- Svansen av *caudate*,
- *Putamen*,
- claustrum
- såväl som i hippocampus (Mitelman et al., 2018).

$^{18}\text{F}$ -fluorodeoxiglukos(FDG)-PET visar korrelationer med förändringar i målregioner av hjärnans kognitiva egenskaper såsom:

- amygdala (värdetilldelning, känsla igenkänning),
- temporoparietal förbindelse, dorsolateral, ventromedial och prefrontal cortex PFC (teori om sinne och perspektiv),
- medial PFC (mentalisering) och

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- striatum (social belöning) (Adolphs, 2009).

Dessutom registreras metaboliska förändringar med  $^{18}\text{F}$ -FDG PET i occipitallober, hippocampus och basala ganglier vilket tyder på dysfunktion i visuell informationsbehandling samt minne, uthållighet och stereotypa beteenden (Hellwig and Domschke, 2019).

Genom att märka specifika receptorer hos mikroglia med positronstrålande spårämnen ( $^{11}\text{C}$ ,  $^{18}\text{F}$ ) kan man med PET avbilda neuro-inflammation och är associerad med aktiverad mikroglia.

## 2.7 Referenser

- ABI-DARGHAM, A., GIL, R., KRYSTAL, J., BALDWIN, R. M., SEIBYL, J. P., BOWERS, M., VAN DYCK, C. H., CHARNEY, D. S., INNIS, R. B. & LARUELLE, M. 1998. Increased striatal dopamine transmission in schizophrenia: Confirmation in a second cohort. *American Journal of Psychiatry*, 155, 761-767.
- ADOLPHS, R. 2009. The Social Brain: Neural Basis of Social Knowledge. *Annual Review of Psychology*, 60, 693-716.
- BARNAS, C., QUINER, S., TAUSCHER, J., HILGER, E., WILLEIT, M., KÜFFERLE, B., ASENBAUM, S., BRÜCKE, T., RAO, M.-L. & KASPER, S. 2001. In vivo [sup 123] I IBZM SPECT imaging of striatal dopamine 2 receptor occupancy in schizophrenic patients. *Psychopharmacology*, 157, 236.
- BROICH, K., GRUNWALD, F., KASPER, S., KLEMM, E., BIERSACK, H. J. & MOLLER, H. J. 1998. D-2-dopamine receptor occupancy measured by IBZM-SPECT in relation to extrapyramidal side effects. *Pharmacopsychiatry*, 31, 159-162.
- BUCHSBAUM, M. S. 1987a. PET with F18 2-deoxyglucose in schizophrenia, affective-disorder and generalized anxiety disorders. *International Journal of Neuroscience*, 32, 444-444.
- BUCHSBAUM, M. S. 1987b. *Positron emission tomography in schizophrenia*.
- BUCHSBAUM, M. S. & HAZLETT, E. A. 1997. Update on PET glucose neuroimaging. *International Review of Psychiatry*, 9, 339-354.
- BUCHSBAUM, M. S. & HAZLETT, E. A. 1998. Positron emission tomography studies of abnormal glucose metabolism in schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*, 24, 343-364.
- BUCHSBAUM, M. S., HAZLETT, E. A., HAZNEDAR, M. M., SPIEGEL-COHEN, J. & WEI, T. C. 1999. Visualizing fronto-striatal circuitry and neuroleptic effects in schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 99, 129-137.
- CAMPOS, A. C., FOGACA, M. V., SONEGO, A. B. & GUIMARAES, F. S. 2016. Cannabidiol, neuroprotection and neuropsychiatric disorders. *Pharmacol. Res.*, 112, 119-127.
- CARLSSON, A. 1978. Does dopamine have a role in schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 13, 3-21.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- CARLSSON, A. 2002. The dopamine hypothesis of schizophrenia: New aspects. *In: NAGATSU, T., NABESHIMA, T., MCCARTY, R. & GOLDSTEIN, D. S. (eds.) Catecholamine Research: From Molecular Insights to Clinical Medicine.*
- CARLSSON, A. & LINDQVIST, M. 1963. Effect of Chlorpromazine or Haloperidol on formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain. *Acta Pharmacologica Et Toxicologica*, 20, 140-&.
- CEBALLOS, C., BARINGO, T., CARRERO, P., VENTURA, T. & PELEGRIN, C. 1997. Schizophrenia: validity of the regional cerebral blood flow through cerebral SPECT. *Revista De Neurologia*, 25, 1346-1349.
- CHEN, K. C., YANG, Y. K., HOWES, O. D., LEE, I. H., YEH, T. L., CHIU, N. T., CHEN, P. S., DAVID, A. S. & BRAMON, E. 2021. Striatal dopamine D-2/3 receptors in medication-naive schizophrenia: an I-123 IBZM SPECT study. *Psychological Medicine*.
- CHEN, M.-K. & GUILARTE, T. R. 2008. Translocator Protein 18kDA (TSPO): Molecular Sensor of Brain Injury & Repair. *Pharmacol. Ther.* , 118, 1-17.
- CONN, K.-A., BURNE, T. H. J. & KESBY, J. P. 2020. Subcortical Dopamine and Cognition in Schizophrenia: Looking Beyond Psychosis in Preclinical Models. *Frontiers in Neuroscience*, 14.
- CRAWLEY, J. C. W., CROW, T. J., JOHNSTONE, E. C., OLDLAND, S. R. D., OWEN, F., OWENS, D. G. C., POULTER, M., SMITH, T., VEALL, N. & ZANELLI, G. D. 1986a. Dopamine-D2 receptors in schizophrenia studied *in vivo*. *Lancet*, 2, 224-225.
- CRAWLEY, J. C. W., CROW, T. J., JOHNSTONE, E. C., OLDLAND, S. R. D., OWEN, F., OWENS, D. G. C., SMITH, T., VEALL, N. & ZANELLI, G. D. 1986b. Uptake of Br-77 spiperone in the striata of schizophrenic-patients and controls. *Nuclear Medicine Communications*, 7, 599-607.
- CUMMING, P., ABI-DARGHAM, A. & GRÜNDER, G. 2021. Molecular imaging of schizophrenia: Neurochemical findings in a heterogeneous and evolving disorder. *Behavioural Brain Research*, 398, 113004.
- DE PICKER, L. J., MORRENS, M., CHANCE, S. A. & BOCHE, D. 2017. Microglia and Brain Plasticity in Acute Psychosis and Schizophrenia illness Course: A Meta-Review. *Frontiers in Psychiatry*, 8.
- DOUSSE, M., MAMO, H., PONSIN, J. C. & DINH, Y. T. 1988. Cerebral blood-flow in schizophrenia. *Experimental Neurology*, 100, 98-111.
- DUELFER, T., POGUN, S., BURNS, H. D., SCHEININ, B., CORLEY, E. G., WAUD, J. M., GOLDFARB, H. & WAGNER, H. N. 1982. Synthesis and *in vitro* evaluation of spiperone analogs as potential dopamine receptor imaging ligands. *Journal of Nuclear Medicine*, 23, P100-P100.
- ELSINGA, P. H., HATANO, K. & ISHIWATA, K. 2006. PET tracers for imaging of the dopaminergic system. *Current Medicinal Chemistry*, 13, 2139-2153.
- FAGERLUND, B., PINBORG, L. H., MORTENSEN, E. L., FRIBERG, L., BAARE, W. F. C., GADE, A., SVARER, C. & GLENTHOJ, B. Y. 2013. Relationship of frontal D-2/3 binding potentials to cognition: a study of antipsychotic-naive schizophrenia patients. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 16, 23-36.
- FRANZEN, G. & INGVAR, D. H. 1975. Abnormal distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 199-214.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- GULLEY, J. M. & ZAHNISER, N. R. 2003. Rapid regulation of dopamine transporter function by substrates, blockers and presynaptic receptor ligands. *European Journal of Pharmacology*, 479, 139-152.
- HAFIZI, S., DA SILVA, T., GERRITSEN, C., KIANG, M., BAGBY, R. M., PRCE, I., WILSON, A. A., HOULE, S., RUSJAN, P. M. & MIZRAHI, R. 2017. Imaging Microglial Activation in Individuals at Clinical High Risk for Psychosis: an In Vivo PET Study with F-18 FEPPA. *Neuropsychopharmacology*, 42, 2474-2481.
- HELLWIG, S. & DOMSCHKE, K. 2019. Update on PET imaging biomarkers in the diagnosis of neuropsychiatric disorders. *Current opinion in neurology*, 32, 539-547.
- HIETALA, J., SYVÄLAHTI, E., KUOPPAMÄKI, M., HIETALA, J., SYVÄLAHTI, E., HAAPARANTA, M., KUOPPAMÄKI, M., RUOTSALAINEN, U., VUORIO, K., RÄKKÖLÄINEN, V., BERGMAN, J., SOLIN, O., KIRVELÄ, O. & SALOKANGAS, R. K. R. 1995. Presynaptic dopamine function in striatum of neuroleptic-naive schizophrenic patients. *The Lancet*, 346, 1130-1131.
- HIETALA, J., SYVÄLAHTI, E., VILKMAN, H., VUORIO, K., RÄKKÖLÄINEN, V., BERGMAN, J., HAAPARANTA, M., SOLIN, O., KUOPPAMÄKI, M., ERONEN, E., RUOTSALAINEN, U. & SALOKANGAS, R. K. R. 1999. Depressive symptoms and presynaptic dopamine function in neuroleptic-naive schizophrenia. *Schizophrenia Research*, 35, 41-50.
- HILL, K., MANN, L., LAWS, K. R., STEPHENSON, C. M. E., NIMMO-SMITH, I. & MCKENNA, P. J. 2004. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 110, 243-256.
- HOWES, O. D., KAMBEITZ, J., KIM, E., STAHL, D., SLIFSTEIN, M., ABI-DARGHAM, A. & KAPUR, S. 2012. The Nature of Dopamine Dysfunction in Schizophrenia and What This Means for Treatment. *Archives of General Psychiatry*, 69, 776-786.
- HUTTUNEN, J., HEINIMAA, M., SVIRSKIS, T., NYMAN, M., KAJANDER, J., FORSBACK, S., SOLIN, O., ILONEN, T., KORKEILA, J., RISTKARI, T., MCGLASHAN, T., SALOKANGAS, R. K. R. & HIETALA, J. 2008. Striatal dopamine synthesis in first-degree relatives of patients with schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 63, 114-117.
- INGVAR, D. H., CRONQVIST, S., EKBERG, R., RISBERG, J. & HØEDT-RASMUSSEN, K. 1965. Normal values of regional cerebral blood flow in man, including flow and weight estimates of gray and white matter: A preliminary summary. *Acta Neurologica Scandinavica*, 41, 72-78-78.
- INGVAR, D. H. & FRANZEN, G. 1974a. Abnormalities of cerebral blood-flow distribution in patients with chronic schizophrenia. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 50, 425-462.
- INGVAR, D. H. & FRANZEN, G. 1974b. Distribution of cerebral activity in chronic schizophrenia. *Lancet*, 2, 1484-1486.
- JAUHAR, S., NOUR, M. M., VERONESE, M., ROGDAKI, M., BONOLDI, I., AZIS, M., TURKHEIMER, F., MCGUIRE, P., YOUNG, A. H. & HOWES, O. D. 2017. A Test of the Transdiagnostic Dopamine Hypothesis of Psychosis Using Positron Emission Tomographic Imaging in Bipolar Affective Disorder and Schizophrenia. *Jama Psychiatry*, 74, 1206-1213.
- JIANG, W., CHALICH, Y. & DEEN, J. M. 2019. Sensors for Positron Emission Tomography Applications. *Sensors*, 19, 1-57.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- KARLSSON, P., FARDE, L., HALLDIN, C. & SEDVALL, G. 2002. PET study of D-1 dopamine receptor binding in neuroleptic-naive patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry*, 159, 761-767.
- KEBABIAN, J. W. & CALNE, D. B. 1979. Multiple receptors for Dopamine. *Nature*, 277, 93-96.
- KESSLER, R. M., MASON, N. S., VOTAW, J. R., DEPAULIS, T., CLANTON, J. A., ANSARI, M. S., SCHMIDT, D. E., MANNING, R. G. & BELL, R. L. 1992. Visualization of extrastriatal dopamine D(2)-receptors in the human brain. *European Journal of Pharmacology*, 223, 105-107.
- KOOPMANS, K. P., NEELS, O. C., KEMA, I. P., ELSINGA, P. H., SLUITER, W. J., VANGHILLEWE, K., BROUWERS, A. H., JAGER, P. L. & DE VRIES, E. G. E. 2008. Improved staging of patients with carcinoid and islet cell tumors with F-18-dihydroxy-phenyl-alanine and C-11-5-hydroxy-tryptophan positron emission tomography. *Journal of Clinical Oncology*, 26, 1489-1495.
- KOUKOULI, F. & MASKOS, U. 2015. The multiple roles of the • 7 nicotinic acetylcholine receptor in modulating glutamatergic systems in the normal and diseased nervous system. *Biochem.Pharmacol.*, 97, 378–387.
- LARUELLE, M. 1998. Imaging dopamine transmission in schizophrenia. *Quarterly Journal of Nuclear Medicine*, 42, 211-221.
- LASSEN, N. A. & INGVAR, D. H. 1991. Quantitative Studies with Radioactive Tracers. In: LASSEN, N. A., INGVAR, D. H., RAICHLE, M. E., & FRIBERG, L. (eds.) *Brain Work and Mental Activity*. Copenhagen: Munkgaard.
- LIU, X., LI, Z., FAN, C., ZHANG, D. & CHEN, J. 2017. Genetics implicate common mechanisms in autism and schizophrenia: synaptic activity and immunity. *Journal of Medical Genetics*, 54, 511-520.
- MATHEW, R. J., MARGOLIN, R. A., KESSLER, R. M., INGVAR, D. H., BUCHSBAUM, M. S., HOYER, S., MEYER, J. S. & MADJIROVA, N. 1985. Cerebral function, blood-flow, and metabolism - a new vista in psychiatric research. *Integrative Psychiatry*, 3, 214-225.
- MITELMAN, S. A., BRALET, M. C., HAZNEDAR, M. M., HOLLANDER, E., SHIHABUDDIN, L., HAZLETT, E. A. & BUCHSBAUM, M. S. 2018. Positron emission tomography assessment of cerebral glucose metabolic rates in autism spectrum disorder and schizophrenia. *Brain Imaging and Behavior*, 12, 532-546.
- NIKOLAUS, S., DE SOUZA SILVA, M. A., HAUTZEL, H. & MULLER, H. W. 2013. The neurotachykinin NK1 receptor – a novel target for diagnostics and therapy. *Curr. Mol. Imaging* 2, 130–147.
- NIKOLAUS, S., MAMLINS, E., HAUTZEL, H. & MULLER, H. W. 2019. Acute anxiety disorder, major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia are related to different patterns of nigrostriatal and mesolimbic dopamine dysfunction. *Reviews in the Neurosciences*, 30, 381-426.
- NORBAK-EMIG, H., EBDROP, B. H., FAGERLUND, B., SVARER, C., RASMUSSEN, H., FRIBERG, L., ALLERUP, P. N., ROSTRUP, E., PINBORG, L. H. & GLENTHOJ, B. Y. 2016. Frontal D-2/3 Receptor Availability in Schizophrenia Patients Before and After Their First Antipsychotic Treatment: Relation to Cognitive Functions and Psychopathology. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 19.

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- O'DONOVAN, S. M., SULLIVAN, C. R. & MCCULLUMSMITH, R. E. 2017. The role of glutamate transporters in the pathophysiology of neuropsychiatric disorders. . *NPJ Schizophr.* , 3, 32.
- OTTOY, J., DE PICKER, L., VERHAEGHE, J., DELEYE, S., WYFFELS, L., KOSTEN, L., SABBE, B., COPPENS, V., TIMMERS, M., VAN NUETEN, L., CEYSSENS, S., STROOBANTS, S., MORRENS, M. & STAELENS, S. 2018. F-18-PBR111 PET Imaging in Healthy Controls and Schizophrenia: Test-Retest Reproducibility and Quantification of Neuroinflammation. *Journal of Nuclear Medicine*, 59, 1267-1274.
- PEROUTKA, S. J. & SNYDER, S. H. 1980. Relationship of neuroleptic drug effects at brain Dopamine, Serotonin, alpha-adrenergic, and histamine-receptors to clinical potency. *American Journal of Psychiatry*, 137, 1518-1522.
- 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.
- SABRI, O., ERKWOH, R., SCHRECKENBERGER, M., CREMERIUS, U., SCHULZ, G., DICKMANN, C., KAISER, H. J., STEINMEYER, E. M., SASS, H. & BUELL, U. 1997a. Regional cerebral blood flow and negative/positive symptoms in 24 drug-naive schizophrenics. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*, 38, 181-188.
- SABRI, O., ERKWOH, R., SCHRECKENBERGER, M., OWEGA, A., SASS, H. & BUELL, U. 1997b. Correlation of positive symptoms exclusively to hyperperfusion or hypoperfusion of cerebral cortex in never-treated schizophrenics. *Lancet (London, England)*, 349, 1735-1739.
- SCHRÖDER, J., BUBECK, B., SILVESTRI, S., DEMISCH, S. & SAUER, H. 1997. Gender differences in D2 dopamine receptor binding in drug-naive patients with schizophrenia: an [<sup>123</sup>I]iodobenzamide single photon emission computed tomography study. *Psychiatry Research: Neuroimaging*, 75, 115-123.
- SEEMAN, M. V. 1976. Time and schizophrenia. *Psychiatry-Interpersonal and Biological Processes*, 39, 189-195.
- SEEMAN, P. & LEE, T. 1976. *Neuroleptic drugs direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons.*
- SEEMAN, P., LEE, T., CHAU-WONG, M., TEDESCO, J. & WONG, K. 1976a. Dopamine receptors in human and calf brains using tritiated apo morphine and an anti psychotic drug. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 73, 4353-4358.
- SEEMAN, P., LEE, T., CHAUWONG, M. & WONG, K. 1976b. Antipsychotic drug doses and neuroleptic-dopamine receptors. *Nature*, 261, 717-719.
- SHAN, L., BAO, A. M. & SWAAB, D. F. 2017. Changes in histidine decarboxylase, histamine N-methyltransferase and histamine receptors in neuropsychiatric disorders. *Handb. Exp. Pharmacol.*, 241, 259-276.
- ST POURCAIN, B., ROBINSON, E. B., ANTTILA, V., SULLIVAN, B. B., MALLER, J., GOLDING, J., SKUSE, D., RING, S., EVANS, D. M., ZAMMIT, S., FISHER, S. E., NEALE, B. M., ANNEY, R. J. L., RIPKE, S., HOLLEGAARD, M. V., WERGE, T., RONALD, A., GROVE, J., HOUGAARD, D. M., BORGLUM, A. D., MORTENSEN, P. B., DALY, M. J., SMITH, G. D. & I, P.-S. S. I. B. A. G. 2018. ASD and schizophrenia

## Hjärnabbildning vid Schizofreni. Del II

- show distinct developmental profiles in common genetic overlap with population-based social communication difficulties. *Molecular Psychiatry*, 23, 263-270.
- STONE, J. M., MORRISON, P. D. & PILOWSKY, L. S. 2007. Glutamate and dopamine dysregulation in schizophrenia - A synthesis and selective review. *Journal of Psychopharmacology*, 21, 440-452.
- SUGA, H., HAYASHI, T. & MITSUGI, O. 1994. Single-photon emission computed-tomography (spect) findings using n-isopropyl-p-I-123 iodoamphetamine (I-123-imp) in schizophrenia and atypical psychosis. *Japanese Journal of Psychiatry and Neurology*, 48, 833-848.
- TSARTSALIS, S., TOURNIER, B. B. & MILLET, P. 2020. In vivo absolute quantification of striatal and extrastriatal D(2/3)receptors with I-123 epidepride SPECT. *Ejnmri Research*, 10.
- VANROSSUM, J. M. 1966. Significance of Dopamine-receptor blockade for mechanism of action of neuroleptic drugs. *Archives Internationales De Pharmacodynamie Et De Therapie*, 160, 492-+.
- WAGNER, H. N., BURNS, H. D., DANNALS, R. F., WONG, D. F., LANGSTROM, B., DUELFER, T., FROST, J. J., RAVERT, H. T., LINKS, J. M., ROSENBLOOM, S. B., LUKAS, S. E., KRAMER, A. V. & KUCHAR, M. J. 1983. Imaging dopamine-receptors in the human-brain by positron tomography. *Science*, 221, 1264-1266.
- WEINSTEIN, J. J., CHOHAN, M. O., SLIFSTEIN, M., KEGELES, L. S., MOORE, H. & ABDARGHAM, A. 2017. Pathway-Specific Dopamine Abnormalities in Schizophrenia. *Biological Psychiatry*, 81, 31-42.
- WIDEN, L., BLOMQVIST, G., GREITZ, T., LITTON, J. E., BERGSTROM, M., EHRIN, E., ERICSON, K., ERIKSSON, L., INGVAR, D. H., JOHANSSON, L., NILSSON, J. L. G., STONEELANDER, S., SEDVALL, G., WIESEL, F. & WIJK, G. 1983. PET studies of glucose-metabolism in patients with schizophrenia. *American Journal of Neuroradiology*, 4, 550-552.
- WILSON, A. A., GARCIA, A., PARKES, J., MCCORMICK, P., STEPHENSON, K. A., HOULE, S. & VASDEV, N. 2008. Radiosynthesis and initial evaluation of F-18 - FEPPA for PET imaging of peripheral benzodiazepine receptors. *Nuclear Medicine and Biology*, 35, 305-314.

## Hjärnavbildning vid Schizofreni. Del II





### 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 radioekologi. 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  $^{198}\text{Au}$ . 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 exponerings förhållanden.

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.