

Lennart Wetterberg, professor emeritus i psykiatri, institutionen för klinisk neurovetenskap, Karolinska institutet, Stockholm  
lennart.wetterberg@cns.ki.se

## Med nära-infrarött ljus kan luktsvaret i hjärnbarken undersökas

### NIRS – ny lovande metod för diagnostik av begynnande demens

II Luktsinnet var länge svårförklarligt. Man förstod inte ens grundprinciperna för hur vi kan känna igen och minnas mer än 10 000 olika dofter. De två Nobelpristagarna i fysiologi eller medicin år 2004 – Richard Axel och Linda B Buck – löste detta problem, och i banbrytande arbeten har de visat hur vårt luktsinne fungerar. Nobelpriset belönade deras forskning om »luktreceptorer och luktsinnets organisation« [2].

Axel och Buck upptäckte en genfamilj av närmare 1 000 olika gener som ger upphov till lika många typer av luktreceptorer som sitter på luktreceptorcellerna i nässlemhinnan. Där kan de läsa av de doftmolekyler som vi andas in och sända signaler till luktloberna. Luktsignaler sänds vidare från de två luktloberna till entorinala kortex [3], som är en del av primära olfaktoriska kortex. Högre grad av bearbetning av luktsens nervbanor sker i flera regioner, som innefattar övre gyrus i temporalloben och laterala och främre orbitofrontala gyri i frontalloben [4].

Entorinala kortex ger upphov till afferenta impulser till hippocampus. Dessa signaler minskar redan i tidiga stadier av Alzheimers sjukdom [5]. Skadan anses bidra till minnesstörning vid Alzheimers sjukdom, och den kan också bidra till den försämring av luktsinnet som har rapporterats vid denna sjukdom [6]. Positronemissionstomografiska (PET) studier har visat att patienter med Alzheimers sjukdom har minskad genomblödning i entorinala kortex och anteroventerala temporalloben efter luktstimulering [4]. Nedsättning i luktkänslighet är i vissa fall perifert betingad där patienten kan uppvisa anosmi [7]. I andra fall uppvisar patienten intakt luktkänslighet men med betydande svårigheter att tolka och identifiera luktrintryck, och kunskapen om patientgruppens tröskelvärden för lukt är avhängigt av en subjektiv tolkning [8]. En färsk studie visar att alzheimerpatienternas störning också kan omfatta luktsminnet [9].

Av alla dessa anledningar finns det stort behov av en enkel, objektiv metod för att undersöka funktionen av luktbanorna från näsans slemhinna till den frontotemporala hjärnbarken. Nära-infrarött-ljusspektroskopi (NIRS) är en icke-invasiv teknik som mäter kortikal genomblödning i realtid. Även om superior gyrus av temporalloben inte tidigare studerats vid Alzheimers sjukdom borde denna region vara tillgänglig för mätning med NIRS på liknande sätt som hos nyfödda [10]. Det visade sig i den aktuella studien att laserljuset kan penetrera skallbenet även hos vuxna.

#### II Material, metod

*Patienter.* Vid en minnespoliklinik utvaldes patienter med mild kognitiv störning till mild form av Alzheimers sjukdom.

#### Sammanfattat



Med hjälp av nära-infrarött-ljusspektroskopi (NIRS, Near-Infrared Spectroscopy) har jag och medarbetare undersökt hur hjärnbarken hos äldre med minnesstörningar påverkas av luktstimulans.

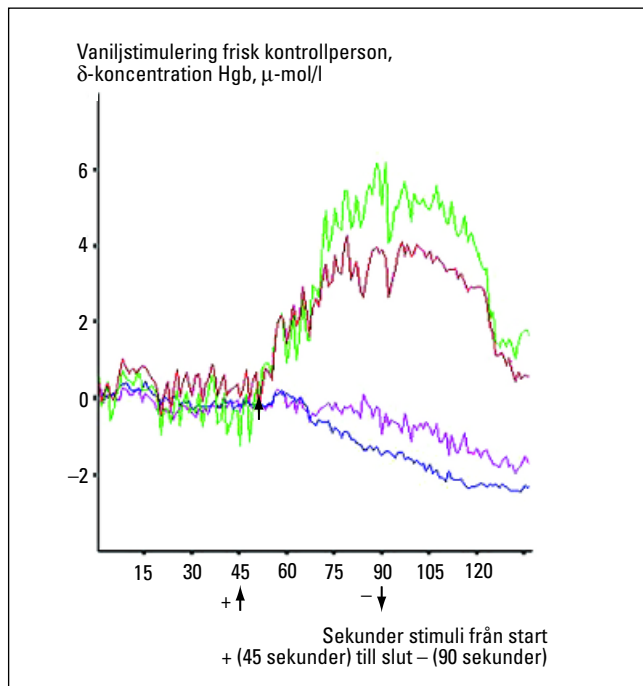
Metoden bygger på nära-infrarött ljus, som lyser genom skallbenet och absorberas av hemoglobinet i hjärnan. Genom en matematisk formel kan man med en vanlig dator få svar på hjärnbarkens aktivitet beroende på absorptionen av mängden syresatt blod i kapillärerna.

I en studie [1] rapporteras att blodflödet ökade efter exponering för vaniljdoftr hos en åldersmatchad kontrollgrupp men inte hos dem som hade kliniskt påvisbar minnesstörning eller lättare form av Alzheimers sjukdom.

Se även artikeln på sidan 1544 i detta nummer.

Totalt 13 patienter med 66 års medelålder (från 56 till 72 år) med »Mini-Mental State« (MMS)-poäng från 17 till 29 jämfördes med åtta kontrollpersoner, makar till patienterna, med 66 års medelålder (från 56 till 79 år) och med MMS-poäng mellan 26 och 30. Patienterna genomgick en fullständig neuropsykiatrisk undersökning innefattande bl a psykologiska test, magnetresonanstomografi, enfotonstomografi, EEG, likvorundersökning och subjektiva lukttest.

*NIRS-metoden.* Nära-infrarött-ljusspektroskopi mäter förändringar i vävnadens koncentration av syresatt ( $[O_2Hb]$ ) och icke-syresatt ( $[HHb]$ ) hemoglobin. Variationer i  $[O_2Hb]$  och  $[HHb]$  mättes i studien med en tvåkanalig NIRS-apparat (NIRO 300, Hamamatsu Photonics, Hamamatsu, Japan). De grundläggande principerna för NIRS har beskrivits i en nyutkommen forskningsguide [11]. Ljus med våglängder mellan 700 och 1 000 nm, som ligger nära området för synligt ljus, sänds genom fiberoptik till en optod. Vid denna sänds ljuset



**Figur 1.** Diagrammet visar ett positivt svar genom ändrad hemoglobinkoncentration ( $\delta$ -koncentration Hgb) vid vaniljstimulering hos en frisk kontrollperson. Stimuleringen sker vid + (pil), vid 45 sekunder och pågår till - (pil) vid 90 sekunder. De röda och gröna kurvorna visar förändring i oxygenat hemoglobin (Hgb) i vänster respektive höger temporallob, under det att de blå (vänster) och skära (höger) kurvorna visar variationerna i deoxygenerat hemoglobin inom samma områden av hjärnbarken.

vidare genom skallen och cortex cerebri och registreras av en mottagande optod. De två optoderna placeras i en hållare med 4 cm avstånd, en över temporallobens spets och den andra över temporal gyrus, symmetriskt över tinningarna på var sin sida av huvudet. Skillnader i våglängd mellan det sända och det mottagna ljuset, som är beroende på syrehalten i kapillärernas hemoglobin, insamlas varje sekund.

**Experiment.** Efter förberedelser på 3 minuter under vilka signalerna stabiliserades, angavs en baslinje för NIRS på 40 sekunder. Ett provrör med 1-procentig vaniljsubstans löst i vatten hölls under patientens näsa på 1 cm avstånd. Varje sekund överfördes data från optoderna till en ansluten dator, och förändringarna i  $[O_2Hb]$  och  $[HHb]$  mättes och analyserades. För varje patient jämfördes baslinjen på en halv minut med data under 70 till 85 sekunder efter stimulering med vaniljdofte eller med ett kontrollrör med bara vatten. Trenddata användes för att räkna ut skillnad mellan stimuli och baslinje. Ett typiskt positivt svar som karakteriseras genom en ökning av  $[O_2Hb]$  och en minskning av  $[HHb]$  visas i Figur 1.

## II Resultat

Fyra kontrollpersoner hade ett klart positivt svar på vaniljluft (Figur 1) som bestod av ökning av  $[O_2Hb]$  och minskning av  $[HHb]$  och svagt eller inget svar på bara vatten.

Inga personer i patientgruppen med kliniskt signifikanta minnesrubbnings av alzheimer typ reagerade med positiv luktrespons på vaniljstimulus. Skillnaden mellan patienter och kontroller var signifikant. Samma resultat fick man vid upprepade undersökningar av några av personerna en månad senare. Hälften av försökspersonerna i kontrollgruppen uppvisade också en negativ luktrespons. Dessa personer kommer att följas på minnesmottagningen utifrån hypotesen att den

påvisade störningen i luktstimulus kan utgöra ett tidigsymtom vid utveckling av demenstillstånd.

## II Diskussion

Denna studie visar att NIRS kan användas för att mäta luktsvar i temporalloben hos friska äldre. NIRS är en lovande ny metod för att objektivt kunna avläsa normalt och defekt luktsvar från näsan till hjärnan. NIRS-metoden kan möjligen användas för objektiv mätning av tidig demensutveckling liksom för att följa behandlingseffekter t ex vid Alzheimers sjukdom.

\*

Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.

## Referenser

1. Fladby T, Bryhn G, Halvorsen O, Rosé I, Wahlund M, Wiig P, et al. Olfactory response in the temporal cortex of the elderly measured with near-infrared spectroscopy: A preliminary feasibility study. *J Cereb Blood Flow Metab* 2004;24: 677-80.
2. <http://nobelprize.org/medicine/laureates/2004/press-sv.html>
3. Insausti R, Marcos P, Arroyo-Jimenez MM, Blaizot X, Martinez-Marcos A. Comparative aspects of the olfactory portion of the entorhinal cortex and its projection to the hippocampus in rodents, nonhuman primates, and the human brain. *Brain Res Bull* 2002;57:557-60.
4. Kareken DA, Doty RL, Moberg PJ, Mosnik D, Chen SH, Farlow MR, et al. Olfactory-evoked regional cerebral blood flow in Alzheimer's disease. *Neuropsychology* 2001;15:18-29.
5. Gomez-Isla T, Price JL, McKeel DW Jr, Morris JC, Growdon JH, Hyman BT. Profound loss of layer II entorhinal cortex neurons occurs in very mild Alzheimer's disease. *J Neurosci* 1996;16:4491-500.
6. Devanand DP, Michaels-Marston KS, Liu X, Pelton GH, Padilla M, Marder K, et al. Olfactory deficits in patients with mild cognitive impairment predict Alzheimer's disease at follow-up. *Am J Psychiatry* 2000;157:1399-405.
7. Knupfer L, Spiegel R. Differences in olfactory test performance between normal aged, Alzheimer and vascular type dementia individuals. *Int J Geriatr Psychiatry* 1986;1:3-14.
8. Larsson M, Semb H, Winblad B, Amberla K, Wahlund LO, Backman L. Odor identification in normal aging and early Alzheimer's disease: effects of retrieval support. *Neuropsychology* 1999;13:47-53.
9. Larsson M, Oberg C, Backman L. Recollective experience in odor recognition: Influences of adult age and familiarity. *Psychol Res*. In press.
10. Bartocci M, Winberg J, Ruggiero C, Bergqvist LL, Serra G, Lagercrantz H. Activation of olfactory cortex in newborn infants after odor stimulation: a functional near-infrared spectroscopy study. *Pediatr Res* 2000;48:18-23.
11. Yuwiler A, Wetterberg L. Research in psychiatry and related fields; principles of problem selection, methods, results, reading the literature, and grant writing. Lund: Studentlitteratur/Karolinska University Press; 2004. p. 73, 75.



=artikeln är referentgranskad