



PET-centrets personale på uddannelsesdagen i Brødstrup november 2005.

Redaktion af denne udgave af Årsrapporten: Aage Kristian Olsen.

INDHOLDFORTEGNELSE

PET CENTRET TAKKER FØLGENDE FOR ØKONOMISK STØTTE I 2005 OG 2006	5
FORORD	6
PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE I 2005	7
PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE I 2006	11
ANSKAFTELSE AF NYE PET-SKANNERE	14
RADIOKEMI/FARMACI VED PET-CENTRET I 2005-2006	17
UDVIKLING AF SPORSTOF TIL VISUALISERING AF PDE5 ENZYMER	20
FORBEDRING AF RADIOSYNTETISKE AF [¹¹ C]D-THREO-METHYLPHENIDATE	21
[¹¹ C]-ROMAO - ET POTENTIET NYT PET-SPORSTOF FOR MAO-A ENZYMET	22
DOPAMINTRANSPORTERE	23
[¹¹ C]CO OG MIKROFLUIDSYSTEMER	25
KONTRAKTFORSKNING MED GLAXOSMITHKLINE (GSK)	26
HJERNEFORSKNING I PET-CENTRET	27
EFFEKTEN AF GLP-1 PÅ GLUCOSEOPTAGELSEN I CNS OG HJERTET HOS RASKE PERSONER UNDER NORMOGLYCÆMI VURDERET VED POSITRON EMISSIONS TOMOGRAFI	35
[¹¹ C]MIRTAZAPINS BINDING TIL ANTIDEPRESSIVE LÆGEMIDLERS BINDINGSOMRÅDER I DEN LEVENDE HJERNE	36
MUS OG MÆND	38
MIND – MEMBRAN-RECEPTORER VED NEURONALE SYGDOMME	39
HYPEROXI- OG HYPERCAPNI-INDUCERET ÆNDRING I CBF OG CMRO2 I ISKÆMISK HJERNEVÆV	40
BLODGENNEMSTRØMNING I HJERNEN HOS REMITTEREDE DEPRIMEREDE PATIENTER.42	
PET-UNDERSØGELSE AF EFFEKTEN AF IKKE-IONISERENDE STRÅLING PÅ HJERNENS METABOLISME – ELLER: SKER DER NOGET MED HJERNENS STOFSKIFTE, NÅR MAN BENYTTER MOBILTELEFON?	43
PARAMETRISKE BILLEDER AF 5HT _{1A} RECEPTOR BINDINGS STEDER I DEN HUMAN HJERNE: VURDERING AF EN NY METODE: HYPOTIME	44
LUDOMANI OG STOFMISBRUG – HJERNENS BETYDNING FOR AFHÆNGIGHEDSTILSTANDE	46
DOPAMIN NEUROTRANSMISSION OG HJERNEAKTIVITET HOS LUDOMANER UNDER COMPUTER-BASEREDE SPILLEFORMER	48
KØNSFORSKELLE INDENFOR LUDOMANI	49
DEN SPILREDUCERENDE SPILLEAUTOMAT	50
VIRKNINGERNE AF MDMA ("ECSTASY")	51
HARMIN - EN MULIG SAMMENHÆNG MELLEM RYGNING OG STOFMISBRUG	53
5-MEO-DMT – FRA TUDSE TIL GRIS	55
ECSTASY OG DET DOPAMINERGE SYSTEM	56
LEVER-HJERNE FORSKNING VED PET-CENTRET 2005 OG 2006	57
OPTAGELSE AF ¹⁵ N-AMMONIAK I HJERNEN MÅLT MED PET HOS PATIENTER MED KRONISK LEVERSYGDOM OG AKUT HEPATISK ENCEFALOPATI	58
PERIFER BENZODIAZEPIN-RECEPTOR INTENSITET I HJERNEN HOS LEVERPATIENTER MED HEPATISK ENCEFALOPATI, MÅLT MED ¹¹ C-PK11195 PET	61
PERIFER BENZODIAZEPIN-RECEPTORER I HJERNEN HOS GRISER UNDERSØGT MED ³ H- PK11195 AUTORADIOGRAFI OG DYNAMISK ¹¹ C-PK11195 PET	63
HÆMMER FORHØJET AMMONIAK HJERNENS ENERGISTOFKIFTE?	64
LEVERFORSKNING PÅ PET-CENTRET 2005 OG 2006	66
LEVERENS DOBBELTE SPORSTOF-TILFØRSEL BESTEMT IKKE-INVASIVT MED DYNAMISK ¹⁵ O-KULLITE-PET/CT HOS GRISER.....	70

ARTERIA HEPATICA – BUFFER RESPONS: NYE RESULTATER FRA FORSØG MED BEDØVEDE GRISE.....	71
LEVERENS MIKROSKOPISKE BLODFORSYNING UNDERSØGT MED ¹⁵ NH ₃ -PET I GRISELEVEREN	72
DYNAMISK PET MED ¹⁸ FDGAL TIL MÅLING AF GRISELEVERENS REGIONALE FUNKTION	73
FULD KINETIK FOR ¹⁸ FDGAL OMSÆTNING I GRISELEVER.....	74
PROTEIN-SYNTSE I HUMAN LEVER, MÅLT MED DYNAMISK ¹¹ C-METHIONIN PET OG VALIDERET I ROTTE- OG GRISESTUDIER	75
ÆNDRET KLINISK STRATEGI FOR PATIENTER MED KOLOREKTALE LEVERMETASTASER SOM FØLGE AF ¹⁸ FDG PET	76
DYNAMISK FDG-PET ER NYTTIG TIL DETEKTION AF SMÅ KNUDER AF GALDEVEJSKRÆFT HOS PATIENTER MED LEVERSYGDOMMEN PSC	77
ET MULTIDISCIPLINÆRT TEAM TIL BEHANDLING AF LEVERTUMORER: LEVERTUMORDATABASE	78
PET INDENFOR ONKOLOGIEN	80
INDIVIDUEL STRÅLEDOSIS-RESPONSKURVE FRA ØRESPTYKIRTLEN BESTEMT MED DYNAMISK ¹¹ C-METHIONIN PET	81
FDG-PET EFTER TO KURE MED KEMOTERAPI KAN FORUDSIGE BEHANDLINGSSVIGT OG PROGRESSIONSFRI OVERLEVELSE HOS PATIENTER MED HODGKIN LYMFOM	82
PROSPEKTIV UNDERSØGELSE AF FDG-PET I BEHANDLING AF PATIENTER MED LYMFEKNUDE-METASTASE TIL HALSEN FRA UKENDT PRIMÆR TUMOR	83
EFFEKTEN AF OMRÅDER MED VARIERENDE ILTINDHOLD PÅ FMISO PET, AUTORADIOGRAFI OG ILT-ELEKTRODE MÅLINGER I MUSETUMORER	84
PET AF ILTMANGEL (HYPOXI) I KRÆFTKNUDER STAMMENDE FRA MENNESKER OG MUS OG UDVIKLET PÅ MUS, MED ANVENDELSE AF VELKENDTE OG NYE SPORSTOFFER	85
PETS MULIGHEDER VED KARDIOLOGISKE TILSTANDE.....	87
GANZ OSTEOTOMI.....	90
PET-SKANNING AF TRANSGENE FORSØGSDYR, DER ER MODELLER FOR MENNESKETS SYGDOMME	92
FDG-OPTAGELSE I ATEROSKLEROTISK VÆV HOS TRANSGENE MUS	94
BETYDNING AF BLODETS KULDIOXIDTRYK FOR GRISEHJERNENS BLODFLOW OG BLODVOLUMEN	95
TESTNING AF NYE SPORSTOFFER I MUS OG ROTTER	96
ANDRE DYREFORSØG I TILKNYTNING TIL PET-CENTRET.....	97
KVALITETSSTYRING PÅ PET-CENTRET	100
PUBLIKATIONSLISTE 2005 OG 2006	105
AKTIVE PROJEKTER I PET-CENTRET 2005 OG 2006.....	114
MEDARBEJDERE VED PET-CENTRET 2005 OG 2006.....	116
ÅRSREGNSKAB 2005 OG 2006.....	118

**PET CENTRET TAKKER FØLGENDE FOR ØKONOMISK
STØTTE I 2005 OG 2006**

Aarhus Universitets Forskningsfond.
Aarhus Universitetshospitals Forskningsinitiativ.
Civilingeniør Hans Lønborg-Madsens Mindelegat.
EFIC Grtienthal Grant.
Dansk Parkinsonforening.
Desirée og Niels Ydes Fond.
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultets rejsekonto, Aarhus Universitet.
Fonden af 2/7 1984 til Bekæmpelse af Parkinsons Syge.
Fonden til Forskning af Sindslidelser.
Forsknings- og Innovationsstyrelsen, Forskeruddannelse.
Forsknings- og Innovationsstyrelsen, Det strategiske Forskningsråd.
Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom.
Forskningsstyrelsen, Ikke-ioniserende stråling.
GlaxoSmithKline.
Hørslevfonden.
Johns Hopkins University.
Klinisk Institut, Aarhus Universitet.
Ludvig & Sara Elsass Fond.
Lundbeckfonden.
Novo Nordisk Fonden.
National Center for Responsible Gaming, Cambridge Health Alliance, The Institute for Research on
Pathological Gambling and Related Disorders.
Statens Humanistiske Forskningsråd.
Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.
Velux Fondene.

FORORD

PET-centrets medarbejdere har hermed fornøjelsen at præsentere årsrapporten for perioden 2005-2006. Vi vil gerne takke de mange, som har støttet os på mange forskellige måder i løbet af de to år, hvor udviklingen er begyndt at gå rigtig stærkt. Den videnskabelige produktion er stigende, som det fremgår af litteraturlisten sidst i årsrapporten. PET-centrets afdelingsledelse er blevet oprustet med ledende bioanalytiker Helle Jung Larsen, som er kommet til os fra Rigshospitalet med sin store erfaring med PET- og PET-CT-skanninger. Det har også betydet, at PET-centret har kunnet tage sin kombinerede PET-CT-skanner og den hjernededikerede HRRT-skanner i brug på kortest mulige tid. En anden konsekvens er, at vi har bredt os over endnu flere lokaliteter på Århus Sygehus, ikke mindst inden for samarbejdet med neuroradiologisk afdeling om Danmarks Grundforskningsfonds Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab (CFIN). Også udenfor hjerneforskningen er der sket store ting, ikke mindst i forbindelse med de mange klinisk-onkologiske skanninger, som vi samarbejder med afdelingen for klinisk fysiologi og nuklearmedicin og radiologisk afdeling om, og i forbindelse med leverforskningsområdet, som i 2006 modtog en bevilling fra National Institutes of Health i USA til Susanne Keiding. Efter en del diskussion er PET-centret blevet en del af Neurocentret på det nyopdelte Århus Sygehus. Denne placering er naturlig på grund af hjerneforskningens fremtrædende placering, men det er også de første skridt på vejen til den nye konstruktion, der bliver gældende på storsygehuset i Skejby, hvor den såkaldte masterplan har en placering af PET-centret i mellem det nye sygehus' centre for neurologiske fag og onkologiske fag.

Venligst,

Helle Jung Larsen

Albert Gjedde

PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE I 2005

Helle Jung Larsen, afdelingsleder, ledende bioanalytiker

Det kliniske arbejde i 2005 blev i høj grad præget af store ombygningsarbejder i forbindelse med installation og ibrugtagning af to nye skannere, dels en hjerne-skanner, HHRT, og dels en PET/CT-skanner primært til fremtidige kliniske skanninger og til udvidelse af vores forskningskapacitet i PET-centret.

Ombygningsarbejdet, der omfattede næsten alle rum og alle funktioner i PET-centret, startede i foråret 2005 og krævede stor fleksibilitet og imødekommenhed af alle personalegrupper for at få det daglige arbejde til at glide på en tilfredsstillende måde for både patienter, personale og de involverede håndværkere.

Selvom arbejdsvilkårene i perioder var endog særdeles vanskelige, lykkedes det at gennemføre ombygningsarbejderne med et minimum af gener og med kun enkelte dage med aflysninger af forskningsaktiviteter og patientundersøgelser.

Arealmæssigt har op til halvdelen af PET-centret i perioder været lukket inde bag støvvægge og afskærmninger, så håndværkerne kunne udføre deres arbejde og vi vores hver for sig. Det har dog ikke kunnet undgås, at der til tider har været en vis risiko for at blive rendt over ende af en travl trillebør på gangen, ligesom der har været støjgener både for os selv og for vores kolleger i andre afdelinger beliggende længere oppe i huset. Alle har dog udvist stor villighed og forståelse for vores ombygning.

Mange funktioner har måttet flytte til midlertidige omgivelser flere gange under byggeprocessen. En af bekymringerne i den forbindelse har været, om specielt kemienheden kunne producere sporstoffer med den nødvendige høje renhed under disse forhold. Med stor omhu lykkedes det at gennemføre den daglige produktion med kun ganske få indskrænkninger.

Med tilsvarende stor omhu er det lykkedes teknikere og fysikere at holde vores komplicerede apparatur, herunder cyclotronen, kørende i hele byggeperioden.

Med stor velvilje fra personalet og et stort koordinationsarbejde mellem projekterende og udførende håndværkere har det daglige arbejde kunnet tilrettelægges således, at det var muligt at begrænse støjende arbejde, når der skulle udføres fx hjerneskaninger. Under hele ombygningen har det derfor været muligt at foretage både kliniske skanninger og forskningsskanninger på PET-skanneren i omtrent uindskrænket omfang.

Med stadige justeringer i byggeriets omfang og detaljer lykkedes det at holde tidsplanen, således at den nye PET/CT-skanner kunne tages i brug som planlagt medio august 2005.

En stor tak skal lyde til hele personalet, vore kolleger i tilstødende afdelinger og håndværkere for godt samarbejde, fleksibilitet og overbærenhed gennem hele forløbet.

Frem til august 2005 er både helkrop-, delkrop- og hjerne-skanninger blevet udført på PET-skanneren. Med ibrugtagning af den nye PET/CT-skanner er helkrop- og delkrop-skanninger overvejende kørt på denne skanner, mens alle hjerne-skanninger med FDG og H₂O er kørt på PET-skanneren, ligesom talrige forskningsprojekter er kørt på denne skanner.

I indkøringsperioden for PET/CT-skanneren er der udført helkrop- og delkrop-PET/CT-skanninger med lavdosis CT. Selv med lavdosis CT giver den nye PET/CT-skanner med den samtidige registrering af funktion (PET) og anatomi (CT) en langt bedre diagnostisk sikkerhed.

Udfordringer ved klinisk PET/CT-skanning

Indførelse af klinisk PET/CT-skanning kræver – udover selve skanneren – en lang række forberedende arbejder, således at skanningerne kan gennemføres i henhold til den gældende lovgivning af hensyn til patienternes og personalets sikkerhed.

I forhold til en PET-skanning indebærer en PET/CT-skanning at man bruger diagnostisk CT, og derfor er PET/CT omfattet af både lovgivningen for brug af isotoper og for brug af røntgenstråling. For at måtte betjene en PET/CT-skanner kræves det derfor, at personalet har en særlig uddannelse, og at der etableres et samarbejde med radiografer og radiologer.

I korte træk indebærer en PET/CT-skanning følgende for patienten:

- IV-adgang
- Injektion med et radioaktivt sporstof
- Automatisk injektion via pumpe af IV-rtg-kontrast
- CT-skanning
- PET-skanning

IV-adgang indebærer nu, at samtlige patienter får anlagt venflon, som ved denne type skanning også skal kunne benyttes til indgivelse af røntgen-kontrast.

Injektion med radioaktivt sporstof foregår som hidtil og med de samme sporstoffer.

Automatisk injektion via pumpe af IV-rtg-kontrast kræver at patienten forinden stilles nogle specifikke spørgsmål vedrørende allergi, diabetes mv.

CT-skanning gennemføres på under 5 minutter, og ved at koble skanningen sammen med PET-skanningen skal patienten kun møde op til én undersøgelse.

PET-skanning gennemføres i princippet som på en almindelig PET-skanner, men i forhold til denne på langt kortere tid, da data fra CT-skanningen bruges som attenuationskorrektion til data fra PET-skanningen.

De enkelte elementer i PET/CT-skanningen indebærer en række tiltag både med hensyn til samarbejde med andre afdelingers personale, med hensyn til uddannelse af PET-centrets bioanalytikere, indkøb af supplerende udstyr samt udarbejdelse af procedurer og instrukser.

Med hensyn til *samarbejde* med andre afdelinger, er der indgået en aftale med Stråleterapi-afsnittet om deling af en radiografstilling, idet det fra radiolog side er krævet, at der – indtil den fornødne kompetence er til stede på PET-centret – er en radiograf til stede ved indgivelse af røntgen-kontrast samt ved tilhørende diagnostisk skanning. I samarbejdet indgår endvidere lægelig dækning fra Nuklearmedicinsk Afdeling, Radiologisk Afdeling samt Neuroradiologisk Afdeling.

Med hensyn til *uddannelse af PET-centrets bioanalytikere* er der gennemført et længere uddannelsesforløb. Under hensyn til at CT-skanningen kan gennemføres med forskellig intensitet af røntgenstrålingen, skal personalet derfor kunne vurdere, hvilke parametre, der skal anvendes for at opnå en optimal undersøgelse. Dette kræver en særlig lovpålagt uddannelse, der omfatter en teoretisk og praktisk indføring i strålehygiejne på statens Institut for Strålehygiejne, strålefysik, anvendelse af CT-teknik, anatomi og kvalitetssikring. Den teoretiske del af kurset er gennemført på et fælles kursus for bioanalytikere i Danmark vest for Storebælt. Kurset er tilrettelagt og afholdt af PET-centret på Århus Sygehus med interne og eksterne undervisere. Den praktiske del af uddannelsen er forgået på skanneren med instruktører fra leverandøren af PET/CT-udstyret. Kun personer med denne teoretiske og praktiske uddannelse må køre PET/CT-skanneren, hvorfor alle bioanalytikere på PET-centret har gennemgået den teoretiske uddannelse og skannergruppens bioanalytikere har tillige gennemgået den praktiske uddannelse. Herudover på grund af, at der fremover

arbejdes med IV-rtg-kontrast, er der i 2006 i planlagt gennemført et særligt hjertestopkursus for alle bioanalytikere.

Med hensyn til *indkøb af supplerende udstyr* er der som det vigtigste indkøb en IV-injektionspumpe. Dette indkøb er koordineret med Radiologisk Afdeling og Stråleterapi-afsnittet for at opnå de betjeningsmæssige og vedligeholdelsesmæssige fordele, som fælles udstyr giver. Dette gælder også med hensyn til fabrikat og type af IV-rtg-kontrast. Herudover er der indkøbt det nødvendige, lovpligtige sikkerhedsudstyr herunder røntgenbeskyttelsesudstyr og i forbindelse med ombygning af PET-centret er der installeret supplerende lufttekniske installationer godkendt af Anæstesi-afdelingen.

Med hensyn til *udarbejdelse af procedurer og instrukser* er arbejdet med de nødvendige protokoller til undersøgelserne og instrukser til patienterne påbegyndt og udvides i takt med, at nye typer undersøgelser bliver indført. Forberedelserne har således været mange og omfattende, men ved årets udgang er såvel udstyr som personale klar til at opfylde forventninger til de kliniske PET/CT-skanninger.

PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE I 2006

Helle Jung Larsen, afdelingsleder, ledende bioanalytiker

Det omfattende ombygningsarbejde i forbindelse med installation og ibrugtagning af to nye skannere, der begyndte i foråret 2005, har resulteret i væsentligt forbedrede forhold, både for forskningsaktiviteter og for kliniske undersøgelser.

De kliniske undersøgelser foregår dels med PET-skanner (HR47Exact Biograph) og dels med PET/CT-skanner.

På PET-skanneren udføres som hidtil forskellige typer hjerneskanninger, hvor de fleste udgør skanninger med $O^{15}H_2O$ som sporstof, enten som undersøgelser i forbindelse med demensudredning eller aktiveringsstudier i forbindelse med udredning af epilepsi eller tumorlokalisering samt – i samarbejde med Audiologisk Afdeling – undersøgelser i forbindelse med cochlea-implantater. Desuden foretages et antal skanninger med anvendelse af mere specifikke sporstoffer, såsom Methionin, Racloprid og FDOPA i forbindelse med lokalisering af særlige tumorformer.

Sammen med ovennævnte kliniske skanninger er PET-skanneren fuldt udnyttet alle ugens 5 dage til forskningsprojekter – både dyreforsøg og human forskning.

På PET/CT-skanneren er der de første 10 måneder udført skanninger med PET suppleret med lav-dosis CT, hvilket giver mulighed for en mere præcis beskrivelse af PET-skanningerne sammenlignet med almindelige PET-skanninger samtidig med at de for patienten betyder en markant kortere skannetid og for det kliniske arbejde, at der har kunnet skannes langt flere patienter.

Med henblik på udførelse af PET-skanninger suppleret med diagnostisk CT og IV-kontrast er der nu etableret et samarbejde, der udover PET-centret omfatter Nuklearmedicinsk Afdeling, Radiologisk Afdeling og Neuroradiologisk Afdeling med hensyn til lægelig dækning og Stråleterapi-afsnittet med hensyn til radiograf-dækning.

Den daglige udførelse af PET/CT-skanningerne varetages af PET-centrets bioanalytikere og skrivning af svar varetages af PET-centrets sekretariat.

Samarbejdet er trådt i kraft pr. 1. november 2006, og det tilstræbes, at der kan skannes ca. 20 patienter om ugen fordelt på 3 dage.

Udover ovennævnte kliniske PET/CT-skanninger har der hele året været udført en række forskningsprojekter. Disse forskningsprojekter – der omfatter både dyreforsøg og human forskning – har været udført i det omfang, implementeringen af skanneren har tilladt. Med henblik på ibrugtagning af vores nye HRRT-hjerneskaner har der været stor aktivitet i forbindelse med indkøring af skanneren, udarbejdelse af procedurer og løsning af store og små praktiske problemer dels i PET-centret og dels med undervisning i USA. Med implementeringen af nye skannere og udførelsen af ovennævnte kliniske arbejde har 2006 for afdelingen som helhed været præget af stor travlhed, der i de nye omgivelser har været gennemført med arbejdsglæde internt i afdelingen og overskud til at håndtere opståede problemer hurtigt og effektivt.

Året 2005s samlede kliniske skanninger kan sammenfattes i nedenstående skema:

Skanner	Organ	Tracer	Antal
PET	Hjerne	FDG	9
PET	Hjerne, CBF	H ₂ O	60
PET	Hjerne	FDOPA	7
PET	Hjerne	Methionin	6
PET	Hjerne	Racloprid	2
PET	Hjerne, Diamox		9
PET	Hjerne, aktivering x 9	H ₂ O	8
PET	Hjerne, aktivering x 12	H ₂ O	6
PET	Parathyriodea	Methionin	4
PET	Delkrop	FDG	123
PET	Helkrop	FDG	23
PET	Lever	FDOPA	1
PET	Lever	Acetat	1
PET	Lever, dynamisk	FDG	1
PET	Lever, CBF	H ₂ O	6
I alt PET			266
PET/CT	Delkrop	FDG	126
PET/CT	Helkrop	FDG	20
PET/CT	Delkrop	Methionin	2
I alt PET/CT			148

Året 2006s samlede kliniske skanninger kan sammenfattes i nedenstående skema:

Skanner	Organ	Tracer	Antal
PET	Hjerne	FDG	17
PET	Hjerne, CBF	H ₂ O	73
PET	Hjerne	FDOPA	8
PET	Hjerne	Methionin	6
PET	Hjerne	Racloprid	5
PET	Hjerne, Diamox		9
PET	Hjerne, aktivering x 9	H ₂ O	13
PET	Hjerne, aktivering x 12	H ₂ O	6
PET	Parathyriodea	Methionin	
PET	Delkrop	FDG	3
PET	Helkrop	FDG	1
PET	Lever	FDOPA	
PET	Lever	Acetat	2
PET	Lever, dynamisk	FDG	8
PET	Lever, CBF	H ₂ O	6
I alt PET			157
PET/CT, lavdosis	Delkrop	FDG	435
PET/CT, lavdosis	Helkrop	FDG	31
PET/CT, diagnostisk	Delkrop	FDG	49
PET/CT, lavdosis	Lever	FDG	13
PET/CT, lavdosis	Hjerne	FDG	7
PET/CT, lavdosis	Delkrop	Methionin	6
PET/CT, lavdosis	Delkrop	FDOPA	6
I alt PET/CT			647

ANSKAFFELSE AF NYE PET-SKANNERE

Søren Baarsgaard Hansen, ledende sektionsfysiker, ph.d.

PET-centret har igennem længere tid ønsket at anskaffe endnu en PET-skanner til supplerung af den første skanner, som siden afdelingens etablering i 1993 har været omdrejningspunktet for forskning og diagnostik af kliniske patienter. Bortset fra installation af en såkaldt MicroPET i 2003 til skanning af små forsøgsdyr (primært mus og rotter) var det først i 2005, at det lykkedes at udvide kapaciteten med nye PET-skannere. Til gengæld blev afdeling så beriget med hele to nye PET-skannere, installeret med få ugers mellemrum i sommeren 2005. Udover en væsentlig udvidelse af skanne-kapaciteten repræsenterede de nye systemer et markant teknologisk fremskridt, som på hver sin måde styrker de billeddiagnostiske muligheder for såvel forskning som kliniske undersøgelser. Afdelingen råder således over fire forskellige typer af PET- og PET/CT-skannere, som på fornem vis komplementere hinanden med styrker på hvert sit område. De to nye skannere er nedenfor beskrevet i større detalje.

PET/CT-skanner

I de senere år har der været stor fokus på at kombinere flere billeddiagnostiske teknikker, som hver for sig bidrager med forskellig information om kroppen. Ved en samlet betragtning af billeder opnås en synergieffekt, som ofte medfører en klart forbedret værdi af den billeddiagnostiske udredning. Et konkret eksempel på denne udvikling er den kombinerede PET- og CT-skanner, som blev kommercielt tilgængelig i slutningen af 2000, og siden da har vundet overordentlig stor udbredelse i den vestlige verden til primært diagnostik af kræftpatienter.

Den nye PET/CT-skanner ved Århus Sygehus er en Siemens Biograph Sensation 16, som kombinerer en 16 snit CT-skanner med en moderne PET-skanner med høj rumlig opløsning. Skanneren er tilkøbt Århus Amts centrale arkiv for digitale billeder (PACS), således at PET/CT-billeder er tilgængelig for andre billeddiagnostiske afdelinger i landet. Omvendt kan diagnostiske billeder fra andre afdelinger og sygehuse vises og analyseres på de nye arbejdsstationer i PET-centret.

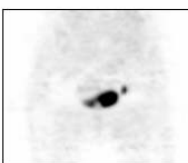
PET/CT-skanneren er installeret i et nyindrettet skannerrum i nærheden af afdelingens cyklotron og radiokemilaboratorier, således at alle sporstoffer uanset halveringstid umiddelbart kan anvendes sammen med skanneren. Dette er afgørende for at realisere visionerne om også at anvende skanneren til forskning.



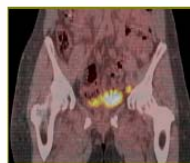
Biograph Sensation 16 PET/CT-skanner



CT-billed af hoften



PET-billed af hoften (FDG). Den lille lesion ved siden af blæren er en kræftknode.



Fusion af CT- og PET-billed. Man ser umiddelbart, at kræftknuden er lokaliseret i blødt væv udenfor knoglerne.

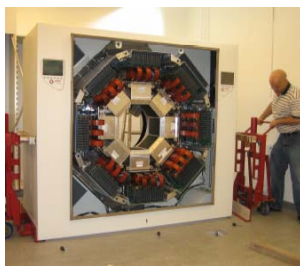
Hjerneskaner

I de senere år har PET vundet stor udbredelse til diagnostisering af kræft. Derfor er stort set alle kommercielle PET-skannere på markedet konstrueret som såkaldte helkropsskannere med en åbning på ca. 60 cm, som kan benyttes til undersøgelse af alle kroppens organer. PET-skanning af hjernen kan imidlertid med stor fordel gennemføres på en mindre, specialiseret skanner med en åbning på ca. 40 cm, idet såvel rumlig opløsning som sensitivitet da kan forbedres.

Udbudet af specialiserede hjerneskaner har de senere år været sparsom, men i midten af 1990'erne påbegyndte Siemens (tidligere CTI PET Systems) udviklingen af en helt ny generation af hjerneskaner, den såkaldte HRRT (High Resolution Research Tomograph). Denne model skal opfattes som en prototype, som kun er tilbudt 18 førende forskningsinstitutioner verden over, herunder PET-centret ved Århus Sygehus.

HRRT skannerens detektorsystem er baseret på de nye LSO krystaller, som giver mulighed for at forbedre en række af skannerens vigtigste specifikationer i forhold til tidligere PET-skannere på markedet. For det første repræsenterer den rumlig opløsning på ca. 2.6 mm næsten en fordobling af den rumlige præcision i forhold til gængse helkropsskannere med typisk 4-6 mm opløsning. Endvidere er sensitivitet og dynamisk måleområde forbedret i forhold til tidligere skannere. Desuden giver et meget hurtigt og fleksibelt dataopsamlingsystem (list-mode) helt nye muligheder for databehandling, herunder optagelse af meget hurtige dynamiske sekvenser, eksakt korrektion for bevægelse under skanningen og synkronisering med en række andre begivenheder og målesignaler.

Ved at udføre hjerneskaner på en HRRT opnås primært en væsentlig forbedret nøjagtighed ved måling af fysiologiske processer i små anatomiske strukturer, både med hensyn til rumlig lokalisering og måling af absolut signalstyrke. Udover undersøgelser af den humane hjerne vil en HRRT være særdeles velegnet til studier af mindre forsøgsdyr.



Installation af HRRT skanner, august 2005.

RADIOKEMI/FARMACI VED PET-CENTRET I 2005-2006

Dirk Bender, ledende radiokemiker, ph.d.

I 2005 og 2006 var antallet af radiofarmaceutiske produktioner til humant brug ca. 30 % lavere end i 2004 (2004: 1053, 2005: 715, 2006: 678). Dette skyldes en reduktion af vand produktioner på grund af en reduktion af vandaktiverings undersøgelser (2004: 1154 doser, 2005: 508 doser, 2006: 383). Derimod var produktionen af andre sporstoffer på samme niveau som i 2004, se figuren. Af mindre betydning i henhold til sporstofproduktion var ombygningsperioden af PET centret med hensyn til installation af to nye skanner i 2005. Desuden var sporstoffet ^{18}F FDG for første gang det mest brugte sporstof ved PET-centret i 2006. Fejlraten i 2005 var 6 % og i 2006 4,1 % (7.7 % respektive 6,5 % uden H_2^{15}O produktioner) og dermed på samme niveau som i 2004. Den totale radioaktivitetsmængde i henhold til humane sporstofproduktioner var i 2005 2610,5 GBq, heraf var 1475 GBq sporstoffet ^{18}F FDG og i 2006 4231 GBq, heraf var 3141 GBq sporstoffet ^{18}F FDG. Fordoblingen af den producerede ^{18}F FDG mængde i 2006 skyldes en øget efterspørgsel af sporstoffet dels pga. installation af PET/CT skanneren ved PET-centret og dels leverancer af sporstoffet til Aalborg Sygehus.

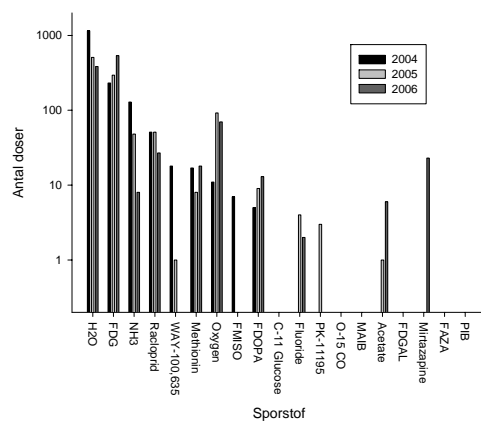
Også i 2005-2006 leverede PET-centret sporstoffet ^{18}F FDG ud af huset, se figur. I forhold til 2004/2005 var antallet af leverancer ud af huset i 2006 næsten syvdobbel på grund af leveranceaftalen med Aalborg Sygehus: PET centret leverede 106 gange ^{18}F FDG, i alt 919 GBq, svarende til 446 doser til Aalborg. Antallet af leverancer til Skejby Sygehus og Esbjerg Centralsygehus var derimod i 2005/2006 uændret sammenholdt med 2004. Ved siden af sporstoffet ^{18}F FDG leverede PET centret ^{18}F -Fluorid til kalibrering til Aalborg Sygehus og påbegyndte i 2006 leverance af sporstoffet ^{18}F DOPA til Odense Universitetshospital.

I 2005 blev to nye sporstoffer godkendt til brug hos mennesker, nemlig [^{11}C]acetat og [^{18}F]fluorogalaktose og i 2006 også sporstofferne [^{18}F]FAZA og [^{11}C]PIB. Hermed er i alt 19 forskellige sporstoffer godkendt til brug hos mennesker. Til dyreforsøg kan fremstilles på rutinebasis yderligere 52 sporstoffer.

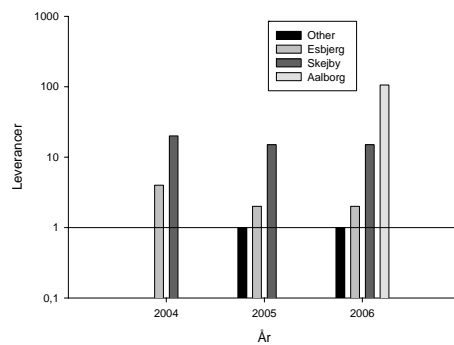
Tabellen giver overblik over alle sporstoffer til rådighed ved PET centret.

PET centret installerede i 2005 to nye skannere. Denne kapacitetsforøgelse betyder også en større efterspørgsel af sporstoffer og dermed et øget pres på PET centrets radiokemi-/farmaci gruppe i henhold til fremstillingen af specielle sporstoffer. For at minimere presset planlægges derfor en delvis udskiftning af PET centrets synteseapparater til hurtigere og mere effektive apparaturer. Denne proces er påbegyndt i 2006 med indkøb af to nye synteserobotter.

Også i 2005-2006 deltog radiokemigruppen i præklinisk kontraktforskning for GlaxoSmithKline (GSK) med udvikling og fremstilling af nye sporstoffer, som blevet afprøvet på grise.



Anvendte doser i 2004-2006.



Leverancer ud af huset i perioden 2004 - 2006.

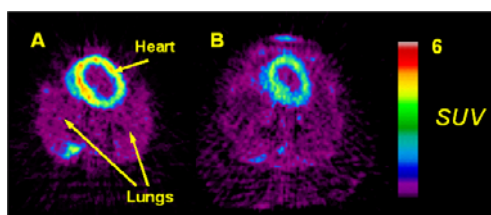
Sporstoffer til rådighed ved Århus Sygehusets PET centret (sporstoffer godkendt til human brug i kursiv):

	Sporstof
Sukkerstofskifte og sukkertransport	¹⁸ F]fluorodeoxyglucose, [¹¹ C]glucose, [¹⁸ F]-fluorogalactose, 3-O-[¹¹ C]methylglucose.
Gennemblødning	¹⁵ O]vand, [¹⁵ N]ammoniak, [¹⁵ O]butanol.
Iltstofskifte	¹⁵ O]oxygen, [¹¹ C]acetate.
Blodvolumen	¹⁵ O]carbon monoxide, [¹¹ C]carbon monoxide.
Aminosyre	¹⁸ F]6-fluoroDOPA, [¹¹ C]methionine, [¹¹ C]-methyl-alpha-isobutyric acid (MeAIB), α-[¹⁸ F]fluoro-β-alanine, [¹¹ C]asparagine, [¹¹ C]2,4-diaminobutyric acid, [¹¹ C]aspartic acid.
Transportør ligander	DAT: [¹¹ C] β-CIT-FE, [¹¹ C]NS 2214. SERT: [¹¹ C]DASB, [¹¹ C]NS 6417, [¹¹ C]NS 2495, [¹¹ C]NS 4194, [¹¹ C]NS 2456, [¹¹ C]NS 2381, [¹¹ C]venlafaxine, [¹¹ C]nefopam, [¹¹ C]nitroquipazine. NET: [¹¹ C]-SS-MeNER.
Receptorligander	¹¹ C]Raclopride (D _{2,3} antagonist), [¹¹ C]-WAY 100,635 (5-HT _{1A} antagonist), [¹¹ C]PK 11195 (peripheral benzodiazepine receptor ligand), [¹¹ C]mirtazapine (adrenoceptors), [¹¹ C]mianserin (adrenoceptors), [¹¹ C]NMSP (5-HT and D ₂ antagonist), [¹¹ C]FLB 457 (D ₂ antagonist), [¹¹ C]SCH23390 (D ₁ antagonist), [¹¹ C]NNC112 (D ₁ antagonist), [¹¹ C]SKF 75670 (D ₁ agonist), [¹¹ C]SKF 82957 (D ₁ agonist), [¹¹ C]NPA (D ₂ agonist), [¹¹ C]CP 643,051 (NK ₁ antagonist), [¹¹ C]GR 205171 (NK ₁ antagonist), [¹¹ C]SB 207145 (5-HT ₄ antagonist), [¹¹ C]NS 3957 (nicotinic system), [¹¹ C]methylamantadine (NMDA antagonist), [¹¹ C]Flumazenil (dibenzodiazepine receptor ligand), [¹¹ C]Yohimbine (adrenoceptors).
Hypoximarkør	¹⁸ F]fluoromisonidazole, [¹⁸ F]-FAZA.
Forskellige	¹⁸ F]fluoride (bone metabolism), [¹¹ C]harmine (MAO inhibitor), [¹¹ C]rolipram (PDE IV inhibitor), [¹¹ C]PIB (β-amyloid plaque labeling), [¹¹ C]methamphetamine og [¹¹ C] β,β-difluoromethamphetamine, [¹¹ C]Ral1 (PDEV ligand).

UDVIKLING AF SPORSTOF TIL VISUALISERING AF PDE5 ENZYMER

Steen Jakobsen, radiokemiker, ph.d.

Potensmidler som Viagra®, Levitra® og Cialis® virker ved at hæmme enzymet Phosphodiesterase 5 (PDE5). PDE5 katalyserer omdannelsen af cyklisk guanosine monophosphate (cGMP) til GMP, der virker som "second messenger" dvs som del af kroppens signalstoffer efter en (ydre) påvirkning. PDE5 findes mange steder i kroppen, herunder i hjernen samt hjertet og lungerne. Vi ønsker at udvikle et sporstof, der specifikt binder til PDE5, for derved at kunne lokalisere og kvantificere PDE5 in vivo. Specielt er vi interesseret i at undersøge, hvorvidt potentmidlerne nævnt ovenfor, optages i hjernen og derved kunne tænkes at påvirke hjernens normale funktioner. Det vil også være spændende at kunne måle PDE5 i hjertet og lungerne. Som model for menneskehjernen benytter vi Landrace grisen's hjerne, og både grisens hjerte samt lunger kan "vikariere" for mennesket. Grisen bliver bedøvet og holdt under anæstesi under hele eksperimentet, hvorefter den aflives. Eksperimentet består af 2 PET skanninger med kulstof-11 mærket RAL-01 (^{11}C RAL-01), tidsmæssigt adskilt med 120 minutter samt en injektion af 40 mg RAL-01. Det nye sporstof, ^{11}C RAL-01, kunne vi syntetisere pålideligt med gode resultater: Efter en syntesetid på 60 min får vi et produkt, 1-2 GBq ^{11}C RAL-01 med en renhed på 95% og specifik aktivitet på 1 $\mu\text{g}/\text{ml}$; tilstrækkeligt til 3-4 injektions doser. Den første indgift af ^{11}C RAL-01 og tilhørende PET skan giver information om fordelingen af PDE5 i hjernen (eller hjertet/lungerne), mens anden indgift af ^{11}C RAL-01 vil afsløre om ^{11}C RAL-01 er specifikt bundet til PDE5. Efter forsøg med 9 grise viste det sig, at ^{11}C RAL-01 optages i hjernen, men ikke tilstrækkeligt specifikt til at være et lovende PET sporstof til undersøgelse af PDE5 i hjernen. Derimod kan ^{11}C RAL-01 muligvis benyttes til at visualisere PDE5 i hjertet, se nedenstående figur: Hjertet "lyser op" i A) mens det efter indgift af 40 mg RAL-01 i B) næsten "er slukket". Dette tyder på en specifik binding af ^{11}C RAL-01 i hjertet og yderligere forsøg vil blive planlagt for at undersøge dette nærmere.



Samarbejdspartnere

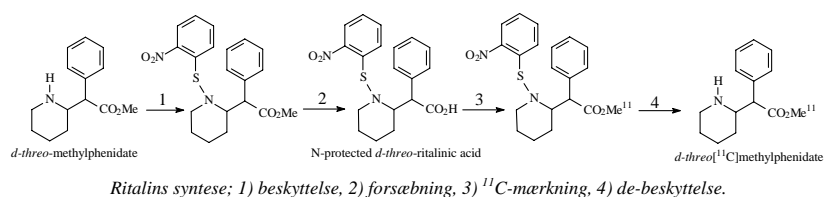
Gitte M. Kodahl, Aage K. Olsen og Paul Cumming.

FORBEDRING AF RADIOSYNTSE AF [¹¹C]D-THREO-METHYLPHENIDATE

Svend Borup Jensen, radiokemiker, ph.d.

For nogle år siden var der en forbigående interesse for at bruge [¹¹C]*d-threo*-methylphenidate, også kaldet ritalin, som sporstof her på PET-centret. Ritalin er et CNS stimulerende stof, der forårsager frigivelse af catecholaminer (f.eks. dopamin og noradrenalin) og som potentielt set blokerer genoptagelsen af dopamin. Ritalin er formodentlig mest kendt som det kontroversielle stof, som man giver til børn med DAMP/ADHD; kontroversiel fordi det virker opkvikkende ved at øge mængden af visse signalstoffer i hjernen. Folk der ikke lider af DAMP/ADHD bliver hyperaktive af at få ritalin.

Ritalin som PET sporstof bruges til at synliggøre dopamin transportørerne. Syntesen blev første gang offentliggjort i 1994. Startmaterialet til mærkningsreaktionen bliver fremstillet ud fra ritalin selv, ved først at beskytte amingruppen med 2-nitrophenylsulfenyl og så forsæbe esteren med natriumhydroxid. Mærkningen var v.h.j.a. methylodid og efterfølgende de-beskyttelse af aminen (se figur).



Syntesen var temmelig besværlig og ikke altid lige nem at reproducere. Jeg begyndte derfor at tænke på alternative metoder, hvor man kunne lave [¹¹C]*d-threo*-methylphenidate. Efter noget tid kom jeg i kontakt med gruppen fra Triumf, Vancouver, de havde også gået og tumlet med en optimering af syntesen/oprensninger af [¹¹C]*d-threo*-methylphenidate. Vi blev enige om at sammenligne noter, med det resultat, at vi fandt frem til en mere robust syntese/oprensning. Alternative metylations reagenser blev testet, dog uden det helt store gennembrud; der blev arbejdet med de-beskyttelsen samt oprensningen, der ofte har givet problemer.

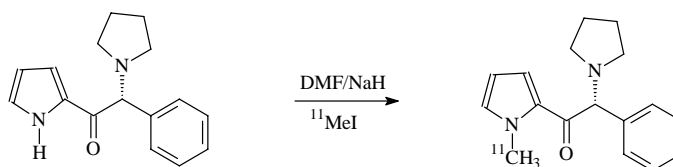
Hovedfundene var, kort fortalt, en alternativ metode til de-beskyttelsen samt det, at man kan simplificere oprensningen af reaktionsblandningen fra at bruge semi-preparative HPLC til at bruge en fast fase ekstraktion.

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

[¹¹C]-ROMAO - ET POTENTIELT NYT PET-SPORSTOF FOR MAO-A ENZYMET

Svend Borup Jensen, radiokemiker, ph.d.

På PET centret i Århus har vi været meget interesseret i dopamin/serotonin receptorsystemerne, deres "re-uptake sites" og deres nedbrydning. En måde, hvorved både dopamin, serotonin samt andre monoaminer indeholdende receptor molekyler kan blive nedbrudt på, er ved et enzym, der hedder monoamine oxidase (MAO). MAO findes i to forskellige former kaldet A og B. Vi er pt. mest interesseret i MAO-A enzymet. Der findes allerede PET sporstoffer, der kan bruges til MAO-A, men ingen af disse er ideelle. I Århus har vi brugt et sporstof der hedder harmine, men det er som sagt ikke et ideelt sporstof, først og fremmest pga. at det bliver meget hurtigt nedbrudt i kroppen. I vores søgning efter et bedre stof, stødte vi på en gruppe fra Rom, Italien. De havde syntetiseret og testet en MAO-A ligand *in vitro* og den så meget lovende ud. Jeg tog kontakt til dem, og de var meget interesseret i et samarbejde. Stoffet, de havde syntetiseret, var chiralt, dvs den har både en R og en S-form, som så er hinandens spejlbillede; de havde syntetiseret begge former af umærkede sporstoffer samt de to start materialer (S- og R-form). Jeg har testet, at vi kan mærke de to stoffer, der er tale om. R-formen var 200.000 gange mere MAO-A over -B selektiv, hvorimod S-formen kun var 52.632 gange mere selektiv. Vi navngav de to ligander henholdsvis R- og S- ROMAO pga. at det er MAO ligander der kommer fra ROM.



Aage Kristian Olsen og jeg har kørt en række foreløbige forsøg efter arbejde, hvor vi skannede med [¹¹C]R- og S-ROMAO i grise, der havde været brugt til andre forsøg. Desuden har vi lavet et blokeringsforsøg med [¹¹C]R-ROMAO før og efter pargyline. Umiddelbart ser ROMAO ikke specielt lovende ud, som MAO-A ligand. Den går rigtig fint ind i hjernen, men distributionen af den er ikke sammenfaldende med bindingsmønsteret, man ser med [¹¹C]harmine. Den ventede effekt af blokeringen med pargyline udeblev også. Der arbejdes stadig med dataanalysen af vores resultater, men vores forventninger er blevet nedjusteret. Den foreløbige konklusion er at [¹¹C]R- og S-ROMAO ikke kan bruges som MAO-A PET ligander.

Samarbejdspartnere

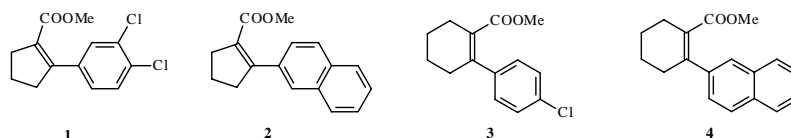
Aage K. Olsen, Roberto D. Santo, Kasper Pedersen, Roberta Casti og Paul Cumming.

DOPAMINTRANSPORTERE

Hélène Audrain, radiokemiker, ph.d.

Kokain, der er en psykomotorisk stimulant isoleret fra blade af coca-planten, skaber euforiske effekter, som fremkaldes gennem hæmning af dopamintransportørerne. For at forstå betydningen af endogent dopamin ved stofmisbrug og ved sygdomme som Parkinson og Skizofreni, kan studier af dopamintransportører (DAT) være af stor betydning. Til dette formål er hjerneskanningsteknikker en stor hjælp, da de giver mulighed for at undersøge dopaminsystemets rolle under patologiske forhold ved at måle specifikke neurofarmakologiske ændringer i hjernen. Egnede lægemiddelkandidater til behandling af kokainmisbrug hæmmer kokains binding uden at påvirke DAT (kokain-antagonister, naloxon). Hæmmerne, som er kendt og anvendt i dag, binder stærkere til monoamin-transportører end kokain, men de fleste af dem er ikke selektive, og de hæmmer også transporten af dopamin. Professor Mikael Bols gruppe (Kemisk Institut, Århus Universitet) har fundet en ny serie af simplificerede analoger, som har nogle interessante egenskaber med hensyn til selektivitet overfor DAT, og de er samtidigt gode kandidater til PET-studier. Formålet med dette studium var at evaluere de fire nye tropan-analoger som DAT-hæmmere i rottehjernen ved at sammenligne med de igangværende studier af den kendte DAT-hæmmer NS 2214 (kaldet Brasofensin) fra Neurosearch. Valget af rotten som forsøgsdyr blev understøttet af, at vores gruppe fandt frem til, at velkendte DAT-sporstoffer ikke bandt til DAT-regionerne i grisehjernen. Hertil kommer, at mikroPET allerede har vist sig at være et brugbart redskab til studier af dopaminerg funktion i forsøgsdyr, såsom rotter og ildere.

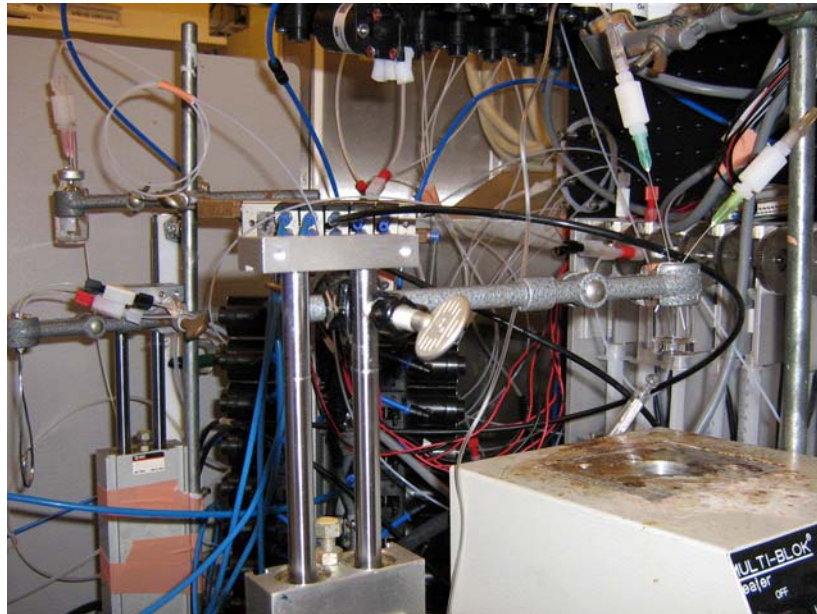
Disse fire forskellige [¹¹C]-mærkede sporstoffer blev undersøgt i levende rottehjerne – først under baseline forhold og igen efter behandling med ikke-radioaktivt NS 2214, som skulle konkurrere om binding til DAT-receptorerne. Resultaterne blev derefter sammenlignet med et tilsvarende forsøg med [¹¹C]NS 2214.



Via mikroPET-studier har vi været i stand til at vise, at [^{11}C]NS 2214 er en lovende kandidat som sporstof til at identificere DAT i rottehjernen. PET-billederne og TAC var yderst brugbare til de sammenlignende studier med nye potentielle DAT-sporstoffer (1 til 4), som udviser lovende resultater *in vitro*. Imidlertid viste PET-skanningerne med disse radiomærkede tropan-analoger, at de ikke fortrænger nogen specifik binding af sporstof i striatum. Skanningsbillederne ligner mere et kort over det cerebrale blodflow, hvilket kan forklares med tilstedeværelse af metabolitter i blodet. I øjeblikket måler vi metaboliseringshastigheden af sporstofferne i rotter.

Samarbejdspartnere

Mikael Bols, S.V. Petersen, Dirk Bender og Mette Simonsen.



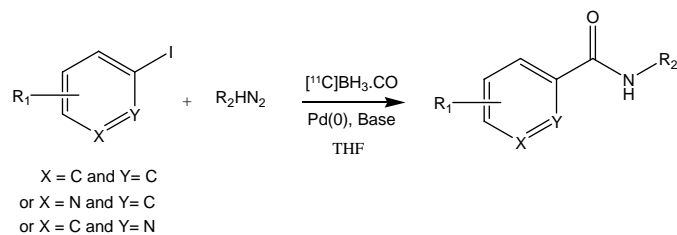
Mikrofluidsystemet

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

[¹¹C]CO OG MIKROFLUIDSYSTEMER

Hélène Audrain, radiokemiker, ph.d.

PET-radiokemi er et forholdsvis nyt kemi-speciale. Derfor er PET-radiokemi under konstant udvikling for at forbedre teknikker, som bruges til fremstilling af radioaktive, mærkede produkter. Kemikere og kemiingeniører, som arbejder i dette speciale, har en meget udfordrende opgave ved at kombinere automatisering med computerstyringsystemer, kemiske processer, strålehygiejne, brugervenlighed og størrelsen af de færdige apparater for at stille en effektiv PET-kemi produktion til rådighed. I henhold til de meget små stofmængder (µg - mg), som bruges i PET radiokemi, kan minimering af komponenter og udstyr hjælpe til at få specielt velegnet PET-kemi. For nogle få år siden introduceredes såkaldte Microfluidsystemer for at gennemføre kemiske og biologiske reaktioner. Disse microfluidsystemer er et netværk af meget små kanaler (10 – 500 µm). Fordelene ved microfluidsystemer er minimalt forbrug af reagenser, hurtigere reaktioner og analyser, god reproducerbarhed og gode automatiseringsmuligheder. Disse fordele er netop det radiokemikerne går efter, når sporstoffer med kort halveringstid skal fremstilles. [¹¹C]CO som startmateriale er meget fordelagtig i fremstillingen af [¹¹C] mærkede carbonyl forbindelser, selvom der er ulemper med reaktivitet og metodologiske begrænsninger. I et forskningsprojekt udviklede vi [¹¹C]BH₃.CO som brugbart alternativ i henhold til teknikker som bruger [¹¹C]CO under højt tryk i autoklaver eller ved hjælp af recirkulationsmetoder i carbonyleringsreaktioner katalyseret med Palladium. [¹¹C]CO leveres direkte fra cyklotronen og omsattes med BH₃.THF til [¹¹C]BH₃.CO. [¹¹C]BH₃.CO er også en gas og fanges ved -78°C i en blanding, som indeholder alle nødvendige kemikalier. Bagefter varmes denne blanding i ca. 10 minutter (se skema). For yderligere at optimere reaktionerne prøver vi nu at bruge [¹¹C]BH₃.CO i mikroreaktorer eller simpelheden i silikone slanger.



Scheme 1

Samarbejdspartnere

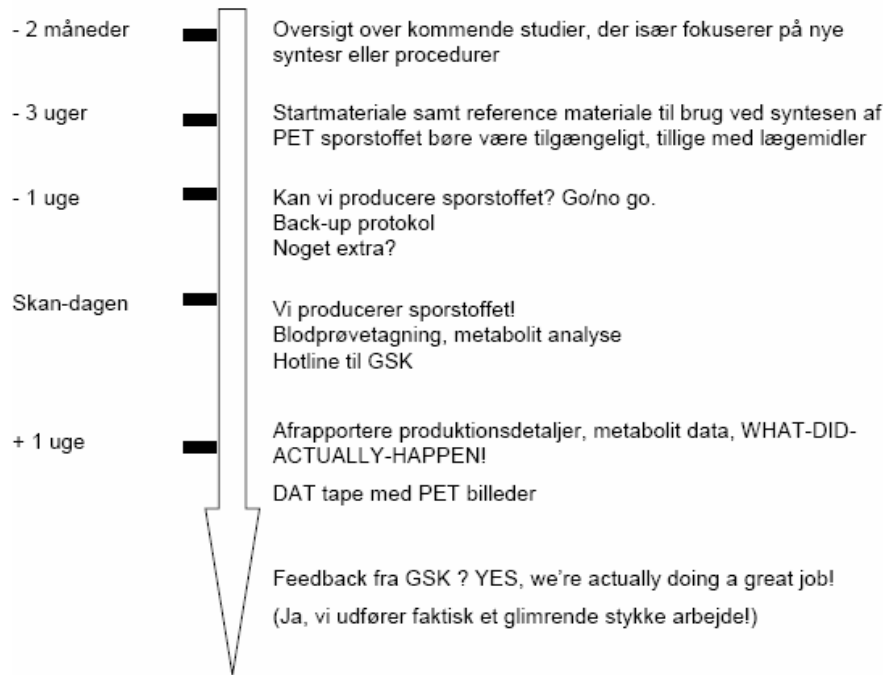
Kim B. Gosmer og Dirk Bender.

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

KONTRAKTFORSKNING MED GLAXOSMITHKLINE (GSK)

Steen Jakobsen, radiokemiker, ph.d.

Hvordan kan vi hjælpe med udviklingen af nye lægemidler; enten ved at teste et nyt potentielt lægemiddel med et kendt PET sporstof, eller ved at udvikle et nyt PET sporstof som et værktøj til at undersøge virkemåden af eksisterende lægemidler, eller ved at udvikle en syntese til at PET-mærke et potentielt nyt lægemiddel. Nedenfor ses en tidslinie, der illustrerer de forskellige opgaver der knytter sig til udførelsen af et PET grise-eksperiment underlagt kontraktforskning.



HJERNEFORSKNING I PET-CENTRET

Albert Gjedde, professor, ledende overlæge, dr.med.

Hjerneforskningen ved PET-centret har været en vigtig del af PET-centrets profil siden starten i 1993. Forskningens indhold kan følges gennem publikationer og tidligere årsrapporter, men forskningens rammer er ikke altid nemme at redegøre for. PET-centret har aktuelt 4 tomografer, hvoraf en er dedikeret til hjerneforskning, men det har samtidigt betydet, at medarbejderne har måttet forlade den oprindelige PET-kælder og underkaste sig trange forhold andre steder i Århus Universitetshospital.

Nedenfor redegøres for forskningen, men her er der grund til kort at omtale perspektiverne i den udvidelse af Dansk Neuroforskningscenter, som sker i disse år. I perioden 2007-2008 opføres en ny bygning til Dansk Neuroforskningscenter (DNC) i Århus. Bygningen lukker den vinkel, som udgøres af de to fløje af bygning 10 (Højhuset) ved Århus Sygehus. PET-centret har siden 1993 befundet sig i kældre og lofter i bygning 10, men er tillige i årenes løb blevet spredt på to andre lokaliteter, bygning 30 (det forhenværende supermarked Jaco) og bygning 14a (den forhenværende fødegang i Peter Sabroesgade). Allerede i 1998 luftedes de første tanker om opførelsen af en laboratoriebygning i gården mellem bygning 10s fløje. Det er derfor med stor spænding, at PET-centrets medarbejdere følger opførelsen af den bygning, som bliver rammen om det genforenede PET-center i 2009.

Dansk Neuroforskningscenters opgaver

Planen om Dansk Neuroforskningscenter (DNC) ved Århus Universitetshospital (Århus Sygehus) er enestående efter international målestok, fordi her samles de fleste klinisk-neurologiske specialer og deres neurovidenskabelige samarbejdspartnere. Der bliver her rig mulighed for inspiration og samarbejde på tværs af de enkelte specialer. En sådan koncentration i samme bygning kendes kun få andre steder i verden, f.eks. Institute of Neurology på Queen Square i London og Montreal Neurological Institute på rue Université i Montréal, hvor både klinik og forskning er samlet.

Der er tre ligeværdige og forbundne hensigter med oprettelsen af DNC. Den ene hensigt er at styrke forståelsen af hjernens funktion under normale og patologiske omstændigheder og lette opnåelsen af resultater ved at føre patienter, klinikere og hjerneforskere sammen. Den anden hensigt er at lette overførslen af hjerneforskningens resultater til klinisk praksis ved direkte afprøvning og medicinsk teknologivurdering i samarbejde mellem klinikerne og neuroforskerne og at styrke billedforskningen på det kliniske område med udvikling af nye metoder til anvendelse i behandlingen af hjernesygdom. Den tredje

hensigt er at opdyrke fremtidige generationer af kliniske neuroforskere, som med baggrund i egen neuroforskning anvender resultaterne i deres kliniske praksis. Det er tanken, at de kliniske neuroforskere skal fortsætte med at dele deres tid mellem forskning og klinisk praksis efter afslutningen af den formelle forskeruddannelse.

Hjerneforskningen har to overordnede retninger, neurobiologi og neurofarmakologi. Neurobiologi er en udforskning af hjernens opbygning hos dyr og mennesker og de mekanismer og funktioner, som er aktive i det normale og abnorme hjernevæv, forstået bredt som alt, der har med selve hjernen at gøre, inklusive de nye billedteknikker og deres anvendelse, kredsløbsfysiologi og cellebiologien med vækstfaktorer, dødsreceptorer og den programmerede celledød. Neurofarmakologi er udforskningen af de påvirkninger, som signalstoffer og deres naturlige og kunstige analoger udøver i hjernevævet. Målet med udforskningen er at forklare hjernens funktioner og mekanismer hos raske og at medvirke til at opfinde farmaka og teknikker, som kan påvirke den syge eller beskadigede hjerne i positiv retning. På dette område har Århus en fornem tradition, hvis udbygning og udnyttelse i fremtiden sikres ved hjælp af DNC.

Hovedopgaverne for Dansk Neuroforskningscenter er fremme af forskning, undervisning og behandling. Undervisning og behandling skal begge være forskningsbaserede for at leve op til nationale og internationale forventninger til kvaliteten af den universitetsbaserede neuromedicinske klinik, så den effektivt kan konkurrere med andre nationale og internationale tilbud. Det er også vigtigt, at hjerneforskningen i DNC er behandlingsbaseret og -orienteret, dvs knyttet til undersøgelser af forskellige behandlings effekt og effektivitet. DNC skal være sæde for en neuroforskingskole, som uddanner kliniske neuroforskere. Grundlaget kan være den eksisterende neuroforskingskole SFINX i CFIN. Sygeplejeforskning skal knyttes til skolen.

Aktiviteten i DNC skal støtte rekrutteringen af kliniske neuroforskere ved at fastholde forskernes fødekæde. Der er stor politisk støtte til en markant udvidelse af antallet af forskerstuderende, også blandt læger, men der er ikke den samme fokus på de nyudklækkede hjerneforskere muligheder for at udnytte deres nyerhvervede viden, eller på institutionernes mulighed for at tilbyde hjerneforskere stillinger i lægelige ansættelsesforløb, hvor de kan udnytte og udbygge deres viden. DNC skal medvirke til at give de forskende læger bedre arbejdsbetingelser og afprøve forskellige ansættelsesformer, f.eks. i de nye deltidsstillinger, hvor halvdelen af tiden kan være helliget klinikken og den anden halvdel hjerneforskningen.

En udbygning og udnyttelse af Århus' fornemme tradition på det neurobiologiske og neurofarmakologiske område skal ske med hensyn til markante temaer af overordentlig stor videnskabelig og samfundsmæssig betydning, som med fordel bearbejdes med de tværdisciplinære metoder, som er tilstede i DNC. Den tværvidevidenskabelige tilgang er derfor central i for det planlagte arbejde i DNC. DNC skal forene forskere og

teknikker fra de traditionelt adskilte discipliner som neurologi, psykiatri, neuropsykologi, datalogi, ingeniørvidenskab, matematik, fysik, kemi, filosofi, antropologi og teologi. DNC skal derfor medvirke til at opbløde fag- og specialegrænser, så forskere og klinikere med meget forskellige baggrunde arbejder optimalt sammen i samme hus. DNC skal derfor også være sæde for et instrumentcenter med tidssvarende højteknologiske apparater som MR, MEG og PET.

Kritisk masse af forskere er en betingelse for videnskabelig gennemslagskraft. Det er derfor usandsynligt at alle nødvendige aktører fra alle samarbejdende discipliner samtidigt kan opholde sig i DNC-huset. I Region Midtjylland gælder det både nære og fjerne institutioner og afdelinger, som findes Skejby Sygehus, Psykiatrisk Hospital, Hammel Neurocenter, sygehusene i Randers, Silkeborg, Herning, Holstebro og Viborg. Hertil kommer Århus Universitetshospital i Aalborg og hjerneforskere i Odense og København i OAK-netværket (Odense-Aarhus-København). Men også internationalt er der stærke bånd til centre og laboratorier i Europa, Nordamerika og Asien, hvor flere og flere forskerstuderende kommer fra.

Det er derfor hensigten, at DNC skal opfattes og indrettes som kernen i vidtrækkende samarbejder, der ikke belastes af institutionelle, geografiske og nationale grænser. Disse samarbejder skal forankres i en innovationsstøtteenhed i DNC, som fremmer de frugtbare samarbejder ved koordination af videnskabelige medarbejdere, bevillinger, lokaler og apparatur.

Kliniske såvel som videnskabelige gennembrud er som bekendt resultatet af en intra- og extramural konkurrence mellem mange forskellige idéer, metoder og eksperimenter. Vækstbetingelserne skal sikre en tilstrækkelig langsigtet støtte af den kliniske interventionsforskning med den største gennemslagskraft baseret på resultaternes styrke og ikke publikationernes antal. DNC skal være rammen om fælles arrangementer i form af Grand Rounds og en internationalt præstigiøs Lecture Series. Det neurobiologiske og neurofarmakologiske arbejde er så vigtigt for den kliniske neuromedicin og neuropsykiatri, at DNC også påregner en betydelig uadvendt virksomhed i form af formidling af forskningsresultater og værtskab for konferencer og seminarer, hvis emner går udover de sædvanlige faglige grænser.

DNC-aktivitetens vigtigste indsatsområder udspringer af centrale temaer i arbejdet for at bevare så mange normale hjernefunktioner hos patienter med hjernelidelser. Et eksempel på et tema for arbejdet i DNC er hjerneskanningernes mulighed for kortlægning af beslutningsprocesser i hjernen i relation til misbrug af enhver art, inklusive sensationssøgning, spillelidenskab og stofmisbrug. Det har betydning for såvel medicinske som etiske aspekter af fremtidige behandlinger af afvigende opvækstmønstre (for eksempel ADHD), asocial adfærd (psykopati, misbrug) og kriseterapi (posttraumatisk stress-syndrom).

Et andet tema for arbejdet i DNC er opfindelsen af ny medicin, som afhænger af neurofarmakologiske fremskridt. Virkelige farmaceutiske nyskabelser har længe ladet vente på sig, og medicinalindustrien lider under manglen på nye gennembrud, trods megen ny viden om basale neurokemiske forhold. Det har på den ene side medført, at flere og flere kendte lægemidler bruges uden for deres traditionelle anvendelsesområder, og i stigende grad også af mennesker, som ikke typisk er syge, selvom den aktuelle viden om langtidsvirkninger og sikkerhed er meget begrænset. På hjernefunktionsniveau ved vi stort set intet om, hvordan neuromodulatorerne dopamin, noradrenalin og serotonin virker, men det er samtidig disse signalstoffers receptorer, som påvirkes af de mest anerkendte og de mest populære psykiatriske og "socialt" virkende medikamina (SSRI, MAO-hæmmere, neuroleptika, methylfenidat, amfetamin, kokain, ecstasy, nikotin) og af overspisning og spillelidenskab. Integreret udforskning af disse signalstoffers virkning på kort og langt sigt og på cellulært og supracellulært plan er påtrængende nødvendig. Samtidig har den genetiske revolution åbnet muligheden for at individualisere behandlingen af sygdomme. Industrien skal indhuses i DNC ved leje af forskerparklignende lokaler på 6. sal i selv DNC-huset, og industriens forskere skal integreres i DNCs aktiviteter i henhold til reglerne for samarbejde mellem industri, hospital og universitet.



Foto-fantom af det nye DNC-hus set fra Nørrebrogade.

Et tredje tema for arbejdet i DNC er den neuroteknologiske udvikling, som har skabt nye behandlingsmuligheder i form af funktionel neurokirurgi, som elektronisk genetablerer tre typer af forbindelser i hjernen, forbindelse fra omgivelserne til sansecener i hjernen (f.eks. cochlea-implantater, dioder i retina, på tungeoverflade eller på synsbark til etablering eller genoprettelse af synssans), forbindelse fra hjernen til omgivelserne (robotarme og -ben, computerstyring ved hjælp af EEG-afledning mv) og forbindelse mellem dele af de centrale og perifere nervesystemer (elektrodebehandling af Parkinsons sygdom og depression, vagusstimulation for epilepsi og depression mv). Et vigtigt perspektiv er rehabilitering efter hjerneskade, som kan påvirkes ved stimulation eller hæmning med elektriske eller magnetiske signaler og med gangrobotter.

Sammenfattende bliver DNC placeret i krydsfelt, hvis ene akse er en multidisciplinær tilgang til hjernens funktioner og de netværk og celler, som skaber funktionerne, og hvis anden akse er de kliniske behov for indsigt i normale hjernefunktioner, forebyggelse, diagnose, behandling og pleje af patologiske hjernefunktioner, som ligger til grund for behandling og pleje af patienter.

Hjerneforskning med CFIN

Hjerneforskningen ved PET-centret er en del af Center of Functionally Integrative Neuroscience (CFIN) ved Aarhus Universitet, som blev oprettet af Danmarks Grundforskningsfond i 2001 i form af et samarbejde mellem PET-centrets og Neuroradiologisk afdelings hjerneforskere. Bevillingen blev fornyet i 2006. Indsatsen her er delt i fem hovedgrupper, som beskæftiger sig med følgende emner:

1. Hjernens energiomsætning (neuroenergetik)
2. Hjernens signalstofudveksling (neurotransmission)
3. Hjernens netværk og forbindelser (konnektivitet)
4. Hjernegennemblødningens foranderlighed (hæmodynamik)
5. Tænkning og bevidsthed (kognition)

Emnegrupperne 1 og 2 anvender typisk emissionstomografi (PET) som målemetode, og emnegrupperne 3 og 4 anvender typisk magnetresonans (MRI og MRS) som målemetode, mens emnegruppe 5 søger at integrere erfaringerne fra forskellige målemetoder i en fælles forståelse af hjernens funktion. I det hele taget er formålet med samarbejdet i CFIN at bringe så mange forskellige tilgangsvinkler sammen i et fokuseret forsøg på at forstå, hvordan de højere integrative hjernefunktioner kan forklares ved hjælp af indsigt i detaljerne i hjernens sammensætning og opbygning. Hovedpunkter i indsatsen for PETs vedkommende er omtalt nedenfor. Det drejer sig især om følgende overordnede temaer:

Hjernens energiomsætning

Traditionelt betragtes hjernens energiomsætning både som en forudsætning for og en konsekvens af det arbejde, som hjernen udfører, men dette arbejde og dets omfang er ikke veldefineret. Rent energetisk er hjernens iltforbrug det bedste mål for energiomsætningen, men det er uklart, hvor intimt omsætningen er koblet til informationsudvekslingen i hjernens netværk. Meget tyder på, at iltforbruget stort set er uafhængigt af informationsudvekslingens indhold, men det relative iltforbrug i forskellige dele af hjernen kan variere i et meget beskedent omfang. Det stort set uforanderlige iltforbrug i storhjernebarken er koblet til opretholdelsen af de iongradier mellem extracellulær- og intracellulærrum, som skaber de elektriske signaler, som nerveceller udveksler med hinanden. Signalernes betydning aflæses i de netværk, som udveksler signaler, men deres træk på energiomsætningen er formentlig uafhængigt af deres betydning. Gennemblødningens rolle i energiomsætningen betragtes traditionelt som den helt passive forsyning af nervecellerne med ilt og druesukker (glukose), som ilten forbrænder. Det er derfor lidt af et mysterium, at gennemblødningen varierer en hel del mere end iltforbruget, og forskerne leder derfor efter opgaver, som varetages af gennemblødningen, uafhængigt af energiomsætningen.

Et andet problem er, at iltforbruget varierer meget fra menneske til menneske, uafhængigt af hjernerne arbejde. Iltforbruget foregår i nervecellers og støtcellers indre, i de særlige cellebestanddele, som kaldes mitochondrier. Mitochondrier er genstand for en meget intens udforskning i disse år, dels fordi de har en mærkelig uafhængig tilværelse i cellerne, hvortil de synes at være indvandret i tidernes morgen, og dels fordi de ser ud til at være langt mere skrøbelige end andre af cellernes bestanddele. På den ene side er de betingelsen for, at evolutionen af flercellede organismer helt frem til mennesket overhovedet har været mulig, men på den anden side synes de at bære hovedansvaret for det henfald af organismene, som finder sted med alderen.

Dyrearters aldersmæssige henfald og forventelige livsalder bestemmes tilsyneladende af særlige egenskaber ved mitochondrierne, som er særegne for hver dyreart. En større eller mindre del af hjernens iltforbrug deltager ikke i energiomsætningen og giver i stedet varmeudvikling. I gennemsnit er det kun ca. 75 % af iltforbruget, som deltager i hjernens arbejde, men det er muligt, at denne procentdel varierer betydeligt mellem mennesker. Varmeudvikling er derfor et mål for graden af "afkobling" af iltforbruget fra energiomsætningen. Det variable iltforbrug kan derfor muligvis forklares ved en varierende grad af afkobling. Der er fund, der tyder på, at en højere grad af afkobling forsinker det aldersmæssige henfald af hjernevæv; jo større afkobling, jo langsommere henfald, fordi afkoblingen hæmmer dannelsen af skadelige såkaldt frie radikaler i mitochondrierne. Den teori vil vi undersøge nærmere i den kommende tid.

De phd-studerende *Mahmoud Askanian, Joel Astrup, Christopher Bailey og Per Borghammer*, som er læger eller fysikere, arbejder alle med målinger af hjernens iltforbrug under forskellige forhold, som påvirker hjernens funktion. Det gælder især ændringer under aldring med eller uden henfaldssygdomme som Parkinsons og Alzheimers sygdomme og ved utilstrækkelig gennem-blødning. Læge *Peter Iversen* undersøger hjernens ilt- og glukoseforbrug ved leversygdom, som menes at have en særlig virkning på hjernens støtteceller. Da de kan omsætte acetat foruden druesukker, måler han også acetatomsætningen i hjernen, som kan vise støttecellernes rolle ved ændringer af energiomsætningen. Lægerne *Susanne Lerche og Lise Schlünzen* undersøger hjernens druesukkerforbrug under påvirkning af hjernen med hormonet GLP-1 fra mave-tarmkanalen eller forskellige bedøvelsesmidler. Lektor *Arne Møller* undersøger indvirkningen af mobiltelefoni på mitochondriefunktionen hos mennesker.

Hjernens signalstofudveksling

Kommunikationen mellem nerveceller sker ved signalstofudveksling. Signalstoffer er molekyler, som dannes og afgives af nerveceller og påvirker andre nerveceller, hvor de direkte eller indirekte påvirker de elektriske spændingsforskelle, som signalerer, hvor aktive nerveceller er. Signalstofferne er typisk meget enkle aminosyrer, aminer eller peptider, som generelt har en af to mulige rækkevidder i hjernevæv. Den hurtigste og mest fokuserede virkning sker indenfor rammerne af små punktformige forbindelser mellem nerveceller, som kaldes synapser, der lader cellerne mødes som et par læber i et kys. Virkningen afbrydes lige så hurtigt, som den er begyndt, ved øjeblikkelig fjernelse af de afgivne signalstoffer fra de synapser, hvor de er afgivet.

En meget længerevarende virkning over store afstande sker ved sivning af signalstofferne fra de steder, hvor de afgives. Virkningen kaldes parakrin, og den afbrydes kun langsomt, fordi signalstofmængden skal påvirkes i meget større vævsafsnit. Signalstofferne, som deltager i denne sidste kommunikationsform, kaldes neuromodulatorer, fordi de deltager i varige ændringer af hjernevævs funktioner, som er en vigtig form for naturlig og formålstjenlig indlæring. Varige ændringer, som sandsynligvis også skyldes ændringer af signalstoffers dannelse eller afgift, ses også ved afhængigheds og misbrugstilstande. Vi er interesserede i den monoaminerge neurotransmissions rolle i indlæring hos raske og syge, og blandt monoaminerne er det især dopamin og serotonin, som har betydning for indlæring af stereotype reaktionsmønstre på den ene side (dopamin) og nervecellers følsomhed for påvirkninger af følelsesmæssig karakter (serotonin).

Signalstofferne udøver deres virkning ved at koble sig på kontakter på nervecellernes overflade, som kaldes receptorer (modtagerne). Signalstofferne er i princippet en nøgle og receptorerne en lås, som kun tager imod en bestemt nøgle, men ofte er der mange forskellige låse til den samme nøgle, så signalstofferne kan variere deres virkning, afhængig af, hvormeget der er af signalstoffet, og hvor langt det siver fra sit oprindelsessted.

Talrige lægemidler virker simpelthen ved at være mere eller mindre vellignende kopier af de nøgler, som signalstofferne udgør. Kopien er enten så vellignende, at den kan efterligne signalstoffets egen virkning ved en eller flere receptorer, eller den kan være så ringe, at den blokerer låsen og derved det naturlige signalstofs virkning i de pågældende låse. På samme måde kan man ved hjælp af PET vise receptorerne i hjernen og i et vist omfang, hvor aktive de er. PETs sporstoffer er typisk mærkede udgaver af meget små mængder af lægemidler, som ved at sætte sig i låsene viser, hvor bestemte typer af låse befinder sig, og hvor mange der er. Endelig kan PETs sporstoffer også bruges til at vise, om der er mere eller mindre signalstof tilstede i låsene, fordi signalstofferne forhindrer, at sporstofferne får adgang til de låse, der er optaget af signalstoffer.

Det store spørgsmål er, hvordan hjernens højere integrative funktioner forholder sig til signalstofudvekslingen hos raske og syge. Med PET er det muligt at forbinde forskellige bevidstheds- og personlighedstilstande til signalstofafgift og derved afsløre, hvordan signalstoffernes dynamik enten betinges eller afhænger af bestemte bevidstheds- og personlighedstilstande, især i forbindelse med kronisk sygelige tilstande som afhængighed og misbrug. Hvis det viser sig, at bestemte personlighedstyper, bevidsthedstilstande og sindsstemninger er knyttet til bestemte mønstre ved signalstofafgivelsen, bliver det for første gang muligt at opstille en teori for bevidstheden, hjerneforskningens største gåde.

Biofysiker *Sune Jespersen* opstiller en model for dopamins dannelse, afgift, binding og genoptagelse, som kan forklare de tidsmæssige forløb af henholdsvis synaptisk og parakrin neurotransmission med dopamin. Professor *Hans C. Lou* og lektor *Andreas Roepstorff* samarbejder om at forstå dopamins rolle som markør af meningsfyldte oplevelser, som gøres til genstand for læring og erfaring. Professor *Doris Doudet*, der er gæsteforsker fra University of British Columbia i Vancouver, og afdelingslæge *Jacob Geday* undersøger de dopaminerge og serotonerge neurotransmissioner ved eksperimentel Parkinsons sygdom hos dyr og Parkinsons sygdom hos mennesker, og lektorerne *Jakob Linnet* og *Arne Møller* og phd-studerende *Ericka Peterson* undersøger den dopaminerge neurotransmission hos patienter med ludomani og hos mennesker med forskellig grad af sensationssøgende adfærd. Læge *Mette Møller* udforsker den serotonerge neurotransmission i hippocampus og pandelappen, især i forbindelse med ændrede sindsstemninger efter apoplexi, og psykolog *Nicoline Hall* og læge *Ruta Kuzminskyte* udforsker de netværk i hjernen, som er aktive ved posttraumatiske og andre somatiserende lidelser.

EFFEKTEN AF GLP-1 PÅ GLUCOSEOPTAGELSEN I CNS OG HJERTET HOS RASKE PERSONER UNDER NORMOGLYCÆMI VURDERET VED POSITRON EMISSIONS TOMOGRAFI

Susanne Lerche, læge, ph.d.-studerende

Type 2 diabetes er en sygdom med talrige komplikationer. Særligt en 3 x forøget risiko for blodpropper i hjerte og hjerne i forhold til normalbefolkningen er med til at gøre sygeligheden og dødeligheden ved denne sygdom høj. Ingen af de medikamenter, som i dag anvendes i behandlingen af type 2 diabetes, nedsætter risikoen for udvikling af disse komplikationer. Glucagon-like-peptide-1 (GLP-1) er et naturligt forekommende hormon, der hos alle mennesker produceres i celler i tarmen og frigives som svar på fødeindtagelse. Det stimulerer særligt produktionen af insulin fra bugspytkirtlen og medvirker derfor til at optage og deponere det sukker, som indtages i forbindelse med et måltid. Derudover er hormonet vist at stimulere nydannelsen af insulinproducerende celler i bugspytkirtlen. Hos mennesker med type 2 diabetes er produktionen af GLP-1 nedsat. GLP-1 behandling forbedrer sukkerstofskiftet væsentligt hos disse patienter. Nyere forskning på dyr har vist, at GLP-1 har evnen til at beskytte hjerneceller mod beskadigelse og celledød. Ligeledes er GLP-1 på mennesker vist at beskytte hjertemuskel i forbindelse med blodprop i hjertet, så skaden på hjertet mindskes. Således kan GLP-1 potentielt reducere den skade, som sker i forbindelse med en blodprop i hjerte eller hjerne og muligvis til en vis grad forebygge deres opståen. Det er fortsat uvist via hvilke mekanismer GLP-1 udøver denne potentielle cellebeskyttelse, og der er derfor behov for undersøgelser til at belyse dette og derved øge forståelsen for mekanismerne bag virkningen. I dette studie anvendes en ny metode til at påvise en mulig virkningsmekanisme for GLP-1's beskyttelse i hjerne og hjerte. Undersøgelsen foretages på 10 raske mandlige forsøgspersoner. Alle personer gennemgår undersøgelse 2 gange henholdsvis med og uden GLP-1 tilførsel. Hjernens og hjertets sukkerstofskifte måles ved hjælp af Positron Emissions Tomografi og sporstoffet FDG. For at undgå påvirkninger af sukkerstofskiftet fra andre hormonsystemer i kroppen sættes kroppen i en basaltilstand ved hjælp af tilførsel af forskellige naturligt forekommende hormoner, nemlig Somatostatin, Væksthormon, Glucagon og Insulin. Samtidig vil blodsukkeret under hele undersøgelsen blive fastholdt i normalniveau ved hjælp af en sukkerinfusion. Metoden kaldes "Pancreatisk clamp". Hormoninfusionerne gives i 1 time, hvorefter GLP-1/placebo infusionen startes. Efter GLP-1/placeboinfusion i 4 timer foretages dynamisk PETskanning af først hjernen efter injektion af 200 Mbq FDG. Skanning af hjertet foretages efterfølgende uden fornyet injektion af sporstof. Studiet er randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet. Projektet er nu afsluttet, 10 forsøgspersoner har gennemført studiet og dataanalysen er påbegyndt. Projektet finansieres med økonomisk støtte fra offentlige fonde.

Samarbejdspartnere

Albert Gjedde, Birgitte Brock og Ole E. Schmitz.

[¹¹C]MIRTAZAPINS BINDING TIL ANTIDEPRESSIVE LÆGEMIDLERS BINDINGSOMRÅDER I DEN LEVENDE HJERNE

Donald F. Smith, psykolog, ph.d., dr.med., Center for Basic Research in Psychiatry

Baggrund og formål

Depressioner dræner fortsat samfundet for ressourcer. Specielt den behandlings-resistent depression påvirker dagligt livet for tusindvis af danskere. Hovedformålet med dette forskningsprojekt er at udvikle molekulære metoder til at undersøge årsagerne til behandlingsresistens og derved om muligt at udvikle nye behandlinger. Mirtazapin er en relativ effektiv antidepressiv type medicin, som har vist sig anvendelig til behandling af mange behandlingsresistente patienter. Men mekanismerne bag, hvorfor mirtazapin virker på nogle, men ikke alle patienter, er fortsat ukendt. Modsat de fleste andre antidepressive lægemidler hæmmer mirtazapin ikke genoptaget af monoaminer i hjernen. I stedet formodes mirtazapins antidepressive effekt primært at være knyttet til påvirkninger af det noradrenerge system, som er påvirket under stressfulde livsforhold. Vores interesse i at studere den centrale virkning af antidepressive lægemidler gjorde det nødvendigt først at radiomærke mirtazapin, således at den kunne bruges som PET-sporstof. Forud for vore studier i 2005 og 2006 har vi vist, at [¹¹C]mirtazapin har lovende egenskaber som PET-sporstof i hjerner hos mennesker og forsøgsdyr.

Metoder

Studiet er godkendt af Dyreforsøgstilsynet. Vi brugte bedøvede sgrise. Under skanningerne holdt vi deres legemstemperatur og blodkemi indenfor normalområdet, og vi målte løbende hjerterefrekvensen og blodtryk. Efter transmissionskan optog vi dynamiske skanninger med [¹¹C]mirtazapin vha. en Siemens ECAT EXACT HR PET-skanner. Flere forskellige kinetikmodeller blev afprøvet i forsøget på at bruge cerebellum som referenceregion. Som supplement foretog vi studier af optiske isomerer af [¹¹C]mirtazapin.

Resultater

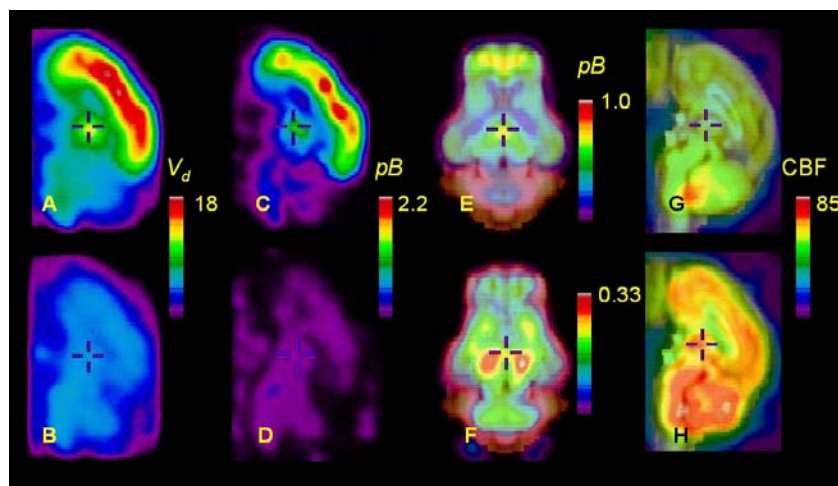
Vi benyttede flere kinetikmodeller til at analysere de dynamiske PET-data efter indgift af [¹¹C]mirtazapin, og vi fandt at vævs-referencemodeller var brugbare til at estimere bindingspotentialer. Vi viste også, at selv under forhold med ekstremt lavt bindingspotentiale, var modellerne brugbare. De supplerende studier viste, at ca. 50 % af [¹¹C]mirtazapin-bindingen i hjernevæv skyldes de noradrenerge receptorer. Studierne med de optiske isomerer af [¹¹C]mirtazapin viste, at centrale stereoselektive processer er involveret i lægemidlets fordeling og binding til neuroreceptorer.

Konklusion

Studierne i grise danner et solidt grundlag for vores fortsatte arbejde med at afprøve [¹¹C]mirtazapin som muligt sporstof i udforskningen af årsager og mulige behandlinger af behandlings-resistent depression. Vi tester i øjeblikket [¹¹C]mirtazapin som PET-sporstof i mennesker.

Samarbejdspartnere

Suzan Dyve, Luciano Minuzzi, Steen Jakobsen, Ole L. Munk, Søren B. Hansen, Katalin Marthi og Paul Cumming.



[¹¹C]mirtazapins binding i hjernen hos levende grise. Disse parametriske billeder viser fordelingen af [¹¹C]mirtazapins bindingssteder i den levende grisehjerne. Også det cerebral blodflow er vist. Hvert billede repræsenterer gennemsnittet af tre separate bestemmelser, som blev overført til et stereotaktisk griseatlas.

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

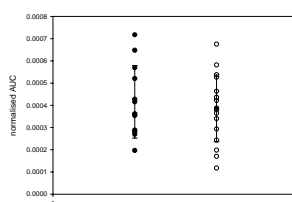
MUS OG MÆND

Hélène Audrain, radiokemiker, ph.d.

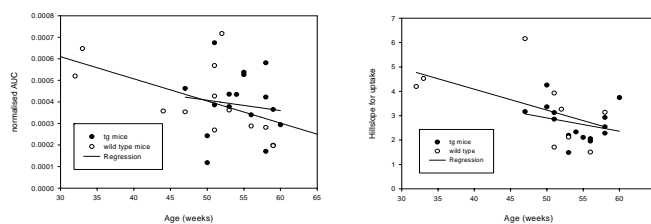
I 2005 støttede SSVF μ PET skanning af transgene PS1-A246E/APPswe mus med sporstoffet C-11 Pittsburgh compound B (PIB). De transgene mus danner β -amyloid plaque, som også findes i patienter med Alzheimers sygdom. Formålet med projektet er at undersøge om μ PET-skanning af plaque kan gennemføres og følge plaquedannelsen som funktion af musealderen. Vi skannede i alt 13 transgene mus og 11 kontrolmus, som var 30 – 60 uger gamle. Der fandtes ikke signifikant forskelle mellem transgene mus og kontrolmus. Vores resultater er i overensstemmelse med to uafhængige publikationer. Vores og de publicerede data tyder på, at sporstoffet C-11 PIB ikke kan bruges til μ PET-skanning af transgene dyr. Derfor er udvikling/ afprøvning af andre sporstoffer til μ PET-skanning af transgene mus ved PET centret påbegyndt.

Samarbejdspartnere

Arne Møller, Aage K. Olsen, Hans Brændgaard, Mark West, Morten S. Jensen og Dirk Bender.



Normaliseret areal under kurven (hele hjernen).



Aldersafhængighed PIB retention i transgene og kontrolmus.

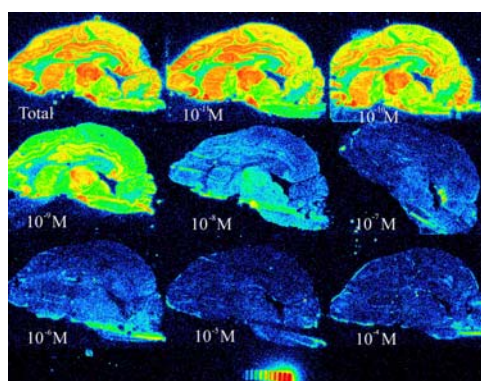
MIND – MEMBRAN-RECEPTORER VED NEURONALE SYGDOMME

Dirk Bender, ledende radiokemiker, ph.d.

I 2005 støttede Lundbeckfonden MIND-centret ved Århus Universitet. PET-centret er del af MIND samarbejdet. Formålet med MIND-centret er udforskning af Vps10p-domain receptor familien (<http://www.newmind-center.dk>). Vps10p receptorer (sortilin, sorla, sorcs 1 - 3) har en styrefunktion i forhold til dannelse af A β -proteiner og apoptosis. PET-centrets opgave i MIND-samarbejdet er blandt andet udvikling af selektive PET-ligander for Vps10p receptorer og μ PET og PET-undersøgelser af funktionen med hjælp af kendte sporstoffer. I 2005 stødte vi, i litteraturen, på NT69L et lille peptid bestående af 6 aminosyrer. Majo-klinikken i Rochester, USA donerede lidt NT69L til PET-centret. Det viste sig, at NT69L binder med højt affinitet til Vps10p receptorer og denne er nu vores lead compound i forhold til udvikling af PET-ligander (se figuren). Udover NT69L er også μ PET-skanninger af transgene sorla knockout mus påbegyndt. Sorla knockout mus danner store mængder af A β -proteiner og μ PET-skanning er blevet gennemført med sporstoffet C-11 PIB. Dataanalysen er endnu ikke afsluttet. I 2006 indkøbtes udstyr til F-18 mærkning af peptider og Geza Horvath, en ungarsk radiokemiker med erfaring i radioaktiv mærkning af peptider, blev ansat for at få NT69L radioaktiv mærket og afprøvet *in vivo*.

Samarbejdspartnere

Hélène Audrain, Arne Møller og Albert Gjedde.



Autoradiografi af grisehjerne: I-125 neurotensin binding i forhold til stigende koncentration af NT69L, L. Minuzzi, 2005.

HYPEROXI- OG HYPERCAPNI-INDUCERET ÆNDRING I CBF OG CMRO2 I ISKÆMISK HJERNEVÆV

Mahmoud Ashkanian, ingeniør, læge, ph.d.-studerende

Baggrund

Iskæmisk penumbra defineres som hypoperfunderet hjernevæv med bevaret membranpotentiale og ionbalance. At studere neurometabolismen og neurovaskulariseringen af penumbra-cellerne er afgørende for at forstå apopleksiens patofysiologi. Forbedring af iltforholdene i penumbrevævet vil forhindre de degenerative processer, som man ser i de tidlige stadier af apopleksi.

Formål

Formålet med dette studie er at undersøge, om det cerebrale iltforbrug (CMRO2) og det cerebrale blodflow (CBF) ændres gennem inhalation af ilt og kuldioxid.

Metode

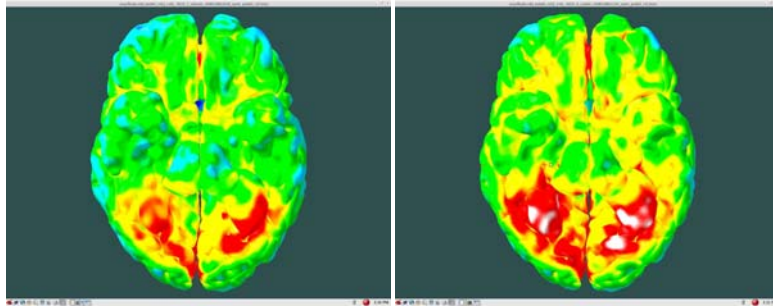
For at måle CMRO2 og CBF brugte vi veletaablerede PET-teknikker, nemlig [¹⁵O]-mærket oxygen skan og [¹⁵O]-mærket H₂O skan. Vi undersøgte disse parametre i to grupper af forsøgspersoner: patienter med okklusion af carotis (6 forsøgspersoner) og raske kontroller (12 forsøgspersoner). Under skanningerne indånder forsøgspersonerne i semi-randomiseret orden henholdsvis 100 % O₂ (hyperoxi), 5 % CO₂ (mild hypercapni), og carbogen (95% O₂ + 5% CO₂).

Resultater

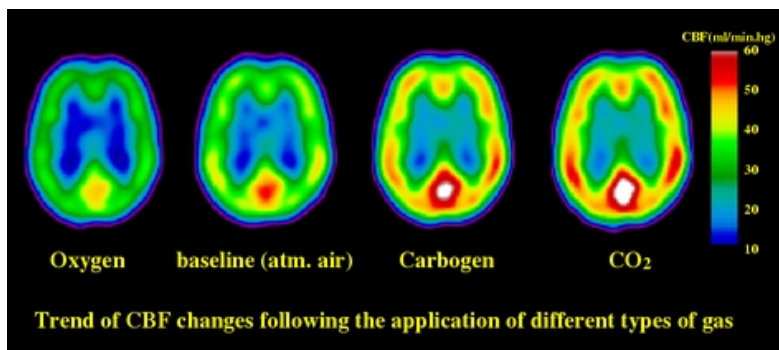
Projektet er endnu ikke afsluttet. PET-billederne på næste side viser nogle af vore foreløbige resultater, hvor CBF stiger i en 45-årig rask kvindelig kontrolperson, der indånder carbogen.

Diskussion

Dyreforsøg har vist, at både indånding af ilt og mild hypercapni reducerer størrelsen af infaktet. Apopleksipatienter bliver på Århus Universitetshospital behandlet ved hjælp af trombolyse, hvis de bliver diagnosticeret indenfor de første tre timer. En forbedring af ilttilførslen til hjernevævet i tiden forud vil formentlig kunne reducere vævsskaderne. Det foreliggende studie viser, hvordan hæmodynamiske og metaboliske forhold i det iskæmiske væv er påvirkelig af hyperoxi og hyperkapni. I de kommende studier vil vi undersøge, hvorvidt inhalation af carbogen har en neuroprotektiv virkning på de tidlige stadier af apopleksi.



Billeder af en frivillig forsøgspersons hjerne (set nedefra) viser global CBF under indånding af atmosfærisk luft (til venstre) og under indånding af carbogen (til højre).



Det cerebrale blodflow (CBF) under inhalation af forskellige gasser.

Samarbejdspartnere

Per Borghammer, Leif Østergaard, Albert Gjedde, Manouchehr Vafaei og G. Andersen.

BLODGENNEMSTRØMNING I HJERNEN HOS REMITTEREDE DEPRIMEREDE PATIENTER

Poul Videbech, overlæge, dr.med., Psykiatrisk Hospital Århus

Hospitalspsykiatere og praktiserende læger møder ofte patienter med affektive lidelser. På et givet tidspunkt er omkring 200.000 mennesker eller 4 % af den samlede danske befolkning ramt af denne lidelse. Lidelsen har vist sig at være mere ødelæggende for patientens livskvalitet end flere alvorlige legemlige lidelser, såsom diabetes mellitus eller reumatoid artrit. Depressioner dræner en uforholdsmæssig stor del af det primære og sekundære sundhedsvæsen, bl.a. på grund af sygdommens kroniske og stadigt tilbagevendende natur. Formålet med dette projekt er at integrere kliniske og neuropsykologiske undersøgelser med PET-målinger for at studere hjernefunktionen hos remitterede patienter, der tidligere har haft en depression. Hypotesen er, at en abnorm funktion i den højre hippocampus, som det blev målt i forbindelse med første undersøgelse i Det danske PET/depressionsprojekt, kan forklare i hvert fald de kognitive deficits, der ofte ses efter svære depressioner, men sandsynligvis også andre vigtige symptomer. I denne follow-up undersøgelse udvalgte deltagerne til PET-skanninger på basis af deres cerebrale blodgennemstrømning (CBF) i den højre hippocampus i det tidligere Danske PET/depressionsprojekt, der blev udført på PET-centret i Århus i perioden 1995 til 1999. Deltagerne er 10 raske patienter med et middel CBF-niveau i højre hippocampus, 10 remitterede deprimerede patienter med et abnormt højt CBF-niveau og 10 remitterede deprimerede patienter med et abnormt lavt CBF-niveau i højre hippocampus. Alle deltagere gennemgik en grundig psykiatrisk og neurologisk undersøgelse. Remitterede deprimerede patienter inkluderet i denne undersøgelse havde alle en Hamilton score på under 6 og opfyldte ikke mere DSM-III-R kriterierne for svær depression på undersøgelsestidspunktet. Ved hjælp af blodprøver screenedes for en række forskellige medicinske sygdomme, inklusive dem, der er kendte for at fremkalde cerebrale symptomer (myxødem, vitamin B12-mangel etc.) Ydermere gennemførtes et omfattende neuropsykologisk testbatteri for at karakterisere de kognitive deficits, som nogle remitterede deprimerede patienter frembyder efter den affektive episode. Testbatteriet inkluderede tests vedrørende opmærksomhed, hukommelse og indlæringssevne. Under PET-skanningen aktiveredes forsøgspersonerne neuropsykologisk med opgaver, der indebærer visuo-spatial navigering og visuel hukommelse. Bortset fra to baseline skanninger, gennemgik deltagerne fire skanninger med forskellige aspekter af aktivering involveret i udførelsen af den kognitive test. Vi forventer, at den visuo-spatiale opgave aktiverer kortikale områder i højre hippocampus specifikt og derfor kan afsløre abnormaliteter i dette område af hjernen ved remitterede deprimerede patienter. Undersøgelserne er nu færdige og vi er ved at analysere fundene.

Samarbejdspartnere

Lars Hviid, Barbara Ravnkilde og Raben Rosenberg.

PET-UNDERSØGELSE AF EFFEKTEN AF IKKE-IONISERENDE STRÅLING PÅ HJERNENS METABOLISME – ELLER: SKER DER NOGET MED HJERNENS STOFSKIFTE, NÅR MAN BENYTTER MOBILTELEFON?

Arne Møller, læge

I 2004 blev der udløst en særlig forskningsbevilling kaldet Forskningsprogrammet for ikke-ioniserende stråling. Dette skete på grund af tiltagende offentlig bekymring for den mulige sundhedsmæssige risiko af mobiltelefoni, såvel fra selve telefonen som fra strålingen fra antennemasterne. Samlet blev der tildelt 30 millioner til programmet, der skulle fordeles i 2004 og 2005. PET-centret ansøgte i 2004 forskningsprogrammet med et projekt med følgende arbejdshypotese: "Den stråling, mobiltelefoner afsender, afsætter energi i hjernevævet, der derfor opvarmes. Opvarmning af hjernevæv øger stofskiftet, og ufylogiske stigninger af stofskiftet vides at kunne påføre hjernen såkaldte excitotoksiske skader, fremkaldt af patologisk høje koncentrationer af signalstoffet glutaminsyre. Denne excitotoksiske tilstand påvirker både hjernecellerne, samt hjernens støtceller, astrocyterne, som muligvis kan blive sæde for malign omdannelse. Hypotesen støttes, såfremt der måles stigninger af hjernens gennemblødning og hjernens forbrug af ilt og glukose (druesukker) ved modtagelse af den højfrekvente stråling."

Centret fik tildelt penge til et pilot-studie, der blev udført i 2005. Resultaterne fra dette studie udløste i 2005 en bevilling til at færdiggøre et reelt studie, hvor data-indsamlingen sluttede i slutningen af 2006. I alt er der skannet 14 raske frivillige forsøgspersoner, hvor vi undersøger hjernens ilt- og sukkerforbrug, samt undersøger hjernens blodgennemstrømning med henholdsvis tændt og slukket mobiltelefon.

Samtidig med PET-undersøgelser, foregår der på Aalborg Universitet en dosimetri-undersøgelse af den elektromagnetiske påvirkning, forsøgspersonerne udsættes for. Derudover foretages ved det forlængede projekt en detaljeret beregning af den 3-dimensionelle fordeling af effektætheden i hjernen, som senere kan korreleres med resultaterne fra PET skanningen.

Samarbejdspartnere

Århus: Andreas Roepstorff, Paul Cumming, Mahmoud Ashkanian, Christopher Bailey og Albert Gjedde.

Ålborg: Gert F. Pedersen, Ondrej Franek og Jørgen B. Andersen.

Se også <http://www.mobil-straaling.dk>

PARAMETRISKE BILLEDER AF 5HT_{1A} RECEPTOR BINDINGS STEDER I DEN HUMAN HJERNE: VURDERING AF EN NY METODE; HYPOTIME

Mette Møller, læge, ph.d.

Baggrund

Radioliganden [*carbonyl*-¹¹C]WAY-100635 opfører sig som en kemisk mikrosfære. Studier, der benytter indirekte reference metoder til beregning af 5HT_{1A} receptorers bindingspotentiale med radioliganden [¹¹C]WAY-100635, bliver udfordret af den hurtige metabolisme i plasma, da forbindelsen mellem de enkelte hjerneregioner, der normalt opretholdes af den cirkulerende radioligand, fjernes. Fravær af denne forbindelse fører til overtrædelse af antagelsen om, at regioner med specifik binding og reference regioner kontinuerligt udveksler sporstoffet under hele tomografi sessionen. Formålet med studiet er at teste en ny metode, HYPOTIME, der specifikt tager højde for de specifikke egenskaber ved [¹¹C]WAY-100635 og identificerer regioner med specifik binding og regioner uden binding alene på baggrund af udvaskningshastigheden. Resultaterne sammenlignes med beregninger af bindingspotentialer ved konventionelle referencemetoder.

Metoder

19 raske frivillige i alderen 23-73 år (8 kvinder, 11 mænd) opdelt i to grupper med en gennemsnitsalder på hhv 62.5 ± 6.8 år i gruppen af ældre bestående af 12 individer og en gennemsnitsalder i den unge gruppe bestående af 7 individer på 25.1 ± 2.0 år. Alle 19 blev skannet i 60 minutter efter intravenøs indgift af [¹¹C]WAY-100635 (150-400 MBq).

The operational equation of the HYPOTIME calculation of binding potential (p_B) is,

$$p_B = \frac{\Theta^*_{ref}}{\Theta^*} - \frac{\Theta^*}{T} \quad \text{where the HYPOTIME measure is } \Theta^* = \frac{\int_0^T \int_0^u m(t) dt du}{\int_0^T m(t) dt} \quad (1)$$

and where T is the limit of integration. The term Θ^*_{ref} is the largest value that Θ^* can attain in the absence of binding for a given blood flow rate, determined in a subsection of cerebellum. Prior to the calculation of Θ^* in other brain regions, an adjustment to the standard flow of the reference region was made to all regions,

$$m^*(t) = m(t') e^{(ln R_2)/R_1} \quad (2)$$

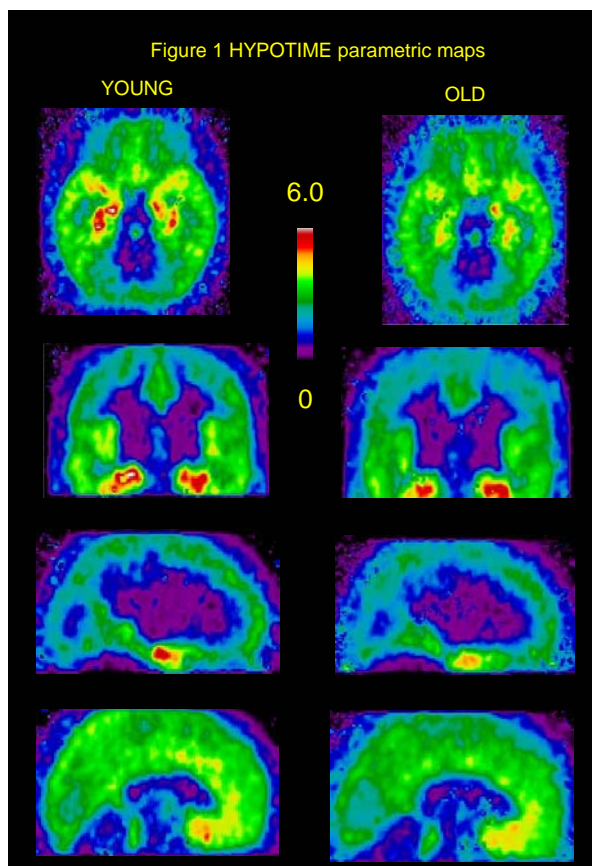
where $m^*(t)$ is the flow-adjusted washout as function of time (t), t' is the time of peak chemical microsphere distribution assumed to be close to zero, and where

$$R_1 = \frac{m(t')}{m_{ref}(t')} \quad \text{and} \quad R_2 = \frac{m(t)}{m(t')} \quad (3)$$

where $m(t)$ and $m_{ref}(t)$ are the original washout functions of regions of interest and reference region voxels, respectively.

Resultater og diskussion

HYPOTIME parametriske kort viser høje bindings potentialer i limbiske strukturer og raphe nuclei og påviser endvidere et aldersrelateret fald i overensstemmelse med tidligere fund beregnet ved konventionelle reference metoder. HYPOTIME kan anvendes til segmentering af en cerebellar maske uden binding og er let anvendelig, model-uafhængig og enkel. Validering og yderligere analyser af metoden pågår.



HYPOTIME parametriske kort.

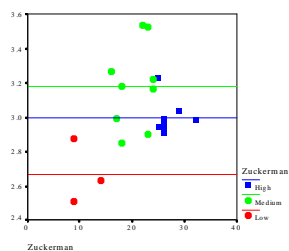
Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

LUDOMANI OG STOFMISBRUG – HJERNENS BETYDNING FOR AFHÆNGIGHEDSTILSTANDE

Jakob Linnet, psykolog, ph.d.

Ludomani og andre afhængighedstilstande er såkaldte heterogene adfærdsforstyrrelser, det vil sige, at der kan være mange grunde til at man bliver afhængig af spil eller andre former for stimulanser eller rusmidler. Genetiske, sociale, kulturelle og neurobiologiske faktorer kan alle bidrage til udviklingen af ludomani og andre former for afhængighed. Nogle personer kan være mere disponerede for at udvikle afhængighed ved tilstedeværelsen af bestemte faktoreres indflydelse, mens andre personer kan udvikle afhængighed som følge af andre faktorer. Afhængighedstilstandenes heterogenitet udgør til stadighed en forskningsmæssig udfordring i differentieringen af bestemte faktoreres indflydelse på bestemte grupper af personer. Indenfor neurovidenskaberne har man fokuseret på, hvordan hjernen reagerer på forskellige typer af misbrugsrelateret adfærd. I tilfældet ludomani har man især fokuseret på ændringer i mængden af "tilgængeligt" dopamin i hjernen (forøgelse af dopaminokkupansen) under spil. Dopamin er en neurotransmitter, som frigives i forbindelse med belønningsgivende adfærd. Den forøgede dopamin i hjernen binder sig til de frie dopaminreceptorer og giver på denne måde en kemisk feedback til kroppen, som på mange måder minder om den, man kan opleve ved indtagelse af amfetamin, kokain eller brug af cigaretter eller kaffe. "Belønningen" kan bestå enten i form af en gevinst (man vinder penge), spændingen om udfaldet eller en subjektiv følelse af tilfredsstillelse ved at spille. En af grundene til, at dopamin er så central i afhængighedstilstandene, kan være, at dopamin kan give en fysiologisk belønning uanset om man vinder eller taber. På det fysiologiske plan oplever visse ludomaner således en forstærket belønning, når de spiller, selvom de på et kognitivt plan godt er klar over, at de taber penge, og selvom de på et abstrakt plan godt kan indse de negative sociale konsekvenser af spilleadfærden. Negative konsekvenser kan bestå i mindre tid til familie og venner, økonomiske problemer, og negative følelser når de holder op med at spille. I et i gang-værende forskningsprojekt på PET-centret, Århus Sygehus, undersøger vi forøgelsen af dopaminokkupans i forbindelse med et computerbaseret pengespil (the Iowa Gambling Task, IGT) blandt ludomaner og raske forsøgspersoner. Dopaminokkupansen i hjernen måles under spil og i en ikke-spillende kontrolversion. Ud over sammenligning mellem ludomaner og ikke-ludomaner undersøger vi betydningen af personlighedstræk i form af "Sensationssøgning", som har vist sig at have indflydelse på hjernens dopaminfrigørelse. De foreløbige resultater viste, at højt sensationssøgende personer havde en signifikant større dopaminokkupans i hjernen under spil, i den højre side af putmen ($t = 2.84, p = 0.025$). En tilsvarende effekt kunne ikke findes hos mellem- og lavt sensationssøgende personer. Når vi sammenlignede ændringen af dopaminokkupans fra ikke-spil til spil, fandt vi endvidere, at dopamin okkupansen var signifikant større hos højt sensationssøgende personer sammenlignet med mellem- og lavt sensationssøgende personer ($F = 5,74; p < 0.03$). Resultaterne er illustreret i figuren. Alle højt sensa-

tionsøgende personer havde en forøgelse af dopaminokkupansen som følge af spil, mens 9 ud af 12 mellem- og lavt sensationssøgende personer havde en formindsket dopaminokkupans under spil.



Fordeling af højt sensationssøgende (SS) vs. Mellem / lav SS personer i forhold til dopaminokkupans i hjernen under spil.

Når vi så på spilleadfærden, viste det sig, at 7 ud af 8 (88 %) højt sensationssøgende personer enten tog større risici eller havde optimal spilleadfærd, mens 8 ud af 12 mellem- og lavt sensationssøgende personer var "tabssensitive" (forsøgte at undgå tab). Disse forskelle i spilleadfærden var signifikante ($\chi^2 = 5.69$, $p < 0.05$, Fisher's exact test). Når vi yderligere så på dopaminfrigørelsen i forhold til risikobetonet eller optimal strategi, havde alle 7 højt sensationssøgende personer en forøget dopaminokkupans under spil, mens alle 4 mellem- og lavt sensationssøgende personer havde en formindsket dopaminokkupans. Til trods for at populationen var meget lille, var resultaterne højsignifikante ($\chi^2 = 11.00$, $p < 0.01$), se tabellen. Vores foreløbige resultater kan have stor betydning for diagnosticering og behandling af ludomani, i identifikationen af spillere for hvem dopaminokkupansen har central betydning for afhængigheden, samt identifikationen af forskelle i spilleadfærd mellem sådanne spillere.

Fordeling af risikobetonet/optimal spillestrategi vs. undgåelse af tab hos mellem/lav sensationssøgende (SS) vs. højt SS personer i forhold til dopaminokkupans i hjernen under spil.

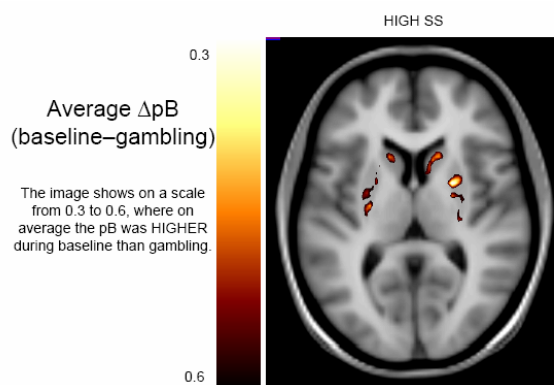
		Formindsket dopaminokkupans	Forøget dopaminokkupans
Risikobetonet el.	Mellem/lavt SS	4	
Optimal strategi	Højt SS		7
Undgåelse af tab	Mellem/lavt SS	5	3
	Højt SS		1

DOPAMIN NEUROTRANSMISSION OG HJERNEAKTIVITET HOS LUDOMANER UNDER COMPUTER-BASEREDE SPILLEFORMER

Arne Møller, læge

I dette projekt (der startede i 2004) er der ved udgangen af 2006 i alt skannet 39 personer. Alle blev skannet 2 gange med sporstoffet racloprid, der er markør for dopamin, et af hjernens signalstoffer. Ved første skanningssession udførte deltagerne en ikke-beslutningsversion af Iowa Gambling Task (computeren bestemte hvilken kortbunke, der skulle vælges, og der var ingen gevinstmulighed). I anden skanningsperiode var det deltagerne, der skulle tage beslutningen, og nu var der mulighed for at vinde penge (maksimalt 500,00 DKK). I alt er det planlagt at skanne 60 personer: 20 ikke-spillende kontroller, 20 lavt sensationssøgende ludomaner og 20 højt sensationssøgende ludomaner. Grundhypotesen i projektet er, at de lavt sensationssøgende har lavere dopamin-tilgængelighed end de højt sensationssøgende, samt at sidstnævnte gruppe frigiver mere dopamin under spil.

De første resultater af dette blev præsenteret i USA i oktober 2005 - med opfølgende præsentationer i 2006. De er også præsenteret i afsnittet "Ludomani og stofmisbrug" i denne rapport. Der kan desuden læses lidt mere om projektet på www.cfin.au.dk/ludomani. Vi forventer at afslutte dataindsamlingen i løbet af 2007.



Samarbejdspartnere

Jakob Linnet, Ericka Peterson, Andreas Roepstorff, Paul Cumming og Albert Gjedde.

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

KØNSFORSKELLE INDENFOR LUDOMANI

Jakob Linnet, psykolog, ph.d.

Der er en stigende anerkendelse af, at kønsforskelle inden for ludomani har betydning for typen af spilleafhængighed (hvilken form for spil man bliver afhængig af), typen af afhængighed (hvilken funktion spillet har i afhængigheden), samt forløbet af afhængigheden. En bedre forståelse af kønsforskelle indenfor ludomani har betydning for forståelsen af neurobiologiske faktoreres indflydelse på beslutningsprocesser, samt udviklingen af klinisk vurdering og behandling. Langsigtede implikationer omfatter en bedre forståelse af risici for udvikling af ludomani, debut alder, sygdomsforløb og helbredsprognose.

I forsøget testes 30 ludomaner (15 mænd og 15 kvinder) samt 30 kontrolpersoner (15 mænd og 15 kvinder). Dette sker ved fMRI (funktionelle MR skanninger) og PET-skanninger. Under skanningerne spiller deltageren et computerbaseret spil (the Iowa Gambling Task), hvor der er mulighed for en økonomisk gevinst. Skanninger er påbegyndt i 2006.

Vi forventer at projektet kan belyse centrale mekanismer i beslutningsprocesser og spillestrategier hos mænd og kvinder.



Samarbejdspartnere

Ericka Peterson, Christopher Bailey, Per Borghammer, Albert Gjedde og Arne Møller.
www.cfin.au.dk/ludomani

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

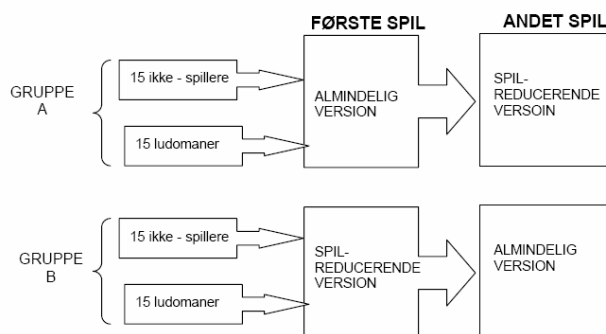
DEN SPILREDUCERENDE SPILLEAUTOMAT

Arne Møller, læge

Spilleautomater anses for at være en af de mest afhængighedsskabende former for spil. Størstedelen af ludomaner, som henvender sig for behandling, er afhængige af spilleautomater. Formålet med dette projekt er at undersøge spilleadfærd i en "almindelig" og i en "spilreducerende" version af en spilleautomat ("Orient Expressen") blandt ikke-spillere og ludomaner.

I samarbejde med Dansk Automatspil under Danske Spil opstilles to spilleautomater af mærket "Orient Expressen". 30 raske kontrolpersoner (ikke-spillere) og 30 ludomaner, fordelt over begge køn, rekrutteres til at spille på automaterne (se figuren). Forsøgspersonerne videooptages under spillesekvensen.

Design



Forsøget er påbegyndt i 2006, og forventes afsluttet i 2007. Der er på nuværende tidspunkt indsamlet data for ca. halvdelen af den samlede population. Vi forventer at projektet kan belyse forskellige former for spilleadfærd hos ludomaner og ikke-afhængige spilledeltagere.

Samarbejdspartnere

Mette B. Callesen, Kristine R. Thomsen, Albert Gjedde og Jakob Linnet.

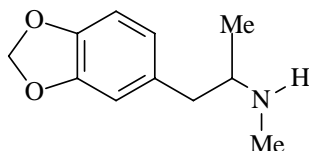
www.cfin.au.dk/ludomani

Publikationer: Der henvises til referencelisten bagerst i bogen.

VIRKNINGERNE AF MDMA ("ECSTASY")

Svend Borup Jensen, radiokemiker, ph.d.

Den videnskabelige betegnelse for ecstasy er ((+/-) 3,4-methylene-dioxy-meth-amphetamine) eller MDMA.

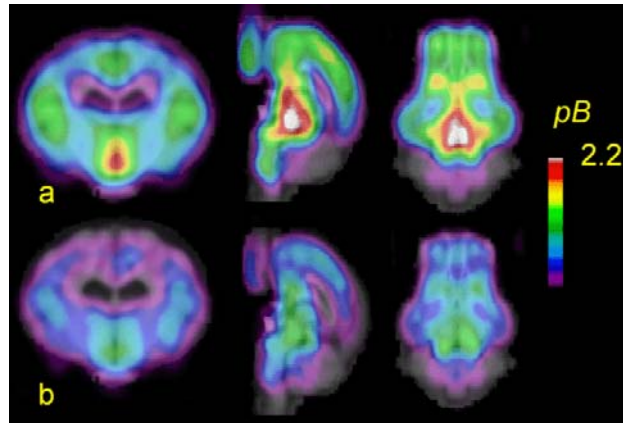


MDMA virker især ved at øge frigivelsen af serotonin fra serotoninindannende nervecellers axonender, men også på dopaminsystemet. Samtidig blokeres genoptagelsen af serotonin til nervecellen i nogen grad. Ecstasy hindrer også indirekte nydannelse af serotonin, ved at enzymet tryptofan-hydroxylase hæmmes. Forskning tyder på, at blivende hjerneskader er en risiko, der bør tages i betragtning ved ecstasybrug. Vi har undersøgt hvilke skader, der opstår på serotoninssystemet ved indtagelse af ecstasy.

Undersøgelsen af ecstasys virkningsmekanisme startede på PET-centret i Århus, 2003, i forbindelse med Pedro Rosa-Netos ph.d.-studium, hvor vi undersøgte ecstasys indvirkning på hjernens gennemblødning. Vi undersøgte også ecstasys indvirkning på dopamin- og serotonin-systemerne. Vi fandt bl.a., at MDMA (1 mg/kg) reducerede [¹¹C] racloprides binding med 15-25 % i striatum og [¹¹C]-NMSP's binding med ca. 50 %. Paradoksalt så vi ikke samme reduktion af [¹¹C]-NMSP's binding, når amfetamin blev brugt til at frigive dopamin. Pedros hypotese som forklaring på ovenstående paradoks gik på, at det kunne skyldes, at MDMA forårsager både frigivelse af dopamin og serotonin. Søren Dinesen Østergaard vil beskæftige sig med denne potentielle synergieffekt, som eksisterer mellem dopamin- og serotonin-systemerne. Et andet spørgsmål er: "Sker der varige forandringer i hjernen på en gris efter gentagen indtagelse af ecstasy?", et spørgsmål som vi besvarede ved en række forsøg lavet i 2005. Forsøgene er beskrevet i det følgende, men for mere udførlig information, se vores artikel, der blev indsendt til Synapse og acceptere i november 2006.

Vi brugte [¹¹C]DASB og [¹¹C]WAY-100635 til at undersøge henholdsvis serotonintransportørerne og serotonin 5HT_{1A}-receptorerne i Göttingen-minigrise, før de fik ecstasy. Minigrisene blev så transporteret tilbage til gården, hvorefter de modtog ecstasy (samlede doser mellem 10 – 60 mg/kg). Minigrisene på ecstasy blev ikke hyperaktive, som tilfældet er med mennesker. Derimod stod de usikkert på benene, mens de tilsyneladende nød deres rus. De fik en del savl om munden, store pupiller og hjertebanken. Virkningen af ecstasy klingede ligesom i mennesker af efter nogle timer. To uger efter ecstasybehandlingen blev dyrene så skannet igen med [¹¹C]DASB og [¹¹C]WAY-100635.

Hvis man bruger en samlet dosis på over 20 mg/kg (i.m.) MDMA bliver bindingen af [¹¹C]DASB reduceret, dvs. færre tilgængelige serotonintransportører i hjernen på grisen. Graden, hvormed [¹¹C]DASB bindingen blev reduceret, blev mere udtalt ved større doser af MDMA. Ved en samlet dosis på 42 mg/kg faldt [¹¹C]DASB med 32 % i mesencephalon og diencephalon samt med hele 53 % i telencephalon. En anden ting, som vi fandt, var, at [¹¹C]WAY-100635 bindingen ikke var påvirket af den MDMA, som grisen var blevet givet to uger forinden, altså 5HT_{1A}-receptors systemet blev ikke varigt ændret efter MDMA'en.



Den specifikke binding af [¹¹C]DASB i hjernen hos Göttingen minigris før (a) og igen to uger efter (b) endt behandling med i alt 40 mg/kg MDMA. Sporstoffet DASB binder til serotonintransportører.

Samarbejdspartnere

Paul Cumming, K. Benda, Mette Møller, Luciano Minuzzi, Steen Jakobsen, Bente Pakkenberg, Anette Stark, Jan B. Gramsbergen, Mette F. Andreasen og Aage K. Olsen.

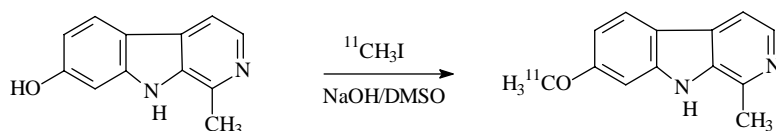
Publikation

Cumming C, Møller M, Minuzzi L, Jakobsen S, Jensen SB, Pakkenberg B, Stark A, Gramsbergen JB, Andreasen MF, Olsen AK. A PET study of effects of chronic 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "Ecstasy") on serotonin markers in Göttingen minipig brain. *Synapse* 2007, 61 (7), 478-487.

HARMIN – EN MULIG SAMMENHÆNG MELLEM RYGNING OG STOFMISBRUG

Svend Borup Jensen, radiokemiker, ph.d.

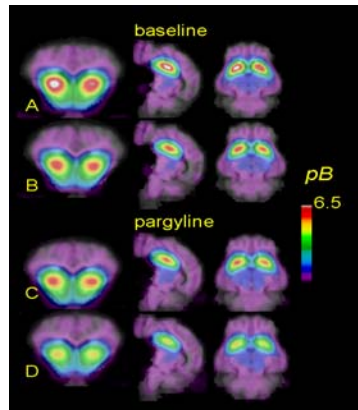
En undersøgelse af en mulig sammenhæng mellem rygning og stofmisbrug ligger lige til højrebent, hvis man ser på, hvad de to misbrug gør hver især. Mange misbrugsstoffer som f.eks. amfetamin (speed) eller kokain går ind og påvirker hjerne-signalstoffet dopamin på forskellig måde. Ens for alle er dog, at de øger mængden samt tidsintervallet, hvori der er forhøjet koncentration af dopamin i synapserne. Man kan basalt set forestille sig tre måder, hvorved at den frie dopaminmængde kan øges; ved at øge mængden af stimuli som nerven modtager, ved at påvirke/blokere den pumpe, der genoptager dopamin fra synapsen til nerven og sluttelig ved at reducere nedbrydningen af dopamin. Nedbrydningen sker for en stor del ved monoamino oxidase enzymer (MAO). Anden forskning har allerede vist, at rygere har nedsat MAO-enzym niveau til ca. 50 %. Vores hypotese går på, at rygere i højere grad bliver påvirket af for eksempel amfetamin end ikke-rygere idet, de ikke metaboliserer dopamin i samme grad. Vi ville testet, om MAO-enzym niveauet påvirkede det af amfetamin udløste dopamin i vores valgte forsøgsdyr, grisen. Først undersøgte vi MAO-enzym niveauet (baseline) v.h.a. sporstoffet [¹¹C]-harmine (se figuren), så undersøgte vi tilgængelige dopamin-receptorer (baseline) v.h.a. sporstoffet [¹¹C]-raclopride. Grisen fik så et skud amfetamin, som så udløser dopamin-frigivelse i synapsen. Man opnår en lavere binding af nr. 2 C¹¹-raclopride, der bliver givet efter amfetamin, grundet at [¹¹C]-raclopride skal konkurrere med den frigivne dopamin om bindingspladserne. Grisene fik 0,7 mg/kg d-amfetamin som fri base. Det er en lav dosis, men kunne alligevel øge mængden af dopamin i striatum en lille smule (14 %).



Radiosyntese af [¹¹C]harmine.

Efter de 3 skanninger kom grisen tilbage på gården. Vi indså, bl.a. pga. grisens relativt høje intelligens, at det kunne blive vanskeligt at få den til at blive kæderyger, så vi måtte finde en anden måde, hvorved vi kunne reducere grisens MAO-niveau. Pargyline er et stof, der irreversibelt binder til MAO, dvs at ved at give pargyline kunne vi "slukke" for MAO-enzymene. Vi besluttede at give en ordentlig dosis pargyline, så vi mere eller mindre slukkede for alle MAO-enzymene. Planen var så at skanne dyrene umiddelbar efter, at vi

havde slukket for MAO-enzymene og så igen efter ca. 14 dage, fordi man forventer at MAO-enzym-niveauet er oppe på 50 % efter 14 dage. Sidste skan-dag blev dog ikke til noget, pga. problemer med at skaffe skan-dage. Skanningsprotokollen for skan-dag 2 var en fuldstændig gentagelse af skan-dag 1. Vi brugte C^{11} -harmine for at undersøge, hvorvidt vi havde fået slukket for alle MAO-enzymene. Vi skannede med C^{11} -raclopride før og efter indgiftning af amfetamin og sammenlignede resultaterne med skan-dag 1, for at se om reduktionen af MAO-enzymene havde en effekt på den af amfetamin inducerede dopamin koncentration. Vi havde forventet, at den lille effekt af amfetamin vi så, før vi gav pargyline, var blevet større, men dette var slet ikke, hvad vi fandt. Den amfetaminprovokerede dopaminfrigivelse var nemlig slet ikke længere signifikant. Vi kan derfor ikke ud fra vores observationer konkludere, at rygere skulle have en højere risiko for at blive amfetamin misbrugere end ikke-rygere.



Bindingspotentialer (pB) af $[^{11}C]$ raclopride i hjernen hos minigris før (A og B) og efter (C og D) behandling med pargylin. A og C er før akut behandling med amfetamin, mens B og D er umiddelbart efter.

Samarbejdspartnere

Aage K. Olsen, Kasper Pedersen og Paul Cumming.

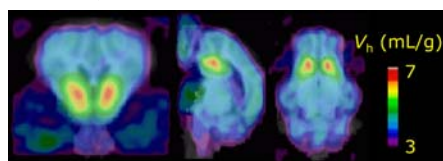
Publikation

Jensen SB, Olsen AK, Pedersen K, Cumming P: Effect of monoamine oxidase inhibition on amphetamine-evoked changes in dopamine receptor availability in living pig: A dual tracer PET study with $[^{11}C]$ harmine and $[^{11}C]$ raclopride. Synapse (2006), 59; 427-434.

5-MEO-DMT – FRA TUDSE TIL GRIS

Kasper Pedersen, stud.med., forskningsårsstuderende

I Sydamerika har indianere i rituelle sammenhænge brugt forskellige planter, der fremkalder hallucinationer. Et eksempel er snusen epéna, der i form af et pulver blæses ind i næsen. Det hallucinogene stof heri er 5-MeO-DMT, der tilhører gruppen af methylerede tryptaminer. Desuden findes 5-MeO-DMT i hudsekretet fra den nordamerikanske tudse *Bufo alvarius*, hvilket har skabt fænomenet "toad licking". Udover som naturlige ekstrakter anvendes stoffet også i ren form af eksperimenterende stofbrugere verden over. 5-MeO-DMT er således blevet beslaglagt i Danmark og har i USA for nyligt forvoldt en ung mands død. Taget peroralt har 5-MeO-DMT en meget lille effekt. Årsagen til dette er hurtig nedbrydning via enzymet monoaminoxidase (MAO). Ved samtidig at indtage MAO-hæmmere, forstærkes effekten af 5-MeO-DMT. Denne synergi er blevet kaldt ayahuasca-effekten efter en indiansk drik, hvori der sammen med planter indeholdende det methylerede tryptamin DMT også indgår planter rige på MAO-hæmmere. Hallucinogenens virkning antages at bero på aktivering af serotonin-receptorer, hvoraf den væsentligste subtype er 5HT₂-receptoren. Der er dog kun et begrænset kendskab til virkningsmekanismen for 5-MeO-DMT. Formålet med vores studie var derfor at beskrive denne, herunder stoffets bindingssteder. 5-MeO-DMT mærket med kulstof-11 blev injiceret i ni grise. Vi så, at optaget i hjernen var stort sammenlignet med andre væv, og at der var nogle markante regionale forskelle i fordelingen af stoffet i grisens hjerne. Størst koncentration af stoffet sås i det, der betegnes den basale forhjerne. Denne region omfatter bl.a. nucleus accumbens, der hos mennesket vides at spille en afgørende rolle for belønning og etableringen af afhængighed. For at undersøge bindingsstederne for 5-MeO-DMT gav vi blandt andet 5HT₂-serotonin-receptor-blokkeren ketanserin til en gruppe af tre grise. Overraskende fandt vi, at dette ikke mindskede bindingen. Dette indikerer, at 5-MeO-DMT mod forventning ikke binder til 5HT₂-receptorer. I overensstemmelse hermed svarer den observerede fordeling af 5-MeO-DMT ikke til den kendte lokalisering af 5HT₂-receptorer. Altså har vi påvist, at 5-MeO-DMT i grisehjernen overvejende bindes i den basale forhjerne til endnu uidentificerede receptorer. Vi er i øjeblikket i gang med at planlægge flere forsøg, der kan belyse dette nærmere.



Figur af beregnede billeder af fordelingsvolumina, V_t , for 5-[¹¹C]MeO-DMT.

Samarbejdspartnere

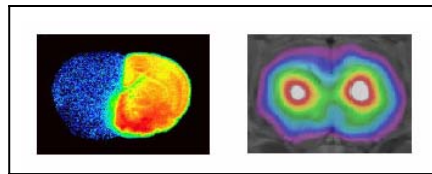
Svend B. Jensen, Steen Jacobsen, Paul Cumming og Aage K. Olsen.

ECSTASY OG DET DOPAMINERGE SYSTEM

Søren Østergaard, stud. med., forskningsårsstuderende

På PET-centret har man over en længere årrække lavet forsøg med det kendte designerdrug, "Ecstasy" (3,4-methylenedioxyamphetamine, MDMA). Der har været to overordnede mål med Ecstasy-forskningen. Dels har man ønsket at undersøge stoffets neurotoksiske effekt ved længerevarende brug (se indlæg af Svend Borup Jensen) og dels har man undersøgt effekten på hjernens transmitterforhold ved akut Ecstasy indtag. Mit forskningsårsprojekt følger sidstnævnte spor og er en naturlig forlængelse af Pedro Rosa Netos ph.d. studium. Ecstasy har en unik evne til at frigive både dopamin og serotonin i basalganglierne hos dyr og mennesker. Dette forhold gør stoffet ideelt til undersøgelse af potentielle interaktioner mellem netop disse neurotransmittere. Resultaterne vil give øget viden om transmitter-receptor interaktioner i den levende hjerne og på længere sigt bidrage til en mere fuldstændig forståelse af patofysiologien bag Parkinsons Sygdom.

Til undersøgelse af interaktionen mellem serotonin og dopamin benytter vi rotter med en unilateral (halvhjernet) læsion forårsaget af neurotoksinet 5,7-DHT (5,7-dihydroxytryptamin), der specifikt ødelægger de serotonerge celler i basalganglierne. Den unilaterale læsion tillader os at undersøge de dopaminerge receptorer under betingelser med og uden tilstedeværelse af serotonin i samme dyr. Vi har udviklet en metode til skanning af rotte-hjerner, der involverer 3 forskellige teknikker og 3 forskellige sporstoffer: microPET med sporstoffet [^{11}C]NMSP, ex vivo autoradiografi med [^3H]raclopride og endelig in vitro autoradiografi med [^{125}I]RTI. Denne kombinerede metode er ikke tidligere blevet anvendt, og vi vil derfor opnå en mere nuanceret viden om de dopaminerge receptorer.



Autoradiogrammet (t.v.) med [^{125}I]RTI-55 viser, at 5,7-DHT har læsioneret venstre hjernehalvdel i rotten. Men PET-billedet (t.h.) af samme rotte viser, at læsionen ikke har påvirket bindingen af [^{11}C] NMSP.

Samarbejdspartnere

Jan B. Gramsberg, Paul Cumming, Kasper Pedersen, Arne Møller, Aage K. Olsen og Svend B. Jensen.

LEVER-HJERNE FORSKNING VED PET-CENTRET 2005 OG 2006

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Cerebrale forstyrrelser ved leversygdom

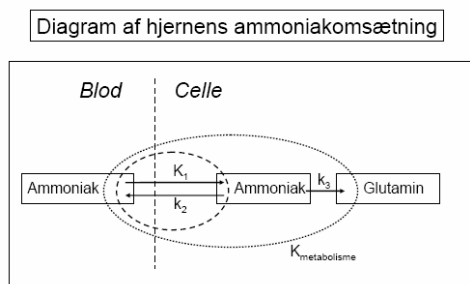
Hepatisk encefalopati (HE) er en toksisk hjernepåvirkning, som ses ved såvel akut som kronisk leversygdom. Symptomerne på HE strækker sig fra lette personlighedsændringer til abnormt øget muskeltonus og tremor, stupor, bevidstløshed og i værste fald død. Koncentrationen af ammoniak i blodet er forhøjet hos leverpatienter med HE, og da ammoniak er giftigt for hjerneceller, er ammoniak-påvirkning af hjernens stofskifte mistænkt for at spille en væsentlig rolle ved udviklingen af HE. Vi savner dog i dag viden om den præcise virkningsmekanisme for at kunne målrette behandlingen af disse patienter. Dette er et af de centrale fokusområder for samarbejdet mellem Medicinsk afd. V og PET centret, og sker i tæt samarbejde med professor Arne Schousboes gruppe ved Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Københavns Universitet. Perspektivet er at identificere den eller de faktorer, der medfører funktionelle symptomer fra centralnervesystemet med henblik på bedre og mere målrettet behandling af de svigtende leverfunktioner, som ligger til grund for tilstanden.

OPTAGELSE AF ^{13}N -AMMONIAK I HJERNEN MÅLT MED PET HOS PATIENTER MED KRONISK LEVERSYGDOM OG AKUT HEPATISK ENCEFALOPATI

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Baggrund

In vitro studier af dyrkede hjerneceller fra dyr har vist, at ammoniak påvirker intracellulære stofskifte og neurotransmissionen. *In vivo* PET-studier med ^{13}N -ammoniak inkluderer kun patienter med cirrose og minimal HE. Vi ønskede at undersøge hjernens ammoniak-optagelse hos patienter med forskellige grader af HE.

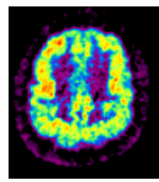


Metoder

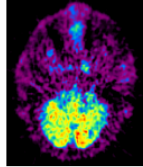
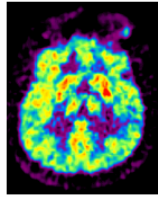
Vi inkluderede 8 patienter med cirrose og akut HE (grad I-IV), 7 patienter med cirrose uden kliniske tegn på HE og 5 raske kontrolpersoner. Alle personer fik foretaget ^{15}O -H₂O og ^{13}N -NH₃ PET (begge dynamiske) med samtidig arteriel blodprøvetagning. ^{13}N -radioaktiviteten i blodet blev inddelt i ^{13}N -NH₃, ^{13}N -glutamin, ^{13}N -urea og en lille fraktion ^{13}N -mærkede sure aminosyrer. Ammoniak kinetik blev bestemt i tre regioner; cerebralt cortex, basalganglier og cerebellum ved at non-linear fit af en kinetik model for hjernemetabolismen til data med hensyntagen til metabolitfraktioner i blod og flow.

Resultater

Vi fandt ikke nogen signifikant forskel i gennemsnitlig permeabiliteten af blod-hjerne-barrieren for de tre regioner på tværs af patientgrupperne. Hjernens net metaboliske optagelse af ammoniak var signifikant korreleret til koncentrationen af ammoniak i blod. Patienter med HE havde lavere total clearance af blod-ammoniak end de andre to grupper, der var indbyrdes sammenlignelige.



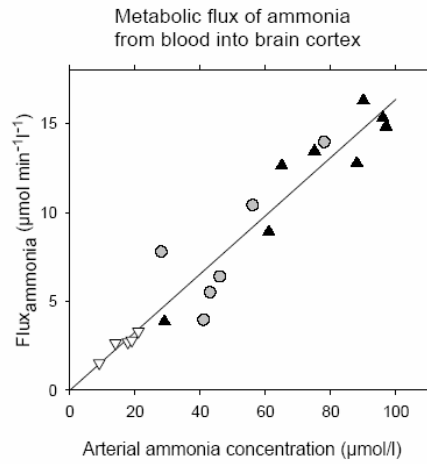
¹³N-ammoniak PET af hjernen hos en patient med toksisk hjernepåvirkning ved alvorlig leversygdom

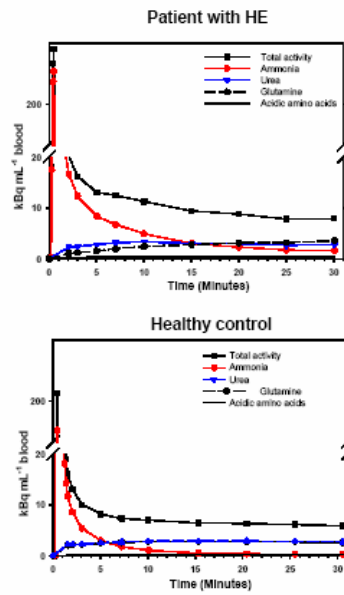


Keiding et al.
Hepatology 2006; 43: 42-50.

Konklusion

Vores arbejde har slået fast, at hjernens optagelse af ammoniak under en HE-episode er relateret til øget blod ammoniak og ikke til forandringer i blod-hjerne-barrierens permeabilitet som hidtil antaget.





Publikationer:

- Keiding S, Sørensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain Metabolism of ¹⁵N-Ammonia During Acute Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis Measured by PET. *Hepatology* 2006; 43: 42-50.
- Sørensen M, Keiding S. Reply to letter-to-the Editor by Lockwood A, Wack D. The brain permeability-surface product for ammonia. *Hepatology* 2006; 44:1053-1054.
- Sørensen M, Keiding S. Ammonia metabolism in cirrhosis. In *Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism* (eds. Häussinger D, Kircheis G, Schliess F), Springer 2006: pp. 406-419.
- Keiding S, Sørensen M. New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional ¹⁵N-ammonia PET. *Metabolic Brain Disease* 2007, in press.

PERIFER BENZODIAZEPIN-RECEPTOR INTENSITET I HJERNEN HOS LEVER-PATIENTER MED HEPATISK ENCEFALOPATI, MÅLT MED ¹¹C-PK11195 PET

Peter Iversen, læge, ph.d.-studerende

Baggrund

Som led i Afdeling V og PET-centrets studier af biokemiske forandringer i hjernen ved hepatisk encefalopati (HE), har vi undersøgt en ofte fremsat hypotese, at patienter med HE har øget intensitet af perifer benzodiazepin receptorer (PBR) i hjernen. Baggrunden for denne hypotese er, at flere dyrestudier tyder på, at ammoniak stimulerer PBR aktivitet i hjernen, og at der er fundet øget antal PBR i hjernevæv fra patienter, som er døde under en HE-episode. I hjernen er PBR hovedsagelig lokaliserede til astrocytternes ydre mitochondriemembran, hvor de er ansvarlige for transport af kolesterol ind i mitochondrier. Kolesterol indgår i syntesen af neurosteroider, som har potent positiv effekt på neuronernes GABA-receptorer. Øget GABA neurotransmission kan forklare nogle af symptomerne ved HE, så hypotesen hænger godt sammen.

Formål

Vi tester hypotesen at der ved akut HE hos patienter med cirrose er øget aktivitet af perifere benzodiazepin-receptorer (PBR) i hjernen.

Metode

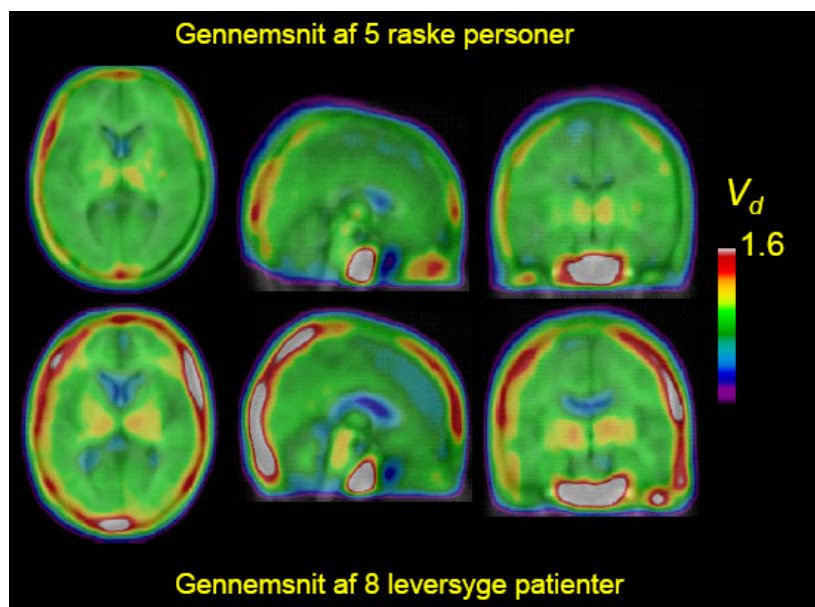
Stoffet PK11195 (en isoquinolin carboximid) bindes specifikt og med høj affinitet til PBR, og vi har derfor udført dynamisk ¹¹C-PK11195-skanning af hjernen af grupper af patienter med cirrose og HE og raske kontrolpersoner.

Resultater

Studiet viste ikke en øget binding af ¹¹C-PK11195 hos cirrosepatienterne med eller uden HE sammenlignet med raske kontrolpersoner (se figuren næste side).

Konklusion

Dette studie er det første studie af levende mennesker med klinisk manifest HE, og resultaterne understøtter ikke hypotesen om øget intensitet af PBR som forklaring på symptomerne ved HE. Med vore forsøg er denne hypotese således endeligt afkræftet.



Samarbejdspartnere

Hansen DAa, Bender D, Rodell A, Munk OL, Cumming P og Keiding S.

Publikation

Iversen P, Hansen DAa, Bender D, Rodell A, Munk OL, Cumming P, Keiding S. Peripheral Benzodiazepine Receptors in the Brain of Patients with Cirrhosis and Manifest Hepatic Encephalopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 810-816.

PERIFER BENZODIAZEPIN-RECEPTORER I HJERNEN HOS GRISE UNDER-SØGT MED ^3H -PK11195 AUTORADIOGRAFI OG DYNAMISK ^{11}C -PK11195 PET

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Formål og metode

Vi ønskede at fastlægge fordeling af binding af PK11195 (ligand for perifer benzodiazepin receptorer) i rask hjerne ved at sammenholde *in vivo* PET-fund med *in vitro* autoradiografi fund i griseforsøg.

Metode og resultater

Kvantitativ ^3H -PK11195 autoradiografi af udtagne hjerner viste mætningskinetik med lavest specifik binding i cerebellum og højest i nucleus caudatus og talamus hos unge landrace-grise. Affiniteten var 2-6 nM, hvilket forudsiger høj specifik binding ved PET-undersøgelser af den levende hjerne. Imidlertid viste PET-undersøgelser næsten ensartet fordeling i hele hjernen hos unge landrace grise, mens der hos ældre mini-grise fandtes heterogen fordeling - som ved *in vitro* undersøgelserne af landrace-dyrene.

Konklusion

Resultaterne rejser spørgsmålet om der hos de unge levende landrace grise findes faktorer, som hæmmer specifik binding af PK11195 i hjernen.

Samarbejdspartnere

Cumming P, Pedersen MD, Minuzzi L, Mezzomo K, Danielsen EH, Iversen P, Hansen DAa, Munk OL og Finsen B.

Publikation

Cumming P, Pedersen MD, Minuzzi L, Mezzomo K, Danielsen EH, Iversen P, Hansen DAa, Keiding S, Munk OL, Finsen B. Distribution of PK11195 binding sites in porcine brain studied by autoradiography *in vitro* and by positron emission tomography. *Synapse* 2006; 59: 418-426.

HÆMMER FORHØJET AMMONIAK HJERNENS ENERGISTOFKIFTE?

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Baggrund

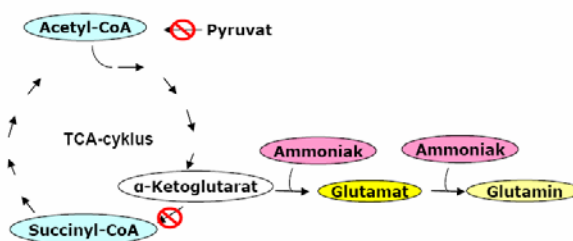
Hepatisk encefalopati (HE) er en tilstand, hvor nedsat leverfunktion medfører symptomer fra CNS. Der er ikke identificeret en specifik årsag hertil, men nedsat fjernelse af ammoniak i leveren har mange år været mistænkt. I hjernen omsættes ammoniak hovedsageligt i astrocytterne (støtteceller), hvor det under normale omstændigheder afgiftes ved omdannelse til glutamin (se figuren). I dette projekt tester vi hypotesen, at forhøjet ammoniak fører til hæmning af nøglezymer i den såkaldte tricarboxylsyrecyklus (TCA-cyklus) (se figuren), hvorved energistofskiftet i hjernen forstyrres. Projektet er del af en længere forsøgsrække, der spænder fra forsøg i dyrkede nerveceller fra mus over vævs- og PET-analyser af rotter med eksperimentel cirrose til PET-undersøgelser af patienter med og uden HE.

Metoder og resultater

I dyrkede nerveceller (neuroner) og støtteceller (astrocytter) fra mus har vi undersøgt den specifikke omsætning af forgrenede aminosyrer og glukose ved massespektroskopi under forskellige ammoniak-koncentrationer.

Konklusion

Vore resultater viser, at kulstofskellet fra den forgrenede aminosyre isoleucin indgår i TCA-cyklus og afgiftningen af ammoniak. Resultaterne støtter imidlertid ikke hypotesen om signifikant hæmnet TCA-cyklus i hjerneceller ved eksperimentelt forhøjede ammoniak-koncentrationer, hverken i neuroner eller astrocytter.



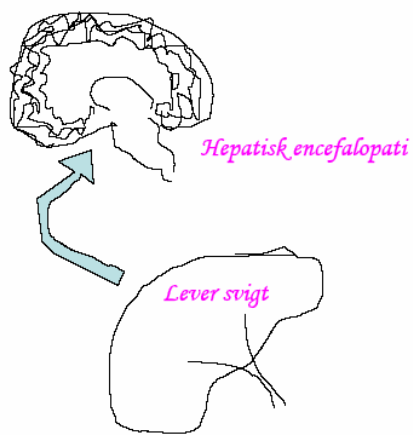
Energikriseteorien: Ammoniak hæmmer enzymer (markeret med rødt) i TCA-cyklus.

Samarbejdspartnere

Peter Iversen, Michael Sørensen, Peter Ott, Hendrik Vilstrup, Albert Gjedde, Maja L. Johansen, Lasse K. Bak, Helle S. Waagepetersen og Arne Schousboe.

Publikationer:

- Johansen ML, Bak LK, Schousboe A, Iversen P, Sørensen M, Keiding S, Vilstrup H, Gjedde A, Ott P, Waagepetersen HS. The metabolic role of isoleucine in detoxification of ammonia in cultured mouse neurons and astrocytes. *Neurochem Int* 2007; doi: 10.1016/j.neuroint.2007-01.009.
- Schousboe A, Waagepetersen HS, Bak LK, Johansen ML, Keiding S, Vilstrup H, Iversen P, Sørensen M. Når skrumpelever får hjernen til at slå fra. *Lægemiddelforskning* 2006, Danmarks Farmaceutiske Universitet.



LEVERFORSKNING PÅ PET-CENTRET 2005 OG 2006

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Lever-PET forskning er et fælles interesseområde for Medicinsk Afdeling V og PET-Centret ved Århus Universitetshospital, Århus Sygehus.

Leveren spiller en helt central rolle i organismens stofskifte. Stoffer, som absorberes fra tarmene føres via portåren til leveren, hvilket giver leveren en helt central filterfunktion med mulighed for at regulere hvilke stoffer, der når det systemiske kredsløb. Desuden har leveren vigtige funktioner vedrørende regulation af blodets indhold af forskellige næringsstoffer og en lang række hormoner samt dannelse af koagulationsfaktorer, der er af betydning for blodets evne til at koagulere. Leveren sikrer for eksempel, at blodets indhold af sukker (glukose) holdes inden for et ret snævert interval såvel efter fødeindtagelse som under faste. Dette er af vital betydning for hjernens funktion, idet hjernen primært forbrænder sukker. Via de små galdegange udskilles bl.a. galdesalte, som har betydning for absorption af fedtopløselige næringsstoffer i tyndtarmen. Disse funktioner påvirkes alle ved sygdom i leveren.

Visionen for lever-PET-programmet ved Århus Universitetshospital er udvikling og klinisk implementering af PET metoder, som kan bidrage til forståelsen af leverens normale stofskifte samt ændringer heraf ved leversygdom. Dette gøres med henblik på at forbedre diagnostik og behandling af patienter med leversygdom.

En af grundstenene i lever-PET-programmet er anvendelsen af fysiologisk og patofysiologisk baserede modeller og metoder til opstilling af forsøgsdesign og dataanalyse. Vor filosofi er, at kun metoder som er solidt forankrede i leverens faktiske fysiologi og patofysiologi kan bidrage med væsentlig ny indsigt og være til virkelig gavn for leversyge patienter. Ved dynamiske PET-undersøgelser visualiseres og kvantiteres sporstoffets fordeling i leveren over tid ved ekstern skanning. Ved at sammenholde dette med tidsforløbet af sporstoffets koncentration i det tilførende blod, kan man beregne kvantitative mål for sporstoffets omsætning (metabolisme). Ved lever-PET tager vi derfor hensyn til leverens dobbelte blod- og sporstofftilførsel via v. portae og a. hepatica og leverens særlige mikrocirkulation gennem porøse kapillærer, sinusoiderne. PET er endvidere interessant som en ekstern registreringsmetode (skanning), idet dette giver mulighed for at vurdere regionale forskelle i metabolisme i modsætning til metoder med blodprøver fra til- og fraførende blod, der estimerer leverens samlede stofskifte-balance. Regionale mål for levermetabolisme vil forhåbentlig forbedre vor indsigt i den raske levers mange funktioner i den intakte organisme og normale fysiologiske variationer heri samt f. eks. medvirke til en forbedret vurdering af behandlingsmuligheder for patienter med leverkræft.

Nye fysiologisk baserede modeller udvikles i stadig interaktion mellem eksperimentelle PET- og PET/CT-studier i rotter, grise, raske forsøgspersoner og leversyge patienter (www.liver.dk).

Lever-PET forskningen ved Århus Universitetshospital kan inddeles i 7 hovedområder:

1) Ikke-invasiv bestemmelse af leverens tilførsel af sporstof

Leveren modtager blod dels via en pulsåre (arteria hepatica; ca. 25 %) og dels via portåren (vena portae; ca. 75 %). Sidstnævnte, der er utilgængelig for blodprøvetagning hos mennesker, tilfører leveren blod fra tarmkredsløbet, og dette input kan i nogle få tilfælde ignoreres, hvis man blot vil beregne den net-metaboliske optagelse af stoffer som fx sukker-analogen FDG under steady-state forhold. Hvis man derimod ønsker at beregne den fulde kinetik for sporstoffer ud fra dynamisk PET optagelser, er det dog nødvendigt at kende koncentrationen af tilført tracer (sporstof) fra såvel arterien som portåren samt flow-fordelingen mellem de to kar. Vi arbejder derfor på at udvikle en PET/CT-metode, der kan bidrage med disse data uden blodprøver.

2) Arterial-buffer respons

Forholdet mellem blodforsyningen fra leverens arterie og v. portae er ikke konstant. Nedsat flow i v. portae medfører stigning i tilførsel af arterielt blod. Vi arbejder med at afdække de bagvedliggende mekanismer, der regulerer dette, idet dette har betydning for leverens funktioner.

3) Leverens mikrocirkulation

Når PET-sporstoffet føres med blodet gennem levervævet, opstår der regionale koncentrationsforskelle i leverens mindste blodkar, der udveksler stoffer med levercellerne, ligesom hastigheden for passagen gennem levervævet varierer regionalt. Vi arbejder med udvikling af modeller til dataanalyse, der tager hensyn til disse variationer under normale og patofysiologiske forhold.

4) Regional metabolisme

Ved PET-undersøgelser efter injektion af radioaktivt mærkede stoffer, kan vi måle omsætningen af sporstoffet specifikt i leveren. Dette giver indblik i eventuelle regionale forskelle i leverens metabolisme, og vi arbejder på at udvikle metoder, der kan finde klinisk anvendelse fx ved vurdering af, om en patient med leverkræft kan tåle at få bortopereret den nødvendige del af leveren.

5) PETs rolle i behandling af patienter med kræft i leveren

PET anvendes ved vurdering af behandlingsmuligheder og monitorering af levermetastaser fra kræft i tyktarmen og endetarmen, hvilket vi følger systematisk via opgørelser for at afklare den kliniske værdi af

PET i denne sammenhæng. PET-centret i Århus publicerede for snart 10 år siden en dynamisk PET-metode til detektion af kræft udgående fra galdevejene (cholangiocarcinom), og denne metode er nu valideret overfor histologi af udtagne lever i forbindelse med levertransplantation. Kræft udviklet fra levercellerne (hepatocellulært carcinom) udgør et særligt forskningsområde, idet denne sygdom er særdeles vanskelig at visualisere med såvel CT-, ultralyds- og PET-skanning pga. stor lighed i både struktur og metabolisme med det omgivende væv.

6) Specifikke transportmolekyler involveret i galdeudskillelse

Leverens evne til at syntetisere og udskille galde/galdesalte hører til nogle af organets essentielle funktioner. Sygdomme, som rammer og ødelægger galdegangene (fx primær biliær cirrose eller primær skleroserende kolangitis), fører med tiden til sekundær destruktion af levervævet og skrumpelever (cirrose). Udover ødelæggelse af levervævet er der også øget risiko for leverkræft og malabsorption af bl.a. fedtopløselige vitaminer. Der findes i dag ikke en pålidelig metode til præcis og specifik måling af leverens evne til at syntetisere og udskille galde. Der er forsøgt SPECT- og MR-studier med indgift af kontraststoffer, men metodene har ikke været overbevisende. Vi ønsker at udnytte vor radiokemiske ekspertise inden for udvikling af nye PET-sporstoffer og vor veletablerede dyremodeller til at udvikle en PET/CT-metode til måling af intensitet og funktion af specifikke transportmolekyler, som er påvirkede eller direkte involverede i sygdomsudvikling.

Lever-PET gruppens aktiviteter i 2005 og 2006	
Senior forsker	Adjungeret lektor, overlæge, dr. med. Susanne Keiding
Yngre forskere	PhD-stud, læge Simon Buus PhD-stud, læge Michael Sørensen PhD-stud, læge Peter Iversen Cand scient med Michael Winterdahl
Udenlandske gæsteforskere	Prof. Ludvik Bass, Australien Stud. biotech. Sara Bettio, Italien Prof. Carlo Merkel, Italien
Sekretær	Jette Kristensen Tine Astrup
Større fondsbevillinger	Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd (2003-2006): "Kvantificering af intestinale organers metabolisme og farmakologi med PET" National Institute of Health (2006-2011): "Pathophysiological Interpretations of Dynamic PET/CT of Molecular Liver Biology" Forskningsrådet for sundhed og sygdom (2006-2009): "Den raske og syge levers regionale perfusion og metaboliske kapacitet målt non-invasivt med dynamisk PET/CT"
Ph.d.-afhandlinger	Simon Buus. Regional salivary gland function after radiotherapy of head and neck cancer measured by dynamic ¹¹ C-methionine PET. Århus Universitet 2006 Martin Hutchings. FDG-PET and FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma. Københavns Universitet 2006.
Peer-reviewed publikationer	10 + 1 <i>in press</i>
Bogkapitler	1 + 3 <i>in press</i>
Reviews, korrespondancer	5 og 10 + abstracts ved internationale videnskabelige møder
Møder og symposier med aktiv deltagelse	DASL (Dansk selskab for hepatologi) 2005, 2006 EASL (European Ass. for the Study of the Liver) 2005 AASLD (Am. Ass. for Study of Liver Diseases) 2005, 2006 12th ISHE (Int. Society on Hepatic Encephalopathy) 2005 Brain Storm, Århus Universitetshospital 2006 4 th Int. Hannover Conf. on Hepatic Encephalopathy 2006 Gordon Res. Conf. Brain Energy Met. & Blood Flow 2006
Ophold ved andre universiteter	University of Queensland, oktober 2005 Padua University, januar 2006
Journal Club	Lever-hæmodynamik og metabolisme
Kliniske PET/CT-skanninger (2006), hepato-gastroenterologi	236

LEVERENS DOBBELTE SPORSTOF-TILFØRSEL BESTEMT IKKE-INVASIVT MED DYNAMISK ¹⁵O-KULILTE-PET/CT HOS GRISE

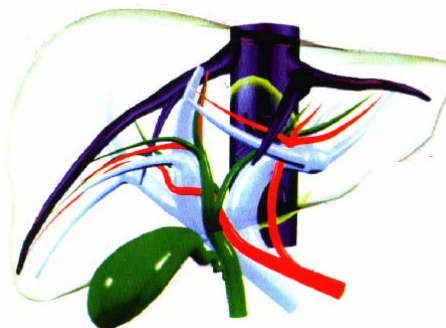
Michael Winterdahl, cand.scient.med., ph.d.-studerende

Baggrund

Grundige PET-studier af leverens optagelse og omsætning af specifikke sporstoffer afhænger af korrekt bestemmelse af tilført koncentration af sporstof til en given tid. Da leveren forsynes dels af en pulsåre (a. hepatica) og af portåren (v. portae), der er utilgængelig for blodprøvetagning hos mennesker, er det nødvendigt med en model til non-invasiv bestemmelse af dette input.

Metode

Projektet gør brug af dynamisk CT-skanning og dynamisk PET-skanning med inhalation af radioaktiv mærket kulilte i en veletableret grisemodel. Invasivt bestemt og non-invasivt bestemt input sammenlignes med henblik på at udvikle og validere en pålidelig og reproducerbar metode til non-invasiv bestemmelse af input-funktionen hos mennesker.



Samarbejdspartnere

Michael Sørensen, Frank V. Mortensen, Aage K. Olsen, Søren B. Hansen, Susanne Keiding og Ole L. Munk.

ARTERIA HEPATICA – BUFFER RESPONS: NYE RESULTATER FRA FORSØG MED BEDØVEDE GRISE

Sara Bettio, bioteknologistuderende, Padua Universitet, Italien

Baggrund

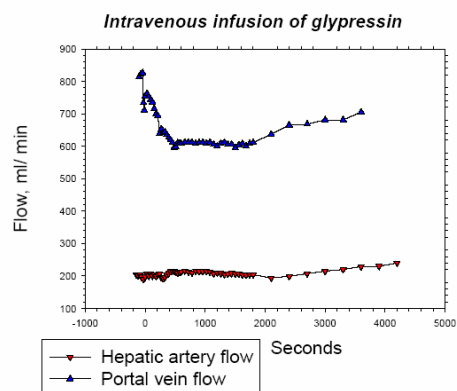
Hepatisk arterie buffer-respons - et begreb introduceret af Wayne Lauth - betyder, at en ændring af gennemblødningen i portåren (v. portae) udløser en ændring af gennemblødningen i leverens pulsåre (a. hepatica) i modsat retning. Betydningen af dette for vævsperfusion og leverfunktion er ikke afklaret ej heller ved man, hvad der er de udløsende faktorer for dette fænomen.

Metode

Vi har undersøgt dette fænomen i bedøvede grise, hvor blodgennemstrømningen i a. hepatica og v. portae nemt kan måles med operativt placerede ultralyds transit-time flowmetre. Som eksperimentel procedure brugte vi partiel ligatur omkring v. portae eller intravenøs infusion af vasopressin, som anvendes klinisk i behandling af patienter med akut varice-blødning.

Resultater

Figuren illustrerer nogle af resultaterne. Forsøgene er gennemført og artikel er under udarbejdelse.



Samarbejdspartnere

Susanne Keiding, Carlo Merkel, Ole L. Munk, Michael Sørensen og Klaus Roelsgaard.

LEVERENS MIKROSKOPISKE BLODFORSYNING UNDERSØGT MED $^{13}\text{NH}_3$ -PET I GRISELEVEREN

Ole Lajord Munk, hospitalsfysiker, ph.d.

Baggrund

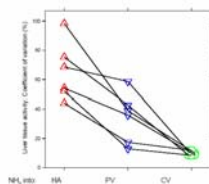
Leveren kapillærnetværk forsynes af en leverarterie og en portåre, og drænes gennem levervenen og videre ud i den store hulvene. Projektets formål er at eftervise, at venøst blod fra portåren fordeles mere ensartet i leveren end arterielt blod. Herunder undersøges, om dele af de små arterielle forgreninger forbigår den første del af kapillærnetværket og dermed kun forsyner den resterende del af leveren med arterielt blod.

Metode

Vi undersøger betydningen af den mikroskopiske blodforsyning på leverens ammoniak-omsætning, som er karakteriseret ved høj optagelse, samt en omsætning til urinstof og glutamin der foregår separat i hhv først og sidst i lever-kapillærene. Seks grise PET-skannes hver tre gange i 22 minutter efter injektion af $^{13}\text{NH}_3$ i henholdsvis leverarterien, portåren og hulvenen. For alle tre skanninger kvantificeres variationen af $^{13}\text{NH}_3$ -metabolismen over leveren 10 minutter efter skanningens start. Desuden beregnes leverens omsætning af ammoniak til urinstof og glutamin.

Resultat

Målingerne viste, at variationen af $^{13}\text{NH}_3$ -metabolismen var størst efter injektion i leverarterien, dernæst portåren og mindst efter injektion i hulvenen. Vi kunne dermed vise effekten af leverens specielle mikroskopiske blodforsyning ved hjælp af PET. Vi fandt derimod ingen signifikant forskel på omsætningshastigheden af ammoniak til urinstof og glutamin efter de tre injektioner. Den mikroskopiske blodforsyning har derfor ikke større betydning for leverens ammoniakomsætningen.



Publikation

Keiding S, Munk OL, Vilstrup H, Nielsen DT, Roelsgaard K, Bass L. Hepatic microcirculation assessed by positron emission tomography of first-pass ammonia metabolism in porcine liver. *Liver Int.* 2005;25:171-176.

DYNAMISK PET MED ^{18}F FDGAL TIL MÅLING AF GRISELEVERENS REGIONALE FUNKTION

Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende

Baggrund

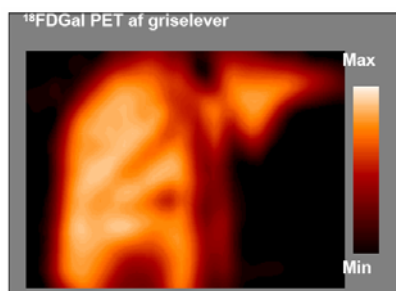
Måling af leverens omsætning af sukkerstoffet galaktose bruges klinisk til vurdering af leverens funktion hos leversyge patienter. Det er vist, at mål for leverens omsætning af sukkerstoffet galaktose (GEC) har prognostisk betydning for bl.a. patienter, der har taget en overdosis af paracetamol (Panodil). Vi arbejder på at videreudvikle denne metode til PET/CT, således at leverens *regionale* funktion kan måles.

Metoder

Hos 8 grise i generel anæstesi anlægges transit-time-flowmetre omkring a. hepatica og v. portae til måling af flow. Efter injektion af radioaktivt mærket deoxy-galaktose, ^{18}F FDGal, foretages dynamisk PET af grisens lever i 90 minutter med blodprøver fra v. portae og arterie. Hos 6 af grisene gives en samtidig konstant intravenøs infusion af ikke-radioaktivt galaktose til varierende mætning af galaktokinase-enzymet. Ved analyse af data bestemmes den metaboliske clearance af ^{18}F FDGal i leveren, der benyttes til at udregne regionale GEC-mål. Dette mål udregnes dels med flow-vægtet dual input funktion dels med arterielt input. Hypotesen er, at man vha. dynamisk ^{18}F FDGal PET og arterielt input alene kan beregne den metaboliske omsætnings hastighed i specifikke leverregioner.

Status

Alle griseforsøg er gennemført og artikel er indsendt.



Samarbejdspartnere

Frank V. Mortensen, Dirk Bender, Aage K. Olsen, Ole L. Munk, Ludvik Bass og Susanne Keiding.

FULD KINETIK FOR ^{18}FDG AL OMSÆTNING I GRISELEVER

Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende

Baggrund

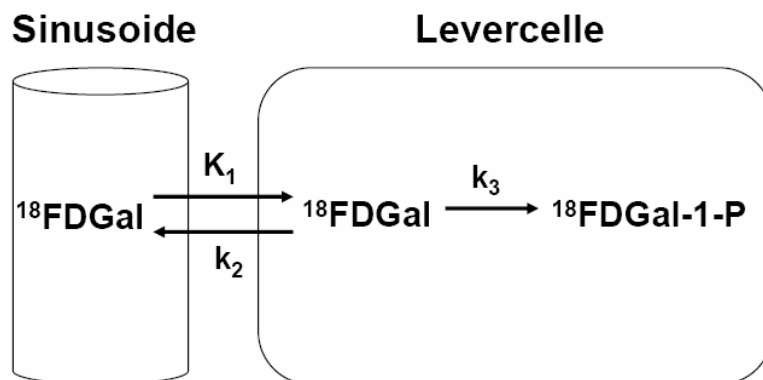
Lever-PET gruppen ved Århus Sygehus har en veletableret metode til vurdering af stoffers specifikke kinetiske egenskaber i griseleveren og deler en særlig interesse for galaktose-omsætningen med Medicinsk Afdeling V.

Metode

Ved kombineret dynamisk ^{18}FDG al og dynamisk ^{11}CO -PET kan vi kvantificere specifikke kinetiske parametre, såsom regionalt flow (F), K_1 , ekstraktionsfraktion (K_1/F) og det såkaldte PS-produkt for ^{18}FDG al i griseleveren ud fra nedenstående kinetiske model for leverens omsætning af ^{18}FDG al. I nogle grise udføres konstant intravenøs infusion af ikke-radioaktivt galaktose, hvorved vi kan bestemme Michaelis-Menten kinetik under såvel 1. ordens kinetik som 0. ordens kinetik.

Status

Vi har udført alle planlagte forsøg og er tæt på indsendelse af artikel.



Samarbejdspartnere

Frank V. Mortensen, Dirk Bender, Aage K. Olsen, Ole L. Munk, Ludvik Bass og Susanne Keiding.

PROTEIN-SYNTESE I HUMAN LEVER, MÅLT MED DYNAMISK ^{11}C -METHIONIN PET OG VALIDERET I ROTTE- OG GRISESTUDIER

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Baggrund

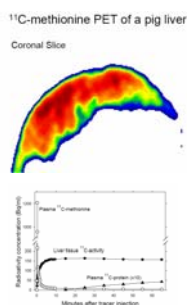
Protein-syntese er en vigtig leverfunktion, som kan være nedsat ved leversygdomme, som fx reflekteret i nedsat plasma albumin. Kvantificering af denne leverfunktion er vanskelig pga. mangel på ikke-invasive metoder. PET-skanning af leveren med forskellige ^{11}C -mærkede aminosyrer er foreslået til at måle proteinsyntese, men metodologien er endnu ikke valideret. Vi undersøgte, om dynamisk ^{11}C -methionin PET kan give et fornuftigt ikke-invasivt mål for leverprotein-syntese hos mennesker.

Metode og resultater

Forsøg med måling af fraktionen af ^{11}C -protein i levervæv hos rotter efter injektion af ^{11}C -methionin viste, at fraktionen steg hurtigt i løbet af de første minutter og nærmede sig 100 % efter 20 minutter. Griseforsøg med dynamisk ^{11}C -methionin PET viste kinetiske forhold, som var forenelige med initial irreversibel metabolisme, fulgt efter ca. 15 minutter af ekskretion af ^{11}C -protein. Figuren illustrerer tidsforløbet af disse radioaktivitets-koncentrationer, og det ses, at efter ca. 15 minutter, steg blodindholdet af ^{11}C -protein lineært. Inkorporation ^{11}C -methionin fra blod til levervæv ^{11}C -protein var ca. 20 gange højere end i muskler. Endelig har vi udført de første af en serie forsøg hos raske forsøgspersoner med dynamisk ^{11}C -methionin PET-skanning af leveren og finder værdier for inkorporationen, som er ca. 2 gange højere end i grise.

Konklusion

Dynamisk ^{11}C -methionin PET synes lovende til ikke-invasiv måling af leverprotein-syntese hos mennesker, og vi vil fortsætte med undersøgelser af patienter med leversygdom.



ÆNDRET KLINISK STRATEGI FOR PATIENTER MED KOLOREKTALE LEVERMETASTASER SOM FØLGE AF ¹⁸FDG PET

Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende

Baggrund

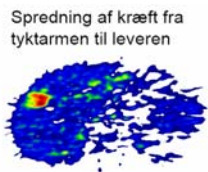
I 2003 var der i Danmark 3.579 nye tilfælde af kræft i tyktarm eller endetarm. Omtrent 50 % af disse patienter har eller vil udvikle levermetastaser. Korrekt klinisk håndtering af denne patientgruppe er derfor essentiel for deres individuelle prognose.

Metode og resultater

I en opgørelse over 54 patienter, hvor der planlagdes lokalbehandling af kolorektale levermetastaser baseret på vanlige kliniske kriterier, fandt vi, at supplerende ¹⁸FDG PET ændrede den kliniske strategi hos 19 %. Hos disse patienter resulterede ændringen i udvidet kirurgi (30 %), præ-operativ kemobehandling (10 %) eller aflysning af behandling pga. dissemineret sygdom (30 %). Hos de sidste 3 patienter blev negativ PET-skanning verificeret af uafhængige metoder, hvilket resulterede i korrekt aflysning af behandling.

Konklusion

Ud fra denne opgørelse konkluderede vi, at ¹⁸FDG PET-skanning forbedrer den kliniske stillingtagen for patienter med kolorektale levermetastaser. Artikel er indsendt til tidsskrift.



Samarbejdspartnere

Frank V. Mortensen, Morten Høyer, Hendrik Vilstrup, Susanne Keiding og Levertumorgruppen ved Århus Universitetshospital.

Publikation

Michael Sørensen, Frank V Mortensen, Morten Høyer, Hendrik Vilstrup, Susanne Keiding and The Liver Tumour Board at Aarhus University Hospital. FDG-PET improves clinical management of patients with colorectal liver metastases allocated by CT for local treatment: A consecutive prospective study. Scand J Surgery, in press

DYNAMISK FDG-PET ER NYTTIG TIL DETEKTION AF SMÅ KNUDER AF GALDEVEJSKRÆFT HOS PATIENTER MED LEVERSYGDOMMEN PSC

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Baggrund

5-15 % af patienter med leversygdommen primær skleroserende kolangitis (PSC) udvikler kræft i de små galdeveje (kolangiokarcinom; CC) med en dårlig overlevelse på 5-6 måneder. Hvis CC imidlertid er lille og findes "tilfældigt" under levertransplantation eller i den udtagne lever, er der rapporteret 5 års overlevelse i op til 35 %. En ikke-invasiv metode til at detektere CC tidligt nok til at tillade intenderet kurativ operation ville derfor sandsynligvis gavne denne patientgruppe. Uheldigvis har både CT og ultralyds-skanninger dårlig sensitivitet for detektion af CC hos patienter med PSC, mens FDG-PET er rapporteret at differentiere godt mellem CC og ikke-malignt væv.

Formål

Vi sammenlignede præ-transplant FDG-PET med histologi af den udtagne lever efter levertransplantation hos patienter med i et svensk-dansk samarbejde. Studiets design var blindet.

Metode

24 konsekutive patienter med PSC, som ventede på levertransplantation og var uden tegn på malignitet ved CT, MR eller ultralyd, blev inkluderet i undersøgelsen. PET-centret havde ikke kendskab til kliniske fund, og kirurger og patologer havde ikke kendskab til PET-resultaterne.

Resultater

3 patienter havde CC og PET identificerede disse korrekt. PET var negativ hos én patient med veldifferentieret dysplasi i galdevejene. Hos 20 patienter uden malignitet var PET falsk positiv hos én patient med epiteloïd celle granulom i leveren.

Konklusion

Dynamisk FDG-PET synes bedre end konventionel billeddiagnostik for både identifikation og eksklusion af CC hos patienter med avanceret PSC. FDG-PET vil således formentlig være nyttig som screeningsmetode for CC ved vurdering af patienter med PSC med henblik på transplantation.

Publikation

Prytz H, Keiding S, Björnsson E, Broomé U, Almer S, Castedal M, Munk OL and The Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK). Dynamic FDG PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006; 44: 1572-1580.

ET MULTIDISCIPLINÆRT TEAM TIL BEHANDLING AF LEVERTUMORER: LEVERTUMORDATABASE

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Levertumorgruppen ved Århus Universitetshospital udgør et multidisciplinært team bestående af Kirurgisk-gastroenterologisk afdeling L, Onkologisk afdeling, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk afdeling V, Radiologisk afdeling R og PET-Centret, som alle er involverede i udredningen og tilrettelæggelsen af behandling af patienter med primær og sekundær levercancer. Gruppen afholder en ugentlig konference, hvor sygehistorier og diagnostiske undersøgelser af henviste patienter med levertumorer vurderes.

Lokalbehandling af tumorer begrænset til leveren omfatter kirurgisk resektion, stereotaktisk strålebehandling, radiofrekvens-ablation (RFA) samt kemo-embolisering. Systemisk kemoterapi er en mulighed for nogle af de patienter, der ikke kan tilbydes lokal-behandling. Denne behandling kan tilbydes som palliativ behandling eller resultere i mindskning af tumorbyrde, hvilket kan muliggøre lokalbehandling.

For at opnå optimale resultater af behandling af kræft i leveren, er det vigtigt, at patienterne tilbydes en individuel behandling tilrettet den enkelte patients sygdom og leverfunktion. Multidisciplinære levertumorgrupper bør råde over hele behandlingsspektret. Ved at inddrage de forskellige specialer i et tværfagligt team er det muligt at øge andelen af patienter, der kan tilbydes en lokalbehandling. Det er ligeledes en styrke, at det er muligt at kombinere de forskellige behandlingsmodaliteter i behandlingen af den enkelte patient.

Leverkonferencen på Århus Universitetshospital blev etableret i januar 2000, og siden da har vi vurderet ca. 1400 patientforløb.

Kvalitetssikrings-database

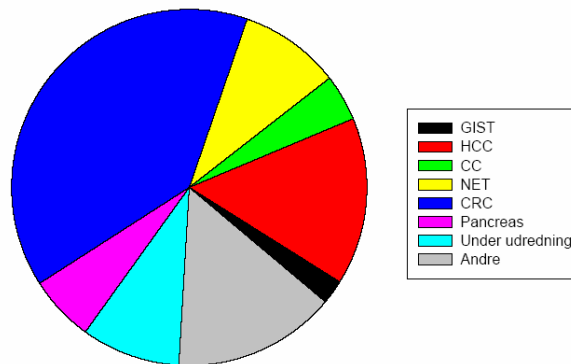
Vi er ved at etablere en prospektiv kvalitetsdatabase, som skal bruges som styringsredskab for patientens forløb i udredningsfasen og den senere behandling med henblik på sikring af hensigtsmæssige patientforløb. Indenrigs- og Sundhedsministeriet yder økonomisk støtte til arbejdet via bevilling i "Projekt vedr. produktivitetsfremmende omlægninger i kræftbehandling 2006."

Alle patienter registreres i forbindelse med den første vurdering på levertumor-konferencen. Registreringen omfatter udførte og planlagte undersøgelser samt årsagen til henvisningen. Vigtigste prognostiske kriterier og beslutning om yderligere udredning eller behandling registreres, og der følges op på patienternes forløb efter konferencen.

Databasen skal fungere som integreret del eller som grænseflade til den fremtidige elektroniske patientjournal (EPJ) og vil blive intranet-baseret, hvilket tillader at patienternes status under udredning og behandling kan følges af de involverede afdelingers læger. Databasen danner grundlag for videnskabelige og kvalitetssikrings projekter. Den udvikles i samarbejde med Kompetencecenter Vest for Kliniske Databaser og Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitet, og den daglige registrering udføres af sekretær Tine Astrup, afdeling V og PET centret.

Samarbejdspartnere

Frank V. Mortensen, Mogens Rokkjær, Lone Astrup, Henning Grønbæk, Hendrik Vilstrup, Dennis T. Nielsen, Sten M. Sørensen, Flemming Hansen og Morten Høyer.



PET INDENFOR ONKOLOGIEN

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

De fleste ondartede celler har øget stofskifte og derfor også øget optagelse af sukkerstoffet deoxyglukose. Dette danner grundlaget for PETs store onkologiske succes med radioaktivt mærket ¹⁸F-deoxyglukose (FDG), idet FDG udsender gammastråling, der kan detekteres af PET kameraet. Herved kan man fremstille 3 dimensionale billeder af fordelingen af FDG i den levende organisme, hvor kræftkuder over en vis størrelse (ca. 1ml) ses som *hot spots*, der er områder med øget radioaktivitet i forhold til det omgivende normale væv.

Den klinisk nytte af PET ved kræftsygdomme er veldokumenteret i såvel danske som udenlandske studier. Dette gælder den diagnostiske udredning inklusiv vurdering af tumorudbredning og metastaser, påvisning af ukendt primær tumor, monitorering af behandlingseffekt samt prognostisk vurdering. PET kan også anvendes til undersøgelser af strålebehandlingens effekt på f.eks. spytkirtlers og levervævs funktion.

Selvom PET er yderst sensitiv til påvisning af kræftkuder, er den i nogle tilfælde ikke specifik nok, idet den ikke fremstiller anatomiske strukturer på samme måde, som CT og MR gør det. Det er derfor glædeligt, at PET-centret i 2005 fik opstillet en kombineret PET- og CT-skanner, der i samme én undersøgelse kombinerer PET billeder af stofskiftet med høj-opløselige CT billeder af anatomen. Herved fastlægges lokalisation af en tumor ret præcist og antallet af falsk positive fund reduceres. Det er samtidigt muligt at overføre data fra PET-CT undersøgelsen direkte til stråleterapiskanneren, hvilket giver betydelige forbedringer af strålebehandling med hensyn til at begrænse strålefelt og bivirkninger.

En del PET-skanninger af patienter med kræft udføres i dag i henhold til prospektive kliniske-videnskabelige protokoller, som anbefalet af Sundhedsstyrelsen og i samarbejde med Rigshospitalet. PET centret udfører også eksperimentelle onkologi-studier, bl.a. Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi og Onkologisk Afdeling D. Et af indsatsområderne er vurdering af tumorers iltindhold. Iltmangel, hypoxi, er meget almindeligt i nogle kræftformer og indikerer dårlig prognose samt nedsætter effekten af stråleterapi.

8.1. Individuel dosis-respons af funktion af ørespytkirtlen i relation til stråledosis ved radioterapi-behandling af patienter med hoved-halscancer.

INDIVIDUEL STRÅLEDOSIS-RESPONSKURVE FRA ØRESPTYKIRTLEN BESTEMT MED DYNAMISK ¹¹C-METHIONIN PET

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Baggrund

Ved strålebehandling af kræft i hoved/hals-regionen kan det ikke undgås, at omgivende normalvæv også modtager bestråling, selvom man forsøger at minimere dette. Vi har tidligere vist, at man med dynamisk PET med aminosyren methionin kan beregne et mål for ørespytkirtlens funktion. PET-metoden anvender en aminosyre, en af byggestenene i syntesen af æggehviteprotein. PET-metoden beregner såkaldt "net metabolic clearance" af aminosyren ¹¹C-methionin, som er et mål for netto transport af ¹¹C-methionin over cellemembranen og indbygning i protein i cellen

I studie nr. 2 undersøgte vi relationen mellem "net metabolic clearance" af ¹¹C-methionin i områder af ørespytkirtlen, som havde fået forskellige stråledosis.

Patienter og metoder

12 patienter med kræft i hoved- halsregionen blev undersøgt med dynamisk ¹¹C-methionin PET, 6-12 måneder efter radioterapi. Billeder af "net metabolic clearance" i små områder af kirtlerne, *K*-værdien, blev fusioneret med billeder af stråledosis i hver af de to ørespytkirtler.

Resultater

Hos hver af patienterne faldt *K* i de små områder med stigende stråledoser i de samme områder. For gruppen som helhed var der en sigmoid dosis-respons-relation, fra hvilken en tærskelværdi af stråledosis kunne beregnes.

Konklusioner

Individuel stråledosis-responskurve fra ørespytkirtlen kan bestemmes med dynamisk ¹¹C-methionin PET.

Publikationer

- Buus S, Grau C, Munk OL, Rodell A, Jensen K, Mouridsen K, Keiding S. Individual radiation response of parotid glands investigated by dynamic ¹¹C-methionine PET. *Radiother Oncol* 2006; 78: 262-269.
- Simon Buus: *PhD-afhandling*: Regional salivary gland function after radiotherapy of head and neck cancer measured by dynamic ¹¹C-methionine PET. Århus Universitet 2006.

FDG-PET EFTER TO KURE MED KEMOTERAPI KAN FORUDSIGE BEHANDLINGSSVIGT OG PROGRESSIONSFRI OVERLEVELSE HOS PATIENTER MED HODGKIN LYMFOM

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Baggrund

Behandlingen af lymfom kræver tidligt og præcis vurdering af prognose. Vi har udført en prospektiv undersøgelse af værdien af FDG-PET efter to serier kemoterapi for forudsigelse af progressionsfri overlevelse og samlet overlevelse hos patienter med Hodgkin lymfom.

Metode, resultater og konklusion

77 patienter med ny-diagnosticeret Hodgkin lymfom blev undersøgt med FDG-PET ved diagnose, efter 2 og 4 kemo-serier og efter afslutning af kemoterapi. Median follow-up var 23 måneder. Efter 2 serier med kemoterapi havde 61 patienter negativ FDG-skanning og 16 patienter positive skanninger. 11 af de 16 FDG-positive patienter progredierede og 2 døde. Blandt de 61 FDG-negative patienter progredierede 3 patienter, og alle var i live ved sidste follow-up. Overlevelse og analyse viste stærk korrelation mellem tidlig FDG-PET resultat efter to serier kemoterapi og progressions-fri overlevelse og samlet overlevelse. Tidlig positiv PET har høj prædiktiv værdi for progression af Hodgkin lymfom hos patienter med avanceret tumor eller ekstra-nodal sygdom.



Publikationer

- Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Buus S, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Specht L. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin Lymphoma. *Blood* 2006; 1: 52-59.
- Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L. Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006; 9: 482-489.
- Ph.D-thesis (University of Copenhagen): Martin Hutchings. FDG-PET and FDG-PET/CT in Hodgkin lymphoma. Diagnostic, prognostic and clinical value in staging, treatment monitoring, and radiotherapy planning.

PROSPEKTIV UNDERSØGELSE AF FDG-PET I BEHANDLING AF PATIENTER MED LYMFENUDE-METASTASE TIL HALSEN FRA UKENDT PRIMÆR TUMOR

Susanne Keiding, adjungeret lektor, overlæge, dr.med.

Formål

FDG-PET bruges ofte til at detektere primær-tumor hos patienter med metastatisk carcinom (spredning) til en lymfeknude på halsen. Vi ønskede at indføre denne procedure i Danmark, og udførte derfor en prospektiv undersøgelse for at kvantificere nytten af FDG-PET komplementært til standard diagnostiske procedurer. Vi fokuserede specielt på spørgsmålet om, hvorvidt det er nyttigt at udføre PET-undersøgelsen før de øvrige undersøgelser. Undersøgelsen blev udført i samarbejde med Rigshospitalet i København.

Metode

67 patienter blev undersøgt med standard diagnostisk udredning ifølge nationale retningslinjer (Danish Head and Neck Cancer Study Group; DAHANCA) inkluderende kikkertundersøgelse af halsen med multiple vævsprøver og diagnostisk CT/MR-skanning - samt FDG-PET.

Resultater

Der indgik 60 patienter i undersøgelsen, og FDG-PET detekterede primær tumor hos 30 %, og hos 25 % af patienterne havde dette terapeutisk konsekvens. Der var ingen forskel i udredningstid mellem patienter, der fik foretaget FDG-PET tidligt eller sent i forløbet af undersøgelsesprogrammet.

Konklusion

FDG-PET er et nyttigt redskab supplerende til standard udredning hos patienter med metastase til halsen fra en ukendt primær tumor. Vi anvender nu denne undersøgelse rutinemæssigt hos sådanne patienter, og planlægger FDG-PET undersøgelsen tidligt i udrednings-programmet.

Samarbejdspartnere

Jørgen Johansen, Simon Buus, Annika Loft, Marie Overgaard, Hanne S. Hansen, Troels Bundgaard, Jørgen Kirkegaard og Cai Grau.

EFFEKTEN AF OMRÅDER MED VARIERENDE ILTINDHOLD PÅ FMISO PET, AUTORADIOGRAFI OG ILT-ELEKTRODE MÅLINGER I MUSETUMORER

Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende

Formål

At undersøge uoverensstemmende resultater fra målinger af iltindhold i tumorer bedømt med Eppendorf iltelektrode målinger af pO₂- og PET-målinger med FMISO, som akkumuleres i iltfattigt væv.

Metoder

Vi sammenlignede de to metoder med supplerende FDG PET, dobbelt-tracer *ex vivo* autoradiografi (FMISO og 2DG) samt histologi i 2 eksperimentelle musetumorer (C3H mamma karcinom og SCCVII planocellulært karcinom).

Resultater

Ved FDG PET var der en tumor:reference vævs ratio på 3,5 i begge cellerækker efter 2 timer. I C3H var der en FMISO tumor:reference ratio på 11 efter 3,5 time. Autoradiografi viste store områder med FMISO og 2DG optagelse. Median pO₂ var 7 mmHg og nekrotisk fraktion 10-30 %. For SCCVII var der tumor:reference på 2 efter 2,5 time. Autoradiografi viste homogen 2DG optagelse og spredte, små områder af FMISO optagelse. Median pO₂ var 1 mmHg og nekrotisk fraktion 5 %. Generelt kunne elektrodemålinger kunne ikke tilskrives specifikke områder i tumorerne. Mindre FMISO PET optagelse i SCCVII end i C3H kunne skyldes de spredte områder af FMISO i SCCVII modsat de sammenflydende områder i C3H.

Konklusion

In vivo FMISO PET kan skelne områder af levende væv fra nekrose, hvilket blev dokumenteret af *ex vivo* dobbelt-tracer autoradiografi.

Publikation

Sørensen M, Horsman MR, Cumming P, Munk OL, Keiding S. Effect of intratumoral heterogeneity in oxygenation status on FMISO PET, autoradiography, and electrode pO₂ measurements in murine tumors. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2005; 62:854-861.

PET AF ILMANGEL (HYPOXI) I KRÆFTKNUDER STAMMENDE FRA MÆNNESKER OG MUS OG UDVIKLET PÅ MUS, MED ANVENDELSE AF VELKENDTE OG NYE SPORSTOFFER

Morten Busk, biolog, ph.d., Afdeling for Eksperimentel Klinisk Onkologi

Baggrund og formål

Som følge af en unormal vaskulatur er solide tumorer ofte hypoksiske, hvilket medfører stråleresistens og promoverer sygdomsprogression. Derfor er det af stor vigtighed, at der udvikles metoder til at evaluere patienters tumorer på en individuel basis før specialiseret (aggressiv) behandling iværksættes. PET er en ikke-invasiv metode, som i princippet giver mulighed for at kvantificere graden af hypoksi og dennes rumlige fordeling. Nuværende hypoksi-specifikke tracere er imidlertid karakteriseret ved en forholdsvis langsom (i forhold til halveringstiden) udvaskning af ikke bundet tracer fra veliltede områder, hvilket forringer billedannelsen og besværliggør kvantitativ dataanalyse. Vi har derfor evalueret fluoroazomycin Arabinoside (FAZA), som, med sine fremragende farmakokinetiske egenskaber, måske kan forbedre kvaliteten af PET-billeder og analyser.

Metode og resultater

FAZA blev testet i mus bærende forskellige squamous cell karcinomer med human eller murin baggrund. Resultater fra PET-skanninger (Concorde μ PET) og autoradiografi (tumorsnit) blev sammenholdt med komplementerende teknikker, såsom invasive iltelektroder og immunohistokemiske analyser af vævssnit. FAZA viste sig at være en lovende markør som fordeler sig efter pO_2 vævsgradienter i alle tumormodeller idet: i) FAZA akkumuleres i tumorer med påvist hypoksi (invasive iltelektroder); ii) FAZA viser det samme distributionsmønster som pimonidazole (en veletableret markør af cellehypoksi); iii) FAZA vævsophobning stiger med afstanden fra kapillærer. Yderligere eksperimenter, involverende dynamiske skanninger af mus med tumorer forsynet med et internt markør system (Teflon rør), som muliggør akkurat co-registrering mellem PET-billeder og detaljerede invasive analyser på tumorsektioner (autoradiografi, immunohistokemi) er i gang.

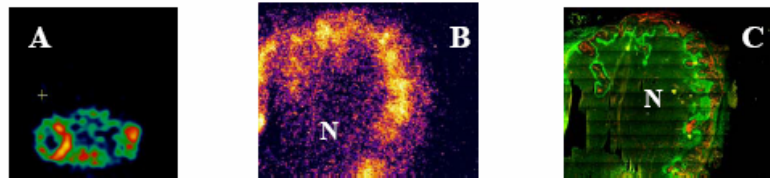
Diskussion

Kræftceller er storforbrugere af glukose (Warburg effekten), et særpræg som danner basis for FDG's (sukker analog) succes i kræftdiagnostik og stadietildeling, og FDG er stadig den eneste etablerede PET-tracer indenfor onkologi. Hypoksi stimulerer glukose forbruget (Pasteur effect), så FDG-PET kan i princippet

påvise hypoksiske tumor delvoluminer. Vi testede derfor også anvendeligheden af FDG som en pseudomarkør for hypoksi i den samme selektion af tumorer som anvendt ovenfor. Resultatet viser, at kun i én tumormodel (en cervix cancer) var vævshypoksi en tilstrækkelig dominerende determinant af glukose optaget til at muliggøre en brug af FDG som alternativ hypoksimarkør. *In vitro* karakterisering af det cellulære energistofskifte viste, at denne celletype adskiller sig fra andre kræftceller ved en lille Warburg effekt, men en ekstrem stor Pasteur effekt. Vi kan konkludere, at FDG-PET og specifikke hypoksimarkører (f.eks. FAZA) er komplementerende og ikke konkurrerende teknikker.

Samarbejdspartnere

Jens Overgaard, Michael Horsman, Susanne Keiding, Steen Jakobsen, Jan Bussink og Albert J. van der Kogel.



A: FAZA-PET billede af en mus med to tumorer på det ene ben. B: autoradiogram af et vævssnit fra samme tumor. C: Immunohistokemisk analyse af samme vævssnit (grøn: hypoxiske områder; rød: blodkar; N=nekrotisk væv).

PETS MULIGHEDER VED KARDIOLOGISKE TILSTANDE

Flemming Hermansen, afdelingslæge

Anvendelse af PET ved kardiologiske tilstande

De vigtigste anvendelser af PET ved kardiologiske tilstande er måling af blodperfusion og "flow-reserve" igennem hjertemusklens samt undersøgelse af "viabiliteten" af hjertemusklens.

Blodperfusion og flow-reserve

Hjertets kranspulsårer forsyner hjertemusklens med blod. Ved forkalkninger i disse pulsårer (koronararteriesygdom) kommer der for lidt blod til hjertemusklens. Dette viser sig ved hjertekrampe (angina pectoris), der optræder når hjertets arbejde stiger, og der ikke kommer nok blod til hjertemusklens. I værste fald kan blodtilførslen blive så lille, at en del af hjertemusklens dør. Dette kaldes for en "blodprop" i hjertet. I de fleste tilfælde er der ikke behov for at udføre PET-skanning ved patienter med angina pectoris, da myokardiescintigrafi er billigere og sædvanligvis giver fuldt tilstrækkelig information.

Til forskningsbrug har PET-skanning den fordel, at perfusionen kan beregnes nøjagtigt. Herved kan man f.eks. måle hvorledes perfusionen og flow-reserven (det antal gange som perfusionen kan øges igennem hjertemusklens) ændres ved medicinsk eller kirurgisk behandling.

Vi benytter enten N-13 ammoniak eller O-15 vand til måling af perfusionen. Ved infusion af adenosin udvides kranspulsårerne maksimalt, og blodgennemstrømningen øges til, hvad der maksimalt kan flyde igennem kranspulsårerne. Herved kan flow-reserven beregnes.

Viabilitet

Ved svær koronararteriesygdom kan hjertemusklens gå til grunde. Dette kan ske efter en "blodprop", hvor en del af hjertemusklens dør og erstattes af bindevæv. Det kan også ske gradvist ved kronisk koronarsygdom, hvor hjertemusklens gradvist erstattes af bindevæv. Resultatet bliver, at hjertets pumpefunktion aftager, så det ikke er i stand til at pumpe tilstrækkeligt blod igennem kroppen. Patienterne bliver så let forpustede ved anstrengelse. En anden grund til nedsat hjertepumpefunktion er "hibernation". Denne tilstand optræder i en levedygtig hjertemuskel og skyldes, at hjertemusklens får for lidt blod. Den sparer så på energien ved at begrænse pumpearbejdet. Ved hibernation vil hjertemusklens funktion genvindes, når patienten får en by-pass operation og opnår tilstrækkelig blodperfusion i hjertemusklens. Dette sker ikke, hvis hjertemusklens er omdannet til bindevæv. Ved meget svært nedsat hjertefunktion, kan det blive nødvendigt med et nyt hjerte, men inden dette sker skal man sikre sig, at patienten ikke blot har hibernation, der kunne afhjælpes med en

by-pass operation. Dette kan afgøres med en PET-viabilitetsundersøgelse. Ved en viabilitetsundersøgelse måles såvel den regionale perfusion som den regionale sukkeromsætning. Det kan så afgøres, om der findes hibernation, bindevæv eller normalt fungerende hjertemuskel. PET-undersøgelsen vil dels give information om muligheden for forbedring af pumpefunktionen efter by-pass operation, og dels information om prognosen. En viabilitetsundersøgelse kan være relevant ved meget svær hjertefunktionsnedsættelse.

En viabilitetsundersøgelse kan også bruges til forskning. Hjertemusklens normale brændstof er frie fedtsyrer. Når hjertets arbejde øges, så skifter forbrændingen gradvist over til anvendelse af glukose (druesukker), idet energiproduktionen så er 10 % større ved den samme mængde iltforbrug. Ved meget kraftigt arbejde kan hjertet endda producere energi ved at omdanne glukose til mælkesyre uden forbrug af ilt overhovedet. Sukkerforbrændingen er endvidere påvirket ved type 2 sukkersyge, der er en folkesygdom. Sukkeromsætningen i hjertet afhænger i høj grad af mængden af insulin i kroppen. Som oftest måles sukkeromsætningen under indgift af insulin (hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp) for at få en standardiseret tilstand. Sukkeromsætningen kan måles med PET og F-18 FDG, der er et slags sukkerstof, der kan måles nøjagtigt i PET-skanneren. Undersøgelsen af sukkerforbrændingen og ændringen af sukkerforbrændingen under eller efter behandling benyttes derfor i mange forskningsprojekter.

Andre sporstoffer ved hjerteundersøgelser

PET-Centret har fået godkendt sporstoffet C-11 acetat. Dette måler ilt-forbruget i hjertet, idet der er en nøje sammenhæng mellem forbruget af C-11 acetat og iltforbruget i hjertet. FDG og C-11 acetat viser to forskellige sider af metabolismen i hjertet. Der findes i øvrigt flere typer af sporstoffer, der kan benyttes til undersøgelse af hjertet, f.eks. undersøgelse af receptorer. Det er generelt dyrt at udvikle og få godkendt sporstoffer, og disse sporstoffer benyttes derfor fortrinsvist på PET-Centre, der har specialiseret sig i forskning inden for de pågældende områder.

Kardiologiske forskningsprocesser

Næste side vil indeholde en kort gennemgang af de kardiologiske forskningsprojekter ved PET-centret i 2005-2006. Derefter vil følge omtale af et ortopædkirurgisk forskningsprojekt.

Effekten af dialyse på hjertemusklens blodgennemstrømning hos patienter med kronisk nyresvigt

Formålet med dette studium er at beskrive den myokardielle perfusion (MBF) hos patienter med nefropati umiddelbart før opstart af peritonealdialyse samt efter 3 måneders dialysebehandling. Hermed ønskes det at beskrive uræmiens effekt på den myokardielle perfusion samt effekten af dialyse på MBF, herunder på den myokardielle perfusionsreserve.

Samarbejdspartnere

Mette M. Madsen, Morten Böttcher, Per Ivarsen, Ole Schmitz, Flemming Hermansen, Kaj A. Jørgensen og Torsten T. Nielsen.

Betydningen af nitrogenoxid og sympaticus-aktivering for perfusionsregulationen i det diabetiske myokardium

Det primære formål er at afdække basale patofysiologiske mekanismer bag den nedsatte koronare perfusionsreserve hos ikke-insulinbehandlede type 2 diabetespatienter, herunder ændringer i endothelfunktionen og funktion af det sympatiske autonome nervesystem hos denne patientgruppe. Dette gøres ved at undersøge, hvor stor en andel af den adenosin-medierede vasodilatation i myokardiet, der er afhængig af NO hos diabetespatienter sammenlignet med raske kontroller. Dette undersøges ved at hæmme den endogene NO-produktion med L-NAME. Samtidig undersøges effekten af det sympatiske nervesystem på denne proces vha. phentolamin.

Samarbejdspartnere

Mette M. Madsen, Niels H. Buus, Morten Böttcher, Henning Mølgaard, Hans E. Bøtker, Ole Schmitz og Torsten T. Nielsen.

Stenose/non-stenose

Formålet med dette projekt er at undersøge, hvorledes diabetes mellitus kombineret med koronararterie sygdom influerer på det humane hjertes glukose-metabolisme og perfusion. Der undersøges patienter med iskæmisk hjertesygdom med 1- eller 2-karssygdom med og uden ikke-insulinafhængig diabetes mellitus. Der foretages myokardiel perfusionsmåling og metabolismemåling i baseline og under hyperinsulinæmisk euglykæmisk clamp. Perfusionen og metabolismen beregnes i områder, der forsynes af stenotiske koronararterier samt af non-stenotiske koronararterier.

Samarbejdspartnere

Hanne M. Søndergaard, Hans E. Bøtker, Morten Böttcher, Albert Gjedde, Ole Schmitz og Torsten T. Nielsen.

GANZ OSTEOTOMI

Inger Mechlenburg, ph.d.-studerende, Ortopædkirurgisk afd. E

Baggrund

På Århus Universitetshospital foretages en ledbevarende operation (Ganz osteotomi) som behandling af lidelsen hoftedysplasi, der ubehandlet medfører slidgigt i en ung alder (typisk mellem 20 og 40 år). Som følge af operationen afbrydes blodforsyningen til hofteskålen, men der er stadig kontakt mellem den afmejslede hofteskål og resten af bækkenet. Dette har et meget godt helingspotentiale, dog er det aldrig undersøgt, hvor meget blodgennemstrømningen i hofteskålen ændres efter operationen.

Blodgennemstrømningen anses for at være helt afgørende for, hvor godt det samlede bækken heler efter operationen. Det er formodentligt også af betydning for, i hvilken grad artrose kan forhindres efter operationen.

Det er muligt at undersøge blodgennemstrømningen før og efter operationen med PET/CT-skanning af hofteledet, hvorefter blodgennemstrømningen målt ved disse skanninger kan sammenlignes. Positron emission tomography (PET) er baseret på målinger af henfald af radioaktivt mærkede isotoper, der introduceres i levende væv.

Formål

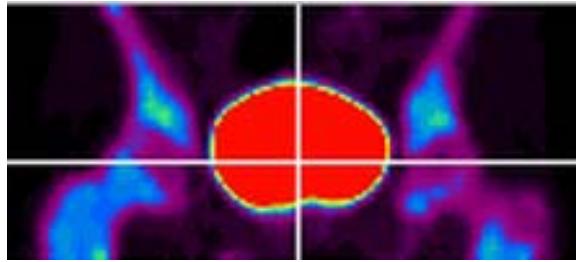
Formålet med studiet er ved hjælp af PET/CT-skanning at undersøge knoglenydannelsen i hofteskålen, samt undersøge hvor meget der ændres på blodgennemstrømningen i hofteskålen, efter at dette segment er mejslet løst og roteret.

Metode

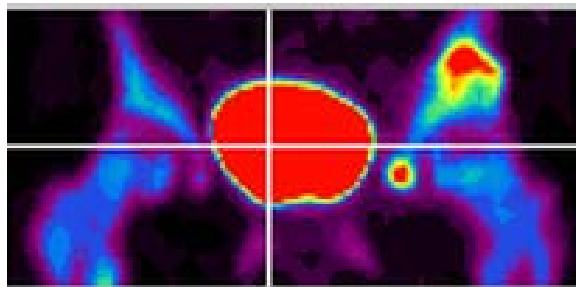
Efter informeret samtykke inkluderes 14 patienter konsekutivt, heraf op til 4 pilotpatienter. Pilot-studiet skal benyttes til at afprøve PET-beregningerne af de fysiologiske parametre. Herunder skal vi opnå erfaring med, hvor store regioner, der skal måles over samt evaluere beregningsmodellerne og støjen ved beregningerne. Der udføres PET/CT-skanning præoperativt og 3-4 uger postoperativt af begge hofteled med henblik på kvantificering af blodgennemstrømningen og knoglenydannelsen i hofteskålen før og efter operationen. Der anvendes ^{15}O mærket H_2O og ^{18}F mærket fluorid, hvorefter blodgennemstrømningen og fluoridoptagelsen i knoglevævet kan kvantificeres.

Resultater

Der ses kraftig fluorid optagelse i helingszonerne i den postoperative PET-skanning.



Præoperativ ¹⁸F PET-skanning af begge hoftelæd hos person med hoftedysplasi.



Postoperativ ¹⁸F PET-skanning af begge hoftelæd hos samme person som ovenfor.

Konklusion

Pilotstudiet er lovende for muligheden for at måle perfusion og fluoridoptagelse i forbindelse med ledbevarende kirurgi af hoftelæddet.

Samarbejdspartnere

Flemming Hermansen, Jørgen Baas og Kjeld Søballe.

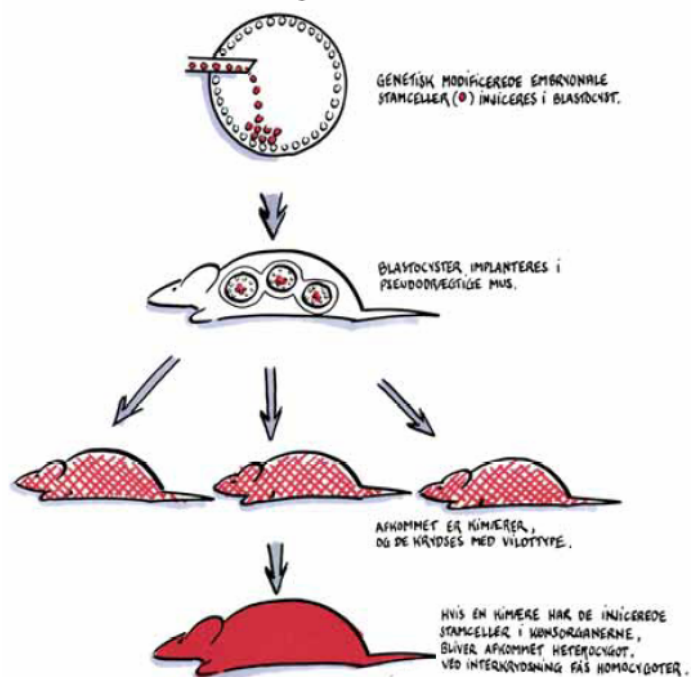
PET-SKANNING AF TRANSGENE FØRSØGSDYR, DER ER MODELLER FOR MÆNNESKETS SYGDOMME

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

Genetisk modificerede mus

Mus er det mest udbredte forsøgsdyr i verden, og det er der mange gode grunde til. En af de nyere er, at man mestrer teknikker til at lave transgene mus. Og netop transgene forsøgsdyr har vist sig at være særdeles nyttige indenfor den biomedicinske forskning. I praksis er der to teknikker, som bliver anvendt til at skabe transgene mus, nemlig DNA-oocytinjektion og blastocystinjektion af genetisk modificerede embryonale stamceller (ES).

Slåtsen over, hvordan man fremstiller transgene mus med ES-metoden.



Sådan skaber man transgene mus

Den mest simple er DNA-oocytinjektionsmetoden. Her injicerer man et DNA-stykke med det ønskede gen og regulatoriske sekvenser direkte ind i den befrugtede ægcelles pronucleus. De manipulerede ægceller bliver derefter implanteret i pseudodrægtige hunner. Afkommet vil herefter udtrykke det ønskede gen. Ulempen ved denne teknik er, at DNA-stykket bliver integreret tilfældigt i cellens genom, og derfor vil afkommet i varierende grad udtrykke det ønskede gen. Ved den anden metode, som ofte blot kaldes ES-metoden, injicerer man genetisk modificerede embryonale stamceller i få dage gamle blastocyster. Blastocysterne bliver herefter implanteret i pseudodrægtige hunner, som ved endt drægtighed føder kimære unger. Ved at krydse dette afkom med vildtype mus, vil det ønskede gen blive overført til næste generation hos de mus, som har transgene ES-celler i gonaderne. Homocygote mus kan derefter let opnås gennem interkrydsning. ES-metoden giver et langt mere ensartet udtryk af genet, og derfor bliver netop denne metode i overvejende grad benyttet. ES-metoden bliver også brugt, hvor der er brug for specifikke genetiske forandringer, fx til at skabe punktmutationer.

Genetisk modificerede mus på PET-centret

På PET-centret har vi i flere projekter skannet transgene mus i mikroPET-skanneren. Vi har således PET-skannet mus, der har manglet et centralt protein i blodets transport af lipider. Sådanne ApoE^{-/-} mus udvikler aterosklerose, og det er ellers noget, som mus normalt aldrig gør. Vi har brugt disse mus til at undersøge, om sporstoffet ¹⁸F-FDG bliver ophobet i belægningerne, således at PET-skanning eventuelt kunne bruges til diagnostisering af denne alvorlige lidelse hos mennesker. I et andet forsøg undersøger vi i øjeblikket transgene stammer af mus, der udvikler belægninger i hjernen svarende til Alzheimers sygdom hos mennesker. Begge studier er beskrevet andetsteds i denne årsrapport. Vores overordnede erfaringer er, at transgene musemodeller er nyttige i PET-forskningen. Men da mus har små organer, kan det give problemer med PET-skannernes ringe opløselighed, så derfor vil det være en stor fordel med lidt større transgene forsøgsdyr. Nogle af teknikkerne er under udvikling i rotter, men også grise kan vise sig egnede. Embryonale stamceller fra grise og mange andre forsøgsdyr kan indtil videre ikke dyrkes, men her er kloningsteknikken en mulighed. Ved kloning indsætter man en somatisk cellekerne i en kerneløs ægcelle. Cellekernen kan inden da modificeres *in vitro*, så det klonede individ bliver transgent. Når teknikkerne er udviklet, vil klonede grise kunne vise sig velegnede til PET-studier, da mange af grisens organer har en ideel størrelse. Fx sættes der i øjeblikket på transgene grisemodeller for aterosklerose og Alzheimers sygdom, svarende til de to transgene musemodeller, som vi har anvendt. Forskningscenter Foulum, som siden januar 2007 har været en del af Århus Universitet, er nået langt i udviklingen af kloningsteknikker i grise.

FDG-OPTAGELSE I ATEROSKLEROTISK VÆV HOS TRANSGENE MUS

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

Formål

Iskæmisk hjertesygdom (IHS) er en af de hyppigste dødsårsager i den vestlige verden. IHS opstår, når aterosklerotisk væv i hjertets kranspulsårer rumperer, således at koagulationskaskaden sætter gang i at danne en trombe. I dag ved vi, hvordan man forebygger udvikling af aterosklerose, men det er svært at identificere, hvilke patienter, som i særlig grad bør gøre brug af denne forebyggelse. Der mangler skanningsteknikker til at identificere disse patienter, og formålet med dette studium var at undersøge, om sporstoffet FDG er egnet til dette formål.

Metode

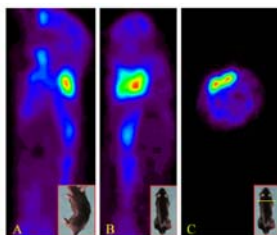
Transgene mus (ApoE^{-/-}), som udvikler aterosklerose, fik indsprøjet sporstoffet FDG, og efter en time blev de skannet i mikroPET-skanneren. Musene blev aflivet og udvalgte organer blev udtaget, således at deres optagelse af FDG kunne bestemmes med en gammetæller.

Resultater og konklusion

Der var ikke et øget optag af FDG i aterosklerotisk væv sammenlignet med andet karvæv. Det viste både PET-skanningerne og de efterfølgende gammetællinger. FDG-PET synes derfor ikke at kunne identificere aterosklerotiske belægning i mus. Vi må derfor lede videre efter andre sporstoffer.

Publikation

Laurberg JM, Olsen AK, Hansen SB, Böttcher M, Morrison M, Ricketts SA, Falk E: Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques with FDG-microPET: No FDG accumulation. *Atherosclerosis*, 2006, Doi 10.10.16.



MikroPET-skanning med FDG i en mus. Billederne A, B og C viser tre forskellige planer.

BETYDNING AF BLODETS KULDIOXIDTRYK FOR GRISEHJERNENS BLODFLOW OG BLODVOLUMEN

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

Formål

Kuldioxid (CO₂) er en potent vasodilator for hjernens blodkar. Det er velkendt, at blodets CO₂-tryk (PaCO₂) derfor spiller en afgørende rolle for hjernens blodgennemstrømning (CBF) og blodvolumen (CBV). Samtidigt ved vi, at CBF og CBV er af betydning for vore PET-studier af hjernen. Da vi i vore studier hver uge PET-skanner grisehjerne, er det relevant at kvantificeret sammenhæng mellem PaCO₂, CBF og CBV for et bredt interval af PaCO₂ i grise.

Metode

Fire sogrise på ca. 40 kg blev under isofluranbedøvelse PET-skannet under normale og forhøjede PaCO₂ niveauer. Gentagne PET-skanningerne blev foretaget med sporstofferne H₂¹⁵O til bestemmelse af CBF, og C¹⁵O til bestemmelse af CBV.

Resultater

CBF steg gennemsnitligt 54 % (fra 0,48 ml/min/ml til 0,74 ml/min/ml) og CBV steg 41 % (fra 0,061 ml/ml til 0,086 ml/ml) fra normocapni (gennemsnitlig PaCO₂: 6,5 kPa) til hypercapni (gennemsnitlig PaCO₂: 18,5 kPa).

Konklusion

Blodets PaCO₂ skal holdes konstant i PET-studier, hvor det er af betydning, at CBF og CBV forbliver konstante. Det er derfor vigtigt løbende at måle PaCO₂ i arterielt griseblod. Vi undersøger i øjeblikket om end-tital CO₂ (ETCO₂) er et pålideligt alternativ til PaCO₂.

Publikation

Olsen AK, Keiding S, Munk OL. Effect of hypercapnia on cerebral blood flow and blood volume in pigs studied by positron emission tomography. *Comp. Med.* 2006, 56, 416-420.

TESTNING AF NYE SPORSTOFFER I MUS OG ROTTER

Hélène Audrain, radiokemiker, ph.d.

Med den voksende brug af PET-skanning til undersøgelse af menneskekroppens kemi og biologi - ved at undersøge fordelingen af indsprøjtede molekyler - er der behov for udvikling af et bibliotek over sporstoffer af speciel interesse for udvalgte sygdomme. Fremkomsten af specielle mikroPET-skannere har allerede fremmet udviklingen af nye sporstoffer. Disse nye sporstoffer kan være nyttige for udvikling af nye lægemidler, indenfor onkologien og for at kunne monitorere specielle sygdomme såsom Alzheimer, Parkinson og narkotikaafhængighed. Der er mange fordele: Det er hurtigt og nemt, der eksisterer genetisk modificerede dyremodeller for mange af menneskets sygdomme, og der kan foretages gentagne studier med samme eller forskellige sporstoffer i de samme dyr, og det reducerer behovet for forsøgsdyr. Der er dog også ulemper: Forskelle mellem dyr og mennesker kan lede til fejlagtige konklusioner, når der interpoleres fra dyr til mennesker. Adskillige studier viser således, at data for biodistribution i mus ikke umiddelbart kan overføres til mennesker. Brug af bedøvelse kan også påvirke, hvordan sporstofferne opfører sig i kroppen. Man bliver derfor nødt til at have alle disse faldgrupper i bagehovedet, når man analyserer data. Ikke desto mindre betyder hurtigheden af gnaversforsøg (kirurgi, skanning og dataanalyse), at det er et nyttigt redskab for testning af nye sporstoffer. I øjeblikket tester vi nye DAT-sporstoffer på raske rotter, og vi udvikler nye sporstoffer, der binder til amyloid-plaques (som findes hos patienter med Alzheimers sygdom) på genetisk modificerede mus ($[^{11}\text{C}]\text{PIB}$ og $[^{11}\text{C}]\text{melatonine}$).



MikroPET-skanner til forsøg på gnavere.



En bedøvet rotte på vej ind i skanneren.

Samarbejdspartnere

Mette Simonsen, Steen Jakobsen, Svend B. Jensen, Arne Møller, Aage K. Olsen, Kim Vang og Dirk Bender.

ANDRE DYREFORSØG I TILKNYTNING TIL PET-CENTRET

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

Denne Årsrapport beskriver en række dyreeksperimentelle undersøgelser, som PET-centret har deltaget i gennem PET- og autoradiografiske undersøgelser af forsøgsdyr. PET-centret har dog også i 2005 og 2006 været involveret i andre studier, hvoraf nogle i det følgende bliver beskrevet kortfattet:

Neurontælling hos minigrise og almindelige grise

Vi har i samarbejde med Laboratorium for Stereologi og Neurovidenskab, Bispebjerg Hospital undersøgt antallet af neuroner hos nyfødte og voksne grise. Vi har sammenlignet to typer grise, nemlig Göttingen minigrise og almindelige grise. Studiet viste overraskende, at der sker en betydelig vækst i antallet af neuroner efter fødslen hos minigrise, men at dette ikke er tilfældet hos almindelige grise. Studiet er relevant, når der skal udvælges forsøgsdyr, fx i studier over spædbørns påvirkning af moderens kokainmisbrug.

Publikationer

- Jelsing J, Olsen AK, Cumming P, Gjedde AH, Hansen A, Armfred S, Hemmingsen R, Pakkenberg B: A volumetric screening procedure for the Gottingen minipig brain. *Exp Brain Res.* 2005, 162, 428-435.
- Jelsing J, Nielsen R, Olsen AK, Grand N, Hemmingsen R, Pakkenberg B: The postnatal development of neocortical neurons and glial cells in the Göttingen minipig and the domestic pig brain. *J Exp Biol.* 2006, 209, 1454-1462.

Grisemodel for prænatale hjerneskader

Vi udfører endnu et studium med tælling af neuroner i nyfødte Göttingen minigrise: Årsagen til sindslidelsen skizofreni er i dag ukendt. Dog er det kendt, at der er en overhyppighed af denne lidelse hos personer, der har været udsat for belastning som fostre eller som har haft en svær fødsel. Det tyder altså på, at hjerneskader før eller under fødslen spiller en rolle. Vi forsøger i øjeblikket i samarbejde med Laboratorium for Stereologi og Neurovidenskab, Bispebjerg Hospital at skabe en model for skizofreni og andre euroudviklingsrelaterede sygdomme ved at give drægtige Göttingen minigrise-søer et stof, der påvirker hjernen hos grisefostrene. Hjerneerne bliver i øjeblikket undersøgt ved at tælle antallet af neuroner i forskellige hjerneregioner ved hjælp af stereologiske metoder.

Samarbejdspartnere

Katrine Fabricius, Bente Pakkenberg, Nanna Grand, Albert Gjedde og Aage K. Olsen

MAOs betydning for dopaminfrigørelsen efter amfetamin

I lighed med grisestudiet "Harmin – en mulig sammenhæng mellem rygning og stofmisbrug", beskrevet af Svend B. Jensen i denne Årsrapport, har vi mikroPET-skannet rotter med [¹¹C]-racloprid før og efter indgift af amfetamin. Rotterne var forud for forsøgsdagen behandlet med en MAO-inhibitor eller placebo. I overensstemmelse med griseforsøget fandt vi ingen sammenhæng mellem indgift af MAO-inhibitor og den ændrede raklopridbinding.

Publikation

Pedersen K, M Simonsen, SD Østergaard, OL Munk, P Rosa-Neto, AK Olsen, SB Jensen, A Møller, P Cumming. Mapping the amphetamine-evoked changes in [¹¹C]raclopride binding in living rat using small animal PET: Modulation by MAO-inhibition. Neuroimage 2007, 35 (1), 38-46.

Sikkerhedstestning af kapsler mod Alzheimers sygdom

Vi har foretaget en endelig præklinisk evaluering efter GLP-standard på Göttingen minigrise af de sikkerhedsmæssige og funktionelle forhold vedrørende behandling med implantation af indkapslede neurotrofin frisættende celler i CNS.

Samarbejdspartnere

Jens-Christian Sørensen, Carsten R. Bjarkam, Leif Østergård, Dora Zeidler, Aase Handberg, Lone Fjord-Larsen, Lars Wallberg og Aage K. Olsen

Kortlægning af receptorer i grisehjernen – sammenligning mellem PET og autoradiografi

PET-centret råder over muligheder for både at PET-skane forsøgsdyr og at foretage autoradiografiske undersøgelser, når dyrene er blevet aflivet. Vi har i et studium sammenlignet PET-undersøgelser af det dopaminerge system i grise med tilsvarende autoradiografiske studier. Vi fandt god overensstemmelse mellem de to teknikker.

Publikation

Minuzzi L, AK Olsen, D Bender, S Arnfred, R Grant, EH Danielsen, P Cumming: Quantitative autoradiography of ligands for dopamine receptors and transporters in brain of Goettingen minipig: comparison with results in vivo. Synapse 2006, 59, 211-219.

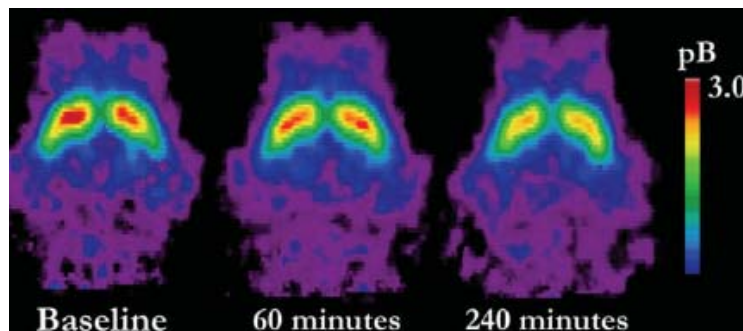
LSDs virkninger på det dopaminerge system

Det er velkendt, at misbrugsstoffet LSD indvirker på serotoninssystemet i hjernen. Men påvirker det også det dopaminerge system, ligesom eksempelvis amfetamin, kokain og ecstasy gør? Ved at kombinere resultater af

vore PET-undersøgelser med autoradiografiske- og mikrodialytiske undersøgelser har vi kunnet finde interaktion mellem LSD og dopamin recepter $D_{2/3}$ -binding i grisehjernen.

Publikation

Minuzzi L, GG Nomikos, MR Wade, S Jensen, AK Olsen, P Cumming: Interactions between LSD and dopamine $D_{2/3}$ binding sites in pig brain. Synapsis 2005, 56,198-204



Bindingspotentialet for [^{11}C] racloprid i grisehjernen før (baseline) og efter (60 og 240 minutter) LSD.

Bestemmelse af referenceområder for blod- og urinparametre hos vestgrønlandske slædehunde

Der er i disse år øget fokus på miljøgiftenes påvirkning af isbjørne og andre arktiske toppredatorer. Danmarks Miljøundersøgelser ønsker at bruge lokale grønlandske slædehunde som dyremodeller for disse rovdyr. Der mangler dog viden om normalbiologien hos disse hunde, da deres genetik, motionsniveau og fødegrundlag er forskellig fra familiehunde og forsøgshunde. Formålet med dette studium var at bestemme referenceværdier for blod- og urinparametre hos slædehunde på Grønland. Blod- og urinprøver blev udtaget fra en lokal vestgrønlandsk population af slædehunde, der var fodret med hhv. traditionelt hvalspæk og almindelig dåsehundemad. Prøverne blev i frossen tilstand transporteret til Danmark, hvor de blev analyseret på et veterinært laboratorium. Ud fra de analyserede variable er der nu fastsat referenceværdier for blod- og urinvariable i vestgrønlandske slædehunde. Fodringen af hundene viste sig at have betydning for flere af de målte variable.

Publikation

Sonne C, R Dietz, M Kirkegaard, RJ Letcher, S Shahmiri, S Andersen, P Møller, AK Olsen, AL Jensen. The effects from organohalogen pollutants on liver and kidney function in west greenland sledge dogs. Ecotox. Env. Safety 2007, doi. 10.1016.

KVALITETSSTYRING PÅ PET-CENTRET

Vikie Larsen, kvalitetsansvarlig bioanalytiker

Kvalitetsstyring har i mange år været et kendt begreb i private virksomheder og har gennem en årrække også været på dagsordenen indenfor sundhedsvæsenet. Den danske kvalitetsmodel for sundhedsvæsenet har siden 2001 været under udarbejdelse. Formålet med den danske model er at fremme gode patientforløb i hele sundhedsvæsenet, så patienterne oplever en forbedring af kvaliteten, ved bl.a. sammenhængende patientforløb og god patientsikkerhed. Hvad menes der så, når man snakker om kvalitet i sundhedsvæsenet? Dansk Selskab for Kvalitet i sundhedssektoren definerer kvalitet som følger: "De samlede egenskaber ved en ydelse eller et produkt, der betinger ydelsen eller produktets evne til at opfylde specificerede eller alment underforståede behov eller forventninger". Kvaliteten kan så være høj eller lav alt efter hvilke krav institutionen stiller til sine ydelser. Kvalitetsstyring med fastsatte kvalitetsmål skal sikre, at kvaliteten forbedres. Forudsætningen for at kunne lave kvalitetsforbedring er, at man kender den eksisterende kvalitet. Denne måles ved en såkaldt kvalitetsvurdering. Kvalitetsvurderingen sker ved at måle på kvaliteten kvalitativt og kvantitativt i forhold til nogle i modellen fastsatte standarder. Resultatet af kvalitetsvurderingen bruges til at iværksætte handlinger, der skal forbedre kvaliteten. Den danske kvalitetsmodel er det fælles system til kvalitetsvurdering, der på sigt skal anvendes af alle institutioner indenfor sundhedsvæsenet. Med tiden skal sygehusene i Danmark akkrediteres. Akkreditering vil sige, at en ekstern anerkendt myndighed vurderer, om man lever op til de fastsatte standarder.

Hvorfor indføre kvalitetsstyring på PET-centret?

PET-centret er ligesom alle andre nuklearmedicinske afdelinger underlagt lovgivning, der kræver at afdelingerne etablerer et effektivt kvalitetsstyringssystem. Det kræves, at der forefindes en kvalitetshåndbog, der blandt andet beskriver organisationen herunder fordeling af ansvar og ledelse, samt afdelingens formål og kvalitetsmål.

Hvordan indføres kvalitetsstyring på PET-centret?

De indledende overvejelser, når man skal indføre kvalitetsstyring, er, om man udover de obligatoriske myndighedskrav vil følge nogle af de internationale standarder for, hvordan man opbygger et kvalitetsstyringssystem. PET-centret har på et tidligt tidspunkt valgt at følge ISO 9001 standarden. ISO 9001 er en række overordnede krav til, hvad et kvalitetsstyringssystem skal indeholde. Der er i ISO 9001 blandt andet krav om dokumentation af systemet, styring af ressourcer, krav til produktion og udvikling samt løbende vurdering af om systemet opfylder de fastsatte krav. Desuden følges kravene i OHSAS 18001, som er en række overordnede krav til, hvad et arbejdsmiljøledelsessystem skal indeholde.

At indføre kvalitetsstyring er et langsigtet og ressourcekrævende projekt, der som allerede nævnt kræver udarbejdelse af en kvalitetshåndbog. Gevinsten ved at indføre kvalitetsstyring er, at der blandt andet sker en optimering af arbejdsgange og sikres en bedre information i hele organisationen. Kvalitetshåndbogen indeholder politikker, målsætninger og mål for hver eneste proces. En politik er en kort beskrivelse af de krav der stilles til en proces og er derved retningsgivende for, hvordan arbejdet udføres. Kvalitetsstyring er en proces og i politik for kvalitetsstyring er de krav og standarder nævnt, som PET-centret ønsker at opfylde.

Det er PET-centrets politik at have et opdateret og effektivt kvalitetsstyringssystem der:

- sikrer at gældende myndighedskrav opfyldes
- opfylder kravene i ISO 9001 standarden
- sikrer dokumentation af overholdelse af de fastsatte krav
- opfylder kravene i OHSAS 18001

Kvalitetsstyring skal sikre at PET-centret løbende forbedrer sine ydelser og påvirke kvaliteten af det udførte arbejde i en positiv retning. Kvalitetsstyringssystemet vurderes jævnligt ved ledelsens evaluering og intern kvalitetsaudit, der giver grundlag for forbedringer.

Kvalitetshåndbogens dokumenter for arbejdets udførelse skal være korte, præcise og brugervenlige, og systemet skal være så simpelt at det ikke kan betale sig ikke at anvende det.

PET-centrets medarbejdere skal deltage aktivt i kvalitetsstyringen ved at gøre opmærksom på mangler og komme med forslag til forbedringer af systemet. Kvalitetsstyring er således alles ansvar, og giver medarbejdere mulighed for at være med til at præge afdelingen i en positiv retning.

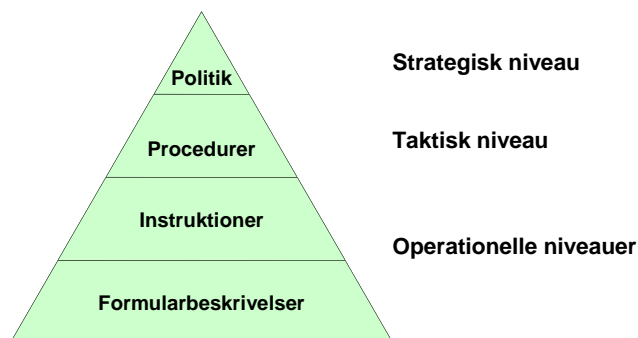
Der skal foretages registreringer med vidnesbyrd om, at alt arbejde og alle del- eller slutresultater er i overensstemmelse med kvalitetsstyringssystemet.

PET-centret sikrer at der er ressourcer til implementering og vedligeholdelse af kvalitetsstyringssystemet.

PET-centrets politik for kvalitetsstyring.

Under hensyntagen til kravene i politikken skrives procedurer, der beskriver den overordnede tværgående arbejdsgang samt instruktioner, der beskriver den detaljerede arbejdsgang. Under udførelsen af arbejdet skal medarbejderen i en række situationer udfylde formularer, der dokumenterer, at de overliggende instruktioner og procedurer er fulgt. Formularer kan f.eks. være checkskemaer til produktion af sporstof, der sikrer, at alle

nødvendige trin i produktionen er gennemført. Denne hierarkiske opbygning af kvalitetshåndbogens dokumenter illustreres typisk som nedenstående pyramide:



Udarbejdelsen af kvalitetshåndbogen starter således oppefra og arbejder sig nedad i pyramiden med stigende detaljeringsgrad i dokumenterne på vejen ned. På den måde beslutter man først, hvad man har af mål og hvilke krav og standarder, der skal opfyldes og sikrer sig, at de opfyldes i de underliggende procedurer og instruktioner. Det giver en god sammenhæng og kontinuitet i kvalitetshåndbogen. PET-centret fokuserer på udarbejdelse af håndbogen i første omgang, for herefter at lave audit med henblik på at måle, hvor godt håndbogen er implementeret. Det er vigtigt at have overblik over og godt kendskab til alle de arbejdsgange, der skal skrives procedurer for så man har det bedst mulige grundlag for, at indføre forbedringer. Kvalitetsforbedringer sker således sideløbende med udarbejdelse af procedurer og instruktioner. Under udarbejdelse af en kvalitetshåndbog er der en masse spørgsmål, der skal tages stilling til, blandt andet:

- opfylder vi på nuværende tidspunkt interne og eksterne krav, eller skal der justeres i arbejdsgangene?
- hvilke procedurer og instruktioner har vi allerede, og kan de bruges eller revideres?
- er der enighed blandt medarbejderne om, hvordan arbejdet rent faktisk udføres eller løses opgaver forskelligt af forskellige medarbejdere?
- kunne man med fordel ændre proceduren/instruktionen og derved højne kvaliteten?
- kan opgaven effektiviseres så den løses hurtigere og er der dobbeltarbejde, der kan undgås?
- hvordan måler vi på kvaliteten, og de forbedringer, vi ønsker at indføre?

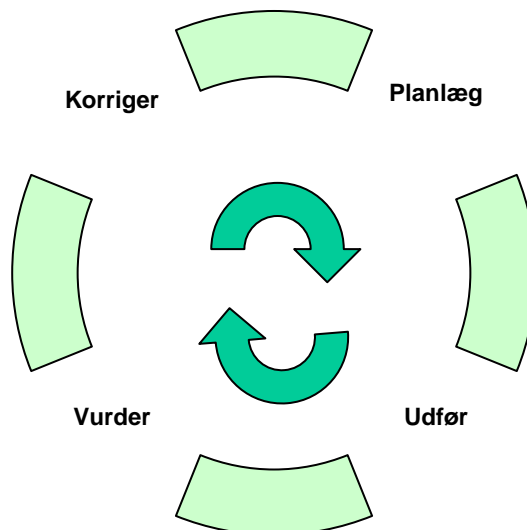
Alle de spørgsmål der rejser sig og besvares, når procedurer skal beskrives, er en del af kvalitetsudviklingen, da der i denne diskussion kommer nye løsningsforslag og i det hele taget tages grundig stilling til det arbejde, som vi udfører. At have en færdig kvalitetshåndbog er ikke i sig selv garanti for høj kvalitet. Det er under udarbejdelse og implementering af kvalitetshåndbogen, at det første store kvalitetsløft sker. Herefter skal fortsat egnethed sikres ved evalueringer og audit.

Ledelsens evaluering af kvalitetsstyringssystemet

Sikring af kvalitetsstyringssystemets fortsatte egnethed sker ved ledelsens evaluering af kvalitetsstyringssystemet og intern kvalitetsaudit. Audit kan betragtes som revision af kvalitetsstyringssystemet. Intern kvalitetsaudit kan udføres af en intern medarbejder, der eksempelvis ser på om arbejdet udføres i henhold til gældende instruktioner. Resultatet af denne revision skal munde ud i forbedring af systemet ved korrigerende af uhensigtsmæssige arbejdsgange, samt være input til ledelsens evaluering af systemet. Ledelsens evaluering og audit sker med faste intervaller.

Kvalitetsforbedringer skal sikre at kvalitetsniveauet løbende hæves

Kvalitetsforbedring er et forløb, der kan gennemføres igen og igen. Effektiv kvalitetsstyring sikrer en fortsat kvalitetsvurdering og at der handles på resultatet af vurderingen og derefter indføres forbedringer. Gennemførelsen af korrigerende handlinger med henblik på at hæve kvalitetsniveauet illustreres i PDCA (Plan/Do/Check/Action) cirklen:



Planlæg: Her planlægges, hvordan man vil gennemføre fx en ny metode i produktionen

Udfør: Den nye metode implementeres og gennemføres

Vurder: Vurdering af om den nye metode virker efter planen

Korriger: Gennemfør korrigerende handlinger, der forbedrer resultatet af den nye metode

Løbende forbedring af kvalitetsstyringssystemet består altså i at måle på og vurdere om vi rent faktisk forbedrer kvaliteten. Løbende forbedringer er en dynamisk proces, hvor der løbende ses på forbedringsmuligheder.

Lidt om arbejdsformen

Ved projektets begyndelse blev der på PET-centret nedsat en styregruppe bestående af ledelsesgruppen, en kvalitetskoordinator og en ekstern konsulent. Funktionerne for styregruppen var blandt andet godkendelse af dokumenter på det strategiske niveau, afgøre hvilke standarder, der skulle følges og være sparringspartner til kvalitetskoordinatoren. Styregruppen er nu, hvor strukturen af systemet er fastlagt og politikker for alle processer er skrevet blevet reduceret til afdelingsledelsen, kvalitetskoordinatoren og ekstern konsulent. Udarbejdelsen af procedurer sker i arbejdsgrupper, der er sammensat af dels procesejeren og dels af andre relevante medarbejdere. Instruktioner skrives af relevante medarbejdere og af kvalitetskoordinatoren. I 2005 blev strukturen således fastlagt, politikker godkendt, der blev skrevet en del procedurer og instruktioner og der blev arbejdet meget med det elektroniske dokumentstyringssystem Sherlock. Der er ultimo april 2006 skrevet ca. 270 dokumenter i Sherlock.

PUBLIKATIONSLISTE 2005 OG 2006

- Andersen F, Watanabe H, Bjarkam C, Danielsen EH, Cumming P: Pig brain stereotaxic standard space: Mapping of cerebral blood flow normative values and effect of MPTP-lesioning. *Brain Res Bull* 2005, 66: 17-29.
- Bols M, Audrain H, Bender D, Petersen S: Dopamine transporter inhibitors: new potential ligands available? *Neuroimage* 2006, T52-T52.
- Borghammer P, Kumakura Y, Cumming P: Fludopa F18 positron emission tomography and the progression of Parkinson disease. *Arch Neurol* 2005, 62, 1480-1481.
- Buus S, Grau C, Munk OL, Rodell A, Jensen K, Mouridsen K, Keiding S: Individual radiation response of parotid glands investigated by dynamic 11C-methionine PET. *Radiother Oncol* 2006, 3, 262-269.
- Buus S: Regional salivary gland function after radiotherapy of head and neck cancer measured by dynamic 11C-methionine PET. Ph.d.-afhandling. Århus Universitet, 2006.
- Cumming P, Pedersen MD, Minuzzi L, Mezzomo K, Danielsen EH, Iversen P, Aagaard D, Keiding S, Munk OL, Finsen B: Distribution of PK11195 binding sites in porcine brain studied by autoradiography in vitro and by positron emission tomography. *Synapse* 2006, 59, 418-426.
- Dahl K, Olsen AK: Dyrevelfærd hos transgene forsøgsdyr. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 8, 6-7.
- Doudet DJ, Rosa P, Munk OL, Ruth TJ, Jivan S, Cumming P: Effect of age markers for monoaminergic neurons of normal and MPTP-lesioned rhesus monkeys: A multi-tracer PET study. *Neuroimage* 2006, 30, 26-35.
- Geday J, Hermansen F, Rosenberg R, Smith DF: Serotonin modulation of cerebral blood flow measured with positron emission tomography (PET) in humans. *Synapse* 2005, 55, 224-229.
- Geday J, Østergaard K, Gjedde A: Stimulation of the subthalamic nucleus inhibits emotional activation of the fusiform gyrus. *Neuroimage* 2006, 33, 706-714.
- Gjedde A: Bedragerisk syn og hørelse. *Hjerneforum* 2006, 16-26.

Gjedde A: Blood-brain transfer and metabolism of oxygen. In: Blood-Brain Barriers: From Ontogeny to Artificial Interfaces, Dermietzel RS, Spray DC, Nedergaard M, eds. Hoboken: John Wiley & Sons, Ltd., volume 2, chapter 22, pp 523-549, 2005.

Gjedde A: Kønssdriftens neurobiologi. Hjernen og seksualitet. Bøgeskov, J., Elleman, K. eds. København: *HjerneForum*, 16-26, 2005.

Gjedde A: Om et laboratoriums tilblivelse. *Dansk Medicinhistorisk Årbog* 2006, 156-178.

Gjedde A: Subjectivity and self: The neurobiology of consciousness. In Search of the Mind Brain. Bohn, OS, Gjedde A, Saleemi A eds. Cambridge: Cambridge University Press, 2005.

Gjedde A, Johannsen P, Cold G, Østergaard L: Cerebral metabolic response to low blood flow: possible role of cytochrome oxidase inhibition. *J cereb blood flow metab* 2005, 25, 1183-1196.

Gjedde A, Wong DF, Rosa P, Cumming P: Mapping neuroreceptors at work: on the definition and interpretation of binding potentials after 20 years of progress. *Int Rev Neurobiol* 2005, 63, 1-20.

Grønbæk H, levertumorgruppen Århus Sygehus: Hepatocellulært carcinom og andre levertumorer. *Ugeskrift Læger* 2006, 168, 1219.

Heinz A, Siessmeier T, Wrase J, Buchholz H, Grunder G, Kumakura Y, Cumming P, Schreckenberger M, Smolka M, Rosch F, Mann K, Bartenstein: Correlation of alcohol craving with striatal dopamine synthesis capacity and D2/3 receptor availability: a combined [18F]DOPA and [18F]DMFP PET study in detoxified alcoholic patients. *Am J Psychiatry* 2005, 162, 1515-1520.

Husum H, Aznar S, Høyer-Hansen S, Hald Larsen M, Mikkelsen JD, Møller A, Mathé AA, Wörtwein G: Exacerbated aging-related loss of neurogenesis, neuropeptide Y immunoreactivity and 5-HT-immunoreactive fiber lengths in the hippocampus of flinders sensitive line 'depressed' rat. Implications to the pathophysiology of depression in adult and aged individuals. *J Neurosci Res* 2006, 84, 1292-1302.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Berthelsen AK, Keiding S, D'Amore F, Boesen AM, Roemer L, Specht L: Position emission tomography with or without computed tomography in the primary staging of Hodgkin's lymphoma. *Haematologica* 2006, 9, 482-489.

Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, Keiding S, Buus, S, d'Amore FA, Boesen, AM, Specht L: FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006, 1, 52-59.

Hyder F, Patel AB, Gjedde A, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG: Neuronal-glial glucose oxidation and glutamatergic-GABAergic function. *J Cereb Blood Flow* 2006, 26, 865-877.

Iversen P, Hansen DA, Bender D, Rodell A, Munk OL, Cumming P, Keiding S: Peripheral benzodiazepine receptors in the brain of cirrhosis patients with manifest hepatic encephalopathy. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006, 33, 810-816.

Jakobsen S, Kodahl GM, Olsen AK, Cumming P: Synthesis, radiolabeling and in vivo evaluation of [¹¹C]RAL-01, a potential phosphodiesterase 5 radioligand. *Nucl Med Biol* 2006, 33, 593-597.

Jakobsen S, Pedersen K, Smith DF, Jensen SB, Munk OL, Cumming P: Detection of { alpha } 2-Adrenergic Receptors in Brain of Living Pig with ¹¹C-Yohimbine. *J Nucl Med* 2006, 47, 2008-2015.

Jelsing J, Nielsen R, Olsen AK, Grand N, Hemmingsen R, Pakkenberg B: The postnatal development of neocortical neurons and glial cells in the Göttingen minipig and the domestic pig brain. *J Exp Biol* 2006, 209, 1454-1462.

Jelsing J, Olsen AK, Cumming P, Gjedde AH, Hansen A, Arnfred S, Hemmingsen R, Pakkenberg B: A volumetric screening procedure for the Göttingen minipig brain. *Exp Brain Res* 2005, 162, 428-435.

Jensen SB, Olsen AK: Svineheld - zoologisk verdenssensation. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 22, 30-31.

Jensen SB, Olsen AK, Pedersen K, Cumming P: Effect of monoamine oxidase inhibition on amphetamine-evoked changes in dopamine receptor availability in living pig: A dual tracer PET study with [¹¹C]harmin and [¹¹C]raclopride. *Synapse* 2006, 59, 427-434.

Katic I, Olsen AK: Forsøg på en veterinærhistorisk kalender. DSR-forlag, 2005.

Keiding S: Funktionel billeddannelse af leveren med positronemissionstomografi. *Ugeskrift Læger* 2005, 167, 1390.

Keiding S, Munk OL, Vilstrup H, Nielsen DT, Roelsgaard K, Bass L: Hepatic microcirculation assessed by positron emission tomography of first-pass ammonia metabolism in porcine liver. *Liver Int* 2005, 25, 171-176.

Keiding S, Sørensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H: Brain metabolism of ¹³N-ammonia during acute hepatic encephalopathy in cirrhosis measured by PET. *Hepatology* 2006, 42-50.

Kornum BR, Weikop P, Møller A, Knudsen GM, Aznar S: Serotonin depletion results in a decrease of the neural activation caused by acetylcholine in the rat hippocampus. *Brain Res* 2006, 1073, 262-268.

Kumakura Y, Gjedde A, Danielsen EH, Christensen S, Cumming P: Dopamine storage capacity in caudate and putamen of patients with early Parkinson's disease: correlation with asymmetry of motor symptoms. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006, 26, 358-370.

Kumakura Y, Vernaleken I, Grunder G, Bartenstein P, Gjedde A, Cumming P: PET studies of net blood-brain clearance of FDOPA to human brain: age-dependent decline of [¹⁸F]fluorodopamine storage capacity. *Cereb Blood Flow Metab* 2005, 25, 807-819.

Kupers R, Fumal A, de Noordhout AM, Gjedde A, Schoenen J, Ptito MI: Transcranial magnetic stimulation of the visual cortex induces somatotopically organized qualia in blind subjects. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103, 13256-13260.

Laurberg JM, Böttcher M, Falk E, Olsen AK, Hansen SB, Morrison M, Ricketts SA: Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques with FDG-PET. *Atherosclerosis* 2006, Doi 10.10.16.

Laurberg JM, Olsen AK, Hansen SB, Böttcher M, Morrison M, Ricketts SA, Falk E: Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques with FDG-microPET: No FDG accumulation. *Atherosclerosis* 2006, Doi 10.10.16.

Lind NM, Olsen AK, Moustgaard A, Jensen S, Jakobsen S, Hansen A, Arnfred S, Hemmingsen R, Gjedde AH, Cumming P: Mapping the amphetamine-evoked dopamine release in the brain of the Gottingen minipig. *Brain Res Bull* 2005, 15, 1-9.

Lind NM, Gjedde AH, Moustgaard A, Olsen AK, Jensen S, Jakobsen S, Arnfred S, Hansen A, Hemmingsen R, Cumming P: Behavioral response to novelty correlates with dopamine receptor availability in striatum of Gottingen minipigs. *Behav Brain Res* 2005, 7, 172-177.

Linnert J: Afhængighedstilstand. *Psyke & Logos* 2005, 1, 26.

Linnert J: Heterogeneity in addiction: When similarity makes a difference. *Psyke & Logos* 2005, 1, 108-123.

Linnert J, Røjskjær S, Nygaard J, Maher BA: Episodic Chasing in Pathological Gamblers using the Iowa Gambling Task. *Scand J Psychology* 2006, 47, 43-49.

Maher BA, Manschreck TC, Linnert J: Quantitative assessment of the frequency of normal associations in the utterances of schizophrenia patients and healthy controls. *Schizophrenia Research* 2005, 78, 219-224.

Minuzzi L, Nomikos G, Wade M, Jensen S, Olsen AK, Cumming P: Interaction between LSD and dopamine D2/3 binding sites in pig brain. *Synapse* 2005, 15, 198-204.

Minuzzi L, Olsen AK, Bender D, Arnfred S, Grant R, Danielsen EH, Cumming P: Quantitative autoradiography of ligands for dopamine receptors and transporters in brain of Gottingen minipig: Comparison with results *invivo*. *Synapse* 2006, 4, 211-219.

Mortensen MV: Brain maps of auditory processes in normal hearing, postlingual deafness and cochlear implantation. Ph.D. thesis, 2005.

Mortensen MV, Madsen S, Gjedde A: Use of time differences in normal hearing - cortical processing of promontorial stimuli. *Hear Res* 2005, 205, 94-101.

Mortensen MV, Madsen S, Gjedde A: Cortical responses to promontorial stimulation in postlingual deafness. *Hear Res* 2005, 209, 32-41.

Mortensen MV, Mirz F, Gjedde A: Restored speech comprehension linked to activity in left inferior prefrontal and right temporal cortices in postlingual deafness. *Neuroimage* 2006, 2, 842-852.

Olsen AK: Aflivning af forsøgsdyr. *Dansk Veterinærtidsskrift*, 2005, 11, 10-11.

- Olsen AK: Besidder dyr bevidsthed? *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 1, 6-7.
- Olsen AK: Billeddannende teknikker til forskning og klinik. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 20, 14-15.
- Olsen AK: Brug af humane målemetoder til undersøgelse af koagulation og fibrinolyse i plasma fra forsøgsdyr. *DSTH-forum* 2005, 5, 10-11.
- Olsen AK: Cancerdiagnostik med PET/CT. Bliver det en veterinær realitet. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2005, 24, 20-21.
- Olsen AK: De akutte og kroniske virkninger af ecstasy undersøges i grise. *Hospital Health Care* 2006, 1, 2-4.
- Olsen AK: De første klonede grise født i Foulum: Teknikken skal skabe dyremodeller for menneskets sygdomme. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 14, 36-37.
- Olsen AK: Dyremodeller indenfor neurovidenskab. *Dansk Veterinærtidsskrift*, 2005, 20, 16-18.
- Olsen AK: Ecstasys skadelige virkning bliver undersøgt i grise. *Dyrlægemagasinet* 2006, 2, 16-19.
- Olsen AK: Grise på ecstasy: Dyremodeller - mod en sundere fremtid. KVL-Temahæfte, 2006.
- Olsen AK: Mellem medicin og ingeniørvidenskab. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2005, 2, 8-9.
- Olsen AK: Ilderen som forsøgsdyr. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2005, 6, 8-9.
- Olsen AK: Indtryk fra årets Scandlas symposium. Næste år er Helsingør værtsby. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2005, 16, 14-15.
- Olsen AK: Jamen, man skyder da grise? : Dyremodeller - mod en sundere fremtid. KVL-Temahæfte, 2006.
- Olsen AK: Overhyppighed af selvmord blandt dyrlæger. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2005, 23, 12-13.
- Olsen AK: ScandLAS-symposiet med fokus på miljøberigelse. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 15, 16-17.
- Olsen AK: Toksikologi. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 20, 10-12.

- Olsen AK: Transgene mus - et stærkt redskab i den biomedicinske forskning. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 5, 12-13.
- Olsen AK: Vildhesten tilbage på græsstepperne i Mongoliet. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 24, 24-25.
- Olsen AK, Keiding S, Munk OL: Effect of hypercapnia on cerebral blood flow and blood volume in pigs studied by positron emission tomography. *Comp Med* 2006, 56, 416-420.
- Olsen AK, Svendsen O: Kan fostre opleve smerte? *Dansk Veterinærtidsskrift* 2006, 15/16, 8-9.
- Palleesen KJ: Hemisfærernes musik. *Kritik* 2005, 38, 39-45.
- Palleesen KJ, Brattico E, Bailey C, Korvenoja A, Koivisto J, Gjedde A, Carlson S: Emotion processing of major, minor and dissonant chords: An fMRI study. *Neurosciences and Music II: From Perception to Performance*, 1060, 2005.
- Pedersen MD, Minuzzi L, Wirenfeldt M, Madsen TM, Slidsborg C, Cumming P, Finsen B: Up-regulation of PK11195 binding in areas of axonal degeneration coincides with early microglial activation in mouse brain. *Eur J Neurosci* 2006, 24, 991-1000.
- Prytz H, Keiding S, Björnsson E, Broomé U, Almer S, Maria C, Munk OL: Dynamic FDG-PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006, 44, 1572-1580.
- Ptito M, Moesgaard S, Gjedde A, Kupers R: Cross-modal plasticity revealed by electrotactile stimulation of the tongue in the congenitally blind. *Brain* 2005, 128, 606-614.
- Ptito M, Kupers R: Cross-modal plasticity in early blindness. *J Integr Neurosci* 2005, 4, 479-488.
- Rasmussen P, Dawson EA, Nybo L, van Lieshout JJ, Secher NH, Gjedde A: Capillary-oxygenation-level-dependent near-infrared spectrometry in frontal lobe of humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2006, 5, 1082-1093.

Rosa P, Lou H, Cumming P, Pryds O, Karrebæk H, Lunding J, Gjedde A: Methylphenidate-evoked changes in striatal dopamine correlate with inattention and impulsivity in adolescents with attention deficit hyperactivity disorder. *Neuroimage* 2005, 15, 868-876.

Saleemi A, Bohn OS, Gjedde A: In search of a language for the mind brain. Aarhus University Press, 2005.

Schlünzen L, Cold GE, Rasmussen M, Vafae MS: Effects of dose-dependent levels of isoflurane on cerebral blood flow in healthy subjects studied by PET. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50, 306-312.

Schlünzen L, Vafae SM, Gold GE, Rasmussen M, Nielsen JF, Gjedde A: Different concentrations are more than one. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006, 50, 123-124.

Schousboe A, Waagepetersen HS, Bak LK, Johansen ML, Keiding S, Vilstrup H, Iversen P, Sørensen M: Når skrumpelever får hjernen til at slå fra. *Lægemiddelforskning* 2006. Institut for Farmakologi og Farmakoterapi, Københavns Universitet.

Siessmeier T, Zhou Y, Buchholz H, Landvogt C, Vernaleken I, Piel M, Schirmacher R, Rosch F, Schreckenberger M, Wong DF, Cumming P, Grunder G, Bartenstein P: Parametric mapping of binding in human brain of D2 receptor ligands of different affinities. *J Nucl Med* 2005, 46, 964-972.

Siessmeier T, Kienast T, Wrase J, Larsen JL, Braus DF, Smolka MN, Buchholz HG, Schreckenberger M, Rosch F, Cumming P, Mann K, Bartenstein P, Heinz A: Net influx of plasma 6-[18F]fluoro-L-DOPA (FDOPA) to the ventral striatum correlates with prefrontal processing of affective stimuli. *Eur J Neurosci* 2006, 24, 305-313.

Smith DF, Dyve S, Minuzzi L, Jakobsen S, Munk OL, Marthi K, Cumming P: Inhibition of [(11)C]mirtazapine binding by alpha(2)-adrenoceptor antagonists studied by positron emission tomography in living porcine brain. *Synapse* 2006, 8, 463-471.

Smith DF, Marthi K, Munk OL, Cumming P, Jakobsen S: PET neuroimaging of [(11)C]mirtazapine enantiomers in pigs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006, 16, 350-357.

Studenov AR, Jivan S, Lu J, Adam MJ, Jensen SB, O'Neil JP: An Improved Method for the Radiosynthesis of [(11)C]Methylphenidate. *J Label Compd Radiopharm* 2006, 455-458.

Søndergaard, HS, Böttcher M, Madsen MM, Schmitz O, Hansen SB, Nielsen TT, Bøtker HE: Impact of type 2 diabetes on myocardial insulin sensitivity to glucose uptake and perfusion in patients with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006, 12, 4854-4861.

Sørensen M, Horsman MR, Cumming P, Munk OL, Keiding S: Effect of intratumoral heterogeneity in oxygenation status on FMISO pet, autoradiography, and electrode Po₂ measurements in murine tumors. *Int J Radiation Oncol Biol Phys* 2005, 62, 854-861.

Sørensen M, Keiding S: Ammonia metabolism in cirrhosis. In: Hepatic encephalopathy and nitrogen metabolism (eds. Häussinger D, Kircheis G, Schliess F). Springer 2006: pp 406-409.

Sørensen M, Keiding S: Reply to letter-to-the editor by Lockwood A, Wack D. The brain permeability-surface product for ammonia. *Hepatology* 2006, 4, 1053-1054.

Villeneuve M, Kupers R, Gjedde A, Ptito M, Casanova C: Pattern-motion selectivity in human pulvinar. *Neuroimage* 2005, 1, 474-480.

Vuust P, Pallesen KJ, Bailey C, van Zuijen T, Gjedde A, Roepstorff A, Østergaard L: To musicians, the message is in the meter. Pre-attentive neuronal responses to incongruent rhythm are left-lateralized in musicians. *Neuroimage* 2005, 24, 560-564.

Wong DF, Kuwabara H, Schretlen DJ, Bonson KR, Zhou Y, Nandi A, Brasic JR, Kimes AS, Maris MA, Kumar A, Contoreggi C, Links J, Ernst M, Rousset O, Zúkin S, Grace A, Lee JS, Rohde C, Jasinski DR, Gjedde A, London ED: Increased occupancy of dopamine receptors in human striatum during cue-elicited cocaine craving. *Neuropsychopharmacol* 2006, 12, 2716-2727.

AKTIVE PROJEKTER I PET-CENTRET 2005 OG 2006

- 02 Leverforskning.
- 70 Nordisk PSC og HCC: Cholangiokarcinom- og hepato cellulært carcinom.
- 76 Misbrugsstoffers virkning på grisehjerne.
- 81 GSK kontraktforskning.
- 85 PERI - Positron-Emitting Radiotracer Invention.
- 89 HE/PK - Perifer benzodiazepin-receptor i hjernen.
- 102 Hjertets glukose metabolisme og perfusion hos patienter med NIDDM og iskæmisk hjertesygdom vurderet ved PET.
- 105 Kortlægning af sanseoverførsel mellem hjerneregioner hos blinde.
- 106 Effekten af peritonealdialyse på den myokardielle perfusion hos patienter med diabetisk nefropati.
- 107 Betydningen af nitrogenoxid og sympaticus-aktivering for perfusionsreg. i det diabetiske myokardium.
- 111 Serotonin og stroke - serotonerge mekanismers indflydelse på motor funktion og postsynaptisk receptorer.
- 121 En randomiseret undersøgelse af værdien af PET-skanning med FDG til stadieinddeling af ikke-småcellet lungecancer.
- 123 Mirtazapine enantiomers in pigs.
- 126 Undersøgelser over dopamintransmissionen i striatum ved bevidst opfattelse af sanseindtryk.
- 131 C-11 mirtazapine and noradrenergic binding.
- 133 Inferiore, mediale prefrontale cortex.
- 134 Harmine.
- 136 Det danske PET/depressionsprojekt: Follow-up undersøgelse.
- 139 Dopamin neurotransmission og hjerneaktivitet hos ludomaner under computer-baserede spilleformer.
- 140 Galaktoseomsætning og -flow i griselever.
- 141 PET-undersøgelse af hjernens metabolisme under brug af mobiltelefoner.
- 143 Evaluering af blodgennemstrømningen i det acetabulare segment efter Ganz osteotomi.
- 144 Parkinsons sygdom bedømt ved PET, herunder belysning af memantins farmakologiske effekt.
- 145 MeO-DMT.
- 146 Effekten af GLP-1 på glukoseoptagelsen i CNS i hjertet hos raske personer under normoglycæmi vurderet ved PET.
- 147 ¹⁸F-galaktose PET/CT af grise efter strålebehandling af leveren.
- 148 Tumor hypoxia and microenvironment .
- 149 AD-ANA mus.
- 150 MIND mus.

- 151 Kemiudvikling med rotte.
- 152 Mirtazapine Receptor Occupancy.
- 153 Development and use of [11C] RAL-01 in pigs using PET.
- 158 Hjerne/lever rotte.
- 159 Apparaturtest og metodeudvikling.
- 160 Kemiudvikling.
- 161 Ændringer i hjernes iltopagelse og blodgennemstrømning hos patienter med svær forsnævring af halspulsåren sammenlignet med raske forsøgspartagere.
- 162 Fokale cerebrale ændringer i glucose metabolisme ved overgang fra bevidstløs til vågen tilstand.
- 163 YOH/AMP.
- 164 Novartis kontraktforskning.
- 165 Kontinuerlig infusion af Racloprid til måling af dopamin i grise.
- 166 Hjernens energistofskifte hos patienter med levercirrose og akut hepatisk encefalopati målt med PET.
- 168 NS 1209.

MEDARBEJDERE VED PET-CENTRET 2005 OG 2006

Afdelingsledelsen

Albert Gjedde Helle Jung Larsen

Øvrig ledergruppe

Arne Møller Dirk Bender
Flemming Hermansen Susanne Keiding
Søren Baarsgaard Hansen Aage Kristian Olsen

Bioanalytikere

Dorthe Jespersen Eva Seier Petersen
Fatima Bokada Gitte Kodahl
Helle Danielsen Line Rasmussen
Lone Korsgaard Mette Simonsen
Vikie Larsen

Servicesassistenter

Anne Toftelund Hansen (afløser) Hanne Hjort
Stefanie Isachsen (afløser) Pia Loft

Sekretærer

Bente Brix (3 mdr) Birthe Hedegaard Jensen
Jette Kristensen (2005) Julie Christiansen (2006)
Michele Gammeltoft Palle Monefeldt
Tine Astrup Aanerud (2006)

Teknikere og it-medarbejdere

Jens Kristian Graverholt Jørgen Kold (2006)
Kim Vang Hansen (2006) Poul Erik Nielsen
Thomas Knak (2006) Torben Lund

Radiokemikere

Geza Horvath (2006)	Hélène Audrain
Sorin Aburel (2005)	Steen Jakobsen
Svend Borup Jensen	

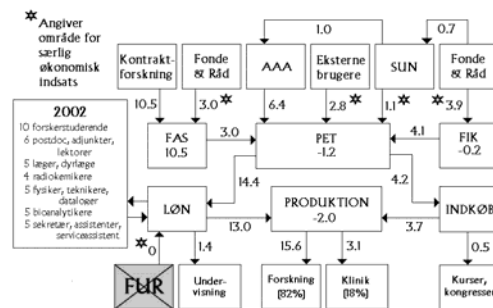
Øvrige forskere og forskningsstuderende

Anders Rodell	Christopher Bailey
Donald Smith	Doris Doudet (2006)
Ericka Peterson	Hans Lou
Jacob Geday	Jakob Linnet
Joel Astrup Aanerud (2006)	Karen Johanne Pallesen
Kasper Pedersen	Kristine Thomsen
Line Gebauer Josefsen	Luciano Minuzzi
Lynn Yi Ching Ho	Malene Vejby Mortensen (2005)
Manouchehr Vafaee	Mette Buhl Callesen
Mette Møller	Michael Sørensen
Michael Winterdahl	Mikkel Wallentin
Nicoline Hall	Ole Munk
Paul Cumming (2005)	Per Borghammer
Peter Iversen	Ron Kupers (2005)
Sara Bettio	Søren Dinesen Østergaard
Yoshiyuki Nomura (2006)	Maurice Ptito (2005)

ÅRSREGNSKAB 2005 OG 2006

Et enkelt hjertesuk skal der lyde fra afdelingsledelsen på dette sted: De økonomiske styringsredskaber er ikke velfungerende for en afdeling som PET-centret, der henter en meget stor del af sine ressourcer udefra. Styringen af tre forskellige sæt af konti, driftskonti, forskningskonti på Århus Sygehus (FAS) og forskningskonti på Aarhus Universitet (FIK), sker med værktøjer og principper, som ville få enhver bank til at rødme. Det virker, som om det slet ikke er meningen, at de enkelte afdelinger skal have selvstændig regnskabsføring og –styring, fordi den decentraliserede økonomi alene er tænkt som en tilladelse til afholdelse af bestemte udgifter men ikke som en indbydelse til den enkelte afdeling om selv at forestå budgettering og økonomisk planlægning med henblik på fremtiden. Konsekvensen er, at afdelinger med store forskningsbudgetter og indtægter udefra rent faktisk ikke kan håndtere deres egen økonomi ret langt frem.

Figuren viser PET-centrets pengestrømme i 2003. Det er åbenlyst, at det fuldstændigt overdrevne cigarkassesystem, som kendetegner den danske forskningsfinansiering, ikke er velegnet til rationelt økonomistyring af en forskningsindsats.



ÅRSREGNSKAB	2005	2006
Udgifter, PET, ÅS, Driftskonto		
Lønudgifter	10.866	13.132
Driftsudgifter	6.101	5.955
Underskud overført fra 2004/2005		772
I alt	16.967	19.849
Indtægter, PET, ÅS, Driftskonto		
Basisbevilling	10.555	9.368
<i>Løn</i>	7.473	6.847
<i>Drift</i>	3.082	2.521
Eksterne indtægter	5.640	9.868
<i>Udenamt (aftaleamter)</i>	4.343	5.262
<i>Overførte forskningsbevillinger</i>	1.215	3.260
<i>Udenamt (andre amter)</i>		984
<i>Undervisning</i>		362
Overskud fra 2004	82	
Samlede indtægter	16.195	19.236
Resultat 2005/2006	-772	-623

Uden for driftsregnskabet er begge år afholdt forskningsudgifter i størrelsesorden 10 millioner fra eksterne bevillinger.