

## PET-CENTRETS ÅRSBERETNING 2007



*Billede fra byggepladsen for DNC-huset, den 12. marts 2008.*

Redaktion af 2007-udgaven: Aage Kristian Olsen.  
Manuskript sendt til trykning den 25. marts 2008. Den endelige version trykt den 15. april 2008.

## INDHOLDSFORTEGNELSE

FORORD .....	4
PET-CENTRET TAKKER FØLGENDE FOR ØKONOMISK STØTTE .....	5
PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE.....	6
NYT TEKNISK Udstyr og Udflytningsplaner .....	9
RADIOKEMI/FARMACI VED PET-CENTRET .....	12
NS 9531 og NS 9762 – endnu to serotonin receptor transportør ligander .....	16
Kontraktforskning ved PET-centret .....	18
Microfluid-systemer.....	19
Testning af nye sporstoffer i mus og rotter .....	21
HJERNEFORSKNING I PET-CENTRET .....	22
ENERGIOMSÆTNING I HJERNEN .....	27
Effekten af GLP-1 på glukoseoptagelsen i CNS og hjerte ved hypoglykæmi .....	27
Effekten af GLP-1 på glukoseoptagelsen i CNS og hjerte ved normoglykæmi .....	29
Forbedret tilførsel af ilt til hjernen med indånding af carbogen .....	32
PET i MIND: udvikling af radioaktivt mærkede peptider .....	36
Er der plaques i hjernen hos ældre minigrise?.....	37
Glukoseomsætning og gennemblødning i hjernen ved Parkinsons sygdom .....	39
MONOAMINERG NEUROMODULATION .....	40
DOPAs omdannelse til dopamin i serotonerge neuroner .....	40
Mirtazapins binding til receptorer i hjernen .....	42
Serotonerg neurotransmission ved apopleksi og aldring .....	44
Monoaminerg regulering af aktiviteten i præfrontalbark .....	46
STIMULATION AF MONOAMINERG AKTIVITET I HJERNEN .....	49
Elektrisk stimulation af monoaminerg aktivitet i hjernen .....	49
Hjernevirkninger af vagusnervestimulation .....	52
Hjernevirkninger af sakralnervestimulation .....	53
LEVERENS INDFLYDELSE PÅ HJERNENS ENERGIOMSÆTNING .....	54
Hæmmer forhøjet ammoniak hjernens energistofskifte?.....	54
Hjernens blodgennemstrømning og iltoptagelse ved hepatisk encefalopati .....	56

LEVERFORSKNING I PET-CENTRET 2007.....	58
Non-invasiv bestemmelse af leverens sporstof-tilførsel med PET/CT.....	62
Måling af levervævets gennemblødning.....	64
Dynamisk PET med <sup>18</sup> FDGal til måling af griseleverens galaktosekinetik.....	65
Ammoniakomsætning i muskelvæv hos cirrosepatienter og raske forsøgspersoner.....	66
Leverens omsætning af methionin.....	67
Leverens galdeudskillelse.....	68
Ændres hjernens gennemblødning ved tips?.....	69
Et multidisciplinært team til diagnostik og behandling af kræft i lever.....	70
PET ved primær levercellekræft.....	72
FDG PET ved kræft i leverens galdeveje.....	73
Klinisk betydning af FDG PET til påvisning af spredning af kræft fra tyk- eller endetarmen til leveren.....	74
ONKOLOGISK PET-FORSKNING.....	76
Klinisk betydning af PET-CT ved lokal avanceret rektumcancer eller recidiv af rektumcancer.....	77
Prospektiv undersøgelse af FDG-PET i behandling af patienter med lymfeknude-metastase til halsen fra ukendt primær tumor.....	78
Tumorphypoksi i mus: FDG- og FAZA-mikro-PET og autoradiografi.....	79
PET VED KARDIOLOGISKE OG ORTOPÆDISKE TILSTANDE.....	81
PETs muligheder ved kardiologiske tilstande.....	81
GH behandling af kvinder med turner syndrom, body composition og hjerte-funktion.....	83
Ganz osteotomi.....	84
PET/CT til monitorering af fusionen mellem knogler og henholdsvis equine knogleekstrakt, rhbmp-2 og autograft.....	86
DYREFORSØG PÅ PET-CENTRET.....	88
Behovet for ensartede forsøgsdyr til PET-skanning.....	90
Det postprandielle stofskifte hos pythonslanger.....	91
Sammenhængen mellem ETCO <sub>2</sub> og PaCO <sub>2</sub> hos bedøvede grise.....	92
Andre dyreforsøg udført i tilknytning til PET-centret.....	93
PUBLIKATIONSLISTE 2007.....	96
AKTIVE PROJEKTER I PET-CENTRET I 2007.....	100
MEDARBEJDERE VED PET-CENTRET I 2007.....	101

## FORORD

PET-centrets medarbejdere har hermed fornøjelsen endnu engang at præsentere en redegørelse for centrets arbejde, denne gang for året 2007. Vi vil gerne takke alle dem, der har støttet os på de mange forskellige måder i løbet af et år, hvor udviklingen i Århus fortsætter med uformindsket hast. Den videnskabelige produktion stiger støt, som det fremgår af litteraturlisten sidst i årsrapporten, og det sker sideløbende med en endnu hurtigere stigende klinisk indsats, især på det onkologiske område med de kombinerede PET-CT-skanninger, som er blevet international standard. Her har det selvfølgelig ikke været nogen hjælp, at Region Midtjylland stadig kun har den ene PET-CT-skanner, som står på PET-centret. Antallet af kliniske PET-CT-skanninger på den ene skanner overstiger allerede nu 1.000 på årsbasis, og det ser ud til, at vi skal op over 1.500, før der er udsigt, at Region Midtjylland kan tage den næste kliniske PET-CT-skanner i brug. Det er kun på grund af den overordentlige velvillige og uegennyttige indsats fra bioanalytikere, elektronikteknikere, fysikere og kemikere, at det har kunnet lade sig gøre.

En konsekvens af den stigende aktivitet er, at vi har bredt os over endnu flere lokaliteter på Århus Sygehus, sidst til den såkaldt ”gule villa” nedenfor kontorgangen i bygning 14a. Det er sket i samarbejde med neuroradiologisk afdeling for at huse endnu et antal medarbejdere tilknyttet vores fælles forskningscenter, også kendt som Danmarks Grundforskningsfonds Center for Funktionelt Integrativ Neurovidenskab (CFIN). Den ”gule villa” er en gammel professorbolig, som sidst husede afdelinger på patologisk institut, men nu er den hjemsted for de engelske gæsteprofessorer Uta og Chris Frith og deres yngre medarbejdere, som har støtte fra Danmarks Grundforskningsfond til lektor Andreas Roepstorffs tværfakultære forskningssamarbejde ”Interacting Minds”. I dette samarbejde udforskes den gensidige påvirkning, som bevidste mennesker udøver på hinanden. Det er ikke svært at forestille sig, at resultaterne af denne forskning kan komme mange mennesker til gode, når patienter og læger omgås hinanden. Heldigvis stiger Dansk Neuroforskningsscenters nye bygning (se forsiden) hurtigt op af jorden, og vi glæder os alle til det nye PET-center og de øvrige faciliteter, som vi forhåbentligt kan tage i brug i foråret 2009.

Selvom PET-centret er en del af Neurocentret på Århus Sygehus, sker der også store ting udenfor hjerneområdet, 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. Denne brede indsats bliver også gældende på Det nye Universitetshospital, som rejser sig ved siden af det eksisterende universitetshospital i Skejby, hvor masterplanen placerer PET-centret mellem det nye sygehus’ centre for neurologiske fag og onkologiske fag. Der bliver trængsel også til den tid, for en apparaturbevilling til instrumentcentret MindLab betyder, at der snart vil være endnu to 3 Tesla magneter i Neurocentret, og der er fra PET-centrets side ansøgt om en såkaldt magnetoencefalograf (MEG), som kan måle meget hurtige ændringer af hjernens magnetfelter, når hjernen arbejder, alt til gavn for patientarbejdet og udforskningen af fremtidens sygdomme. Igen går vi fremtiden fortrøstningsfuldt i møde, men dog med et vist tilbageholdt åndedræt. Tak for 2007!

Helle Jung Larsen & Albert Gjedde.

## **PET-CENTRET TAKKER FØLGENDE FOR ØKONOMISK STØTTE**

Aarhus Universitets Forskningsfond.  
Aarhus Universitets Rejsekonto.  
Aarhus Universitetshospitals Forskningsinitiativ.  
Augustinus Fonden.  
Civilingeniør Hans Lønborg-Madsens Mindelegat.  
Dansk Parkinsonforening.  
Desirée og Niels Ydes Fond.  
Det Sundhedsvidenskabelige Fakultets rejsekonto, Aarhus Universitet.  
Emma Skoubys Fond.  
Fonden af 2/7 1984 til Bekæmpelse af Parkinsons Syge.  
Fonden til Forskning af Sindslidelser.  
Fonden til Lægevidenskabens Fremme (A.P. Møller Fond).  
Forsknings- og Innovationsstyrelsen, Forskeruddannelse.  
Forsknings- og Innovationsstyrelsen, Det strategiske Forskningsråd.  
Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom (FSS).  
GlaxoSmithKline.  
Hørslevfonden.  
Johns Hopkins University.  
Klinisk Institut, Aarhus Universitet.  
Ludvig & Sara Elsass Fond.  
Lundbeckfonden.  
National Center for Responsible Gaming, Cambridge Health Alliance, The Institute for Research on Pathological Gambling and Related Disorders.  
National Institutes of Health (NIH).  
Novo Nordisk Fonden.  
Statens Humanistiske Forskningsråd.  
Statens Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd.  
Ulla og Mogens Andersens Fond.  
Velux Fondene.

## PET-CENTRETS KLINISKE ARBEJDE

*Helle Jung Larsen, afdelingsleder, ledende bioanalytiker*

Med afslutningen af de store ombygningsarbejder, der prægede 2005 og 2006, har vi i 2007 kunnet koncentrere os om at indfri de forventninger, der er til PET-centret med hensyn til både klinik og forskning. PET-centret råder nu over en PET/CT-skanner, en PET-skanner, en HRRT-skanner og en MikroPET-skanner foruden vores faciliteter til autoradiografi.

Den nye PET/CT-skanner fra august 2005 levede imidlertid ikke op til forventningerne og blev derfor efter aftale med leverandøren i september 2007 udskiftet til en 40-slice CT af nyeste type med større datakapacitet og med udvidet billedfelt i PET-delen, således at man enten kan optimere kvaliteten eller minimere skanningstiden. Udskiftningen af skanneren inklusive de nødvendige kvalitetskontroller og fornyet applikationstræning for bioanalytikere, radiografer, fysikere og læger i forbindelse med den nye skanner medførte, at der ikke kunne udføres PET/CT skanninger i fire uger.

Samarbejdsaftalen med Nuklearmedicinsk Afdeling, Radiologisk Afdeling og Neuroradiologisk Afdeling med hensyn til udførelse af PET/CT-skanninger eksisterer uændret på den lægefaglige side, mens radiograf-dækningen nu - grundet et forøget arbejdspress i Stråleterapien - varetages af radiografer fra Radiologisk Afdeling. Den forventede opkobling til RIS/PACS i PET-centret i marts måned med de lettelser i hverdagens papirgang, dette vil medføre, er desværre blevet udskudt til april 2008.

Antallet af patienter er forøget, og kravet er nu - fra maj måned 2007 - 1.000 patienter på årsbasis, hvilket svarer til tre hele kliniske dage. Næsten alle patienter undersøges med fuld CT og IV kontrast efterfulgt af PET-skanning. Herudover medfører kravet om kortere forløb for patienter i hoved-halskræftpakken, at der også må skannes kliniske patienter på en af de to dage, der ellers var forbeholdt forskning. Da forskningsmængden er uændret, har dette medført, at forskningsdagene er blevet længere med udvidet arbejdstid til følge. De kliniske skanninger på PET/CT-skanneren udføres primært med FDG, men der foretages nu også rutinemæssigt skanninger med FDOPA og Methionin. Udover det forøgede patientantal er også produktionen af FDG øget, da PET-centret leverer FDG til Ålborg Sygehus fire dage om ugen. Denne produktion starter kl. seks om morgenen, og varetages af PET-centrets bioanalytikere.

På PET-skanneren udføres som hidtil forskning en dag om ugen fra 07.30 til 19.00, mens de øvrige dage er fordelt mellem forskning og kliniske undersøgelser.

De kliniske undersøgelser omfatter hovedsagelig hjerneundersøgelser: aktivering, CBF og Diamox, alle med  $H_2^{15}O$  samt dynamiske optagelser med FDOPA, Methionin og Raclopride. Herudover foretages enkelte dynamiske leverundersøgelser med FDG,  $H_2^{15}O$ , Acetat og FDOPA.

På HRRT-skanneren udføres nu de samme typer hjerneskaninger som på PET-skanneren, men endnu bruges den overvejende til forskning. MikroPET-skanneren bruges i sagens natur udelukkende til forskning og udvikling på forsøgsdyr.

Det forøgede undersøgelsesantal har specielt for bioanalytikergruppen betydet en udfordring, da der ud af en samlet gruppe på ni har været og fortsat er tre på barselsorlov. Med tilsvarende tre på oplæring er der trukket store veksler på det tilbageværende personale, der har taget de daglige

udfordringer med det sædvanlige gode humør og gå-på-mod. Under hensyntagen til flere kræftpakker og endnu en PET/CT-skanner i 2009 er der forventninger om en øget normering af bioanalytikere i 2008.

Over en periode på to uger har der igen i 2007 i PET-centrets regi været afholdt CT-kursus med henblik på uddannelse af bioanalytikere til betjening af PET/CT-skannere, denne gang med deltagelse fra hele Vestdanmark og Norge. Dette kursus forventes at blive gentaget årligt, så længe der er behov herfor.

For alle personalegrupper har der i 2007 været stor aktivitet og mange forskellige udfordringer i forbindelse med såvel det øgede antal kliniske undersøgelser som de mange forskningsaktiviteter. Samarbejdet internt i PET-centret forløber fortrinligt mellem alle personalegrupper i et godt kollegialt arbejdsklima med gensidig respekt på tværs af de mange faggrupper og stor arbejdsglæde og fælles engagement i PET-centret.

En af årets store begivenheder i 2007 var første spadestik til DNC-huset, som dermed endelig bliver en realitet. Byggeriet vokser støt og roligt og kan iagttages fra første parket. Vi glæder os dagligt til de nye, flotte forhold, der står til rådighed fra 2009 og med forbedrede forhold for både patienter, forskere og personale.

PET-centrets kliniske og eksperimentelle skanninger i 2007:

Skanner	Organ	Tracer	Antal skanninger	Antal kliniske patienter
Klinisk PET:				
PET	Hjerne	FDG	19	19
PET	Hjerne, CBF	H <sub>2</sub> O	73	73
PET	Hjerne	FDOPA	13	13
PET	Hjerne	Methionin	5	5
PET	Hjerne	Racloprid	3	3
PET	Hjerne, Diamox x 4	H <sub>2</sub> O	36	9
PET	Hjerne, aktiv. x 9	H <sub>2</sub> O	108	12
PET	Hjerne, aktiv. x 12	H <sub>2</sub> O	72	6
PET	Hjerne	H <sub>2</sub> O & PIB	4	2
PET	Delkrop	FDG	18	18
PET	Helkrop	FDG	2	2
PET	Lever, dynamisk	FDG	4	4
PET	Lever, CBF	H <sub>2</sub> O	6	3
<b>I alt PET</b>			<b>363</b>	<b>169</b>
Klinisk PET/CT:				
PET/CT, lavdosis	Delkrop	FDG	287	287
PET/CT, lavdosis	Helkrop	FDG	11	11
PET/CT, diagnostisk	Delkrop	FDG	368	368
PET/CT, lavdosis	Lever	FDG	20	20
PET/CT diag./terapi	Delkrop	FDG	18	18
PET/CT diagnostisk	Helkrop	FDG	9	9
PET/CT, lavdosis	Hjerne	FDG	25	25
PET/CT, lavdosis	Delkrop	Methionin	2	2
<b>I alt PET/CT</b>			<b>740</b>	<b>740</b>
Forskningsskanninger:				
Dyreforsøg	Hjerne, lever mm.	Diverse	712	-
Humane forsøg	Hjerne, lever mm.	Diverse	387	-
<b>PET-skanninger i alt 2007</b>			<b>2.202</b>	<b>909</b>



## NYT TEKNISK UDSTYR OG UDFLYTNINGSPLANER

*Søren Baarsgaard Hansen, ledende sektionfysiker, ph.d.*

Startskudet for PET-centret ved Århus Sygehus var en bevilling fra Karen Elise Jensens Fond på 21 millioner kroner, som dækkede anskaffelse af en cyklotron og en PET-skanner. Det blev efterfølgende besluttet at placere udstyret i kælderen af bygning 10C, og takket være en bevilling fra Århus Amt blev en større ombygning igangsat, således at det nye PET-center officielt kunne indvies på sygehusets 100 års jubilæumsdag den 20. oktober 1993.

De relativt beskedne lokaler i kælderen af bygning 10C sikrede, at PET hurtigt blev et tilgængeligt diagnostisk værktøj til glæde for forskere og klinikere ved Århus Universitetshospital, og udgjorde desuden en god ramme for centrets aktiviteter de første år. Men allerede efter 3 - 4 år var behovet for især kontorpladser vokset betydeligt, og de første medarbejdere måtte flytte til nyrenoverede lokaler på 7. sal i bygning 10A. Denne udvikling har fortsat gennem årene, således at PET-centret i dag er nødsaget til at have medarbejdere spredt på fem forskellige lokaliteter på Århus Sygehus. Efter installation af en PET/CT-skanner og en specialiseret hjerneskaner (HRRT) i sommeren 2005 er der desuden fremkommet et særdeles stort pres på centrets oprindelige lokaler i kælderen af bygning 10C, som nu primært benyttes til laboratorier, PET-skannere, venterum og de mest nødvendige personale- og kontorfaciliteter. Lokalerne må i dag betegnes som klart utilstrækkelige og utidssvarende, og det vil ikke være muligt indenfor de nuværende fysiske rammer at sikre en fortsat faglig udvikling og opfyldelse af nyeste regler til GMP-produktion, eller at imødekomme den stærkt stigende efterspørgsel på kliniske PET/CT-undersøgelser, som vi oplever netop i disse år.

De første tanker om en væsentlig udbygning af PET-centrets faciliteter i form af en helt ny bygning på Århus Sygehus går tilbage til årtusindskiftet, og har igennem årene taget forskellige former og senest været udfordret af planerne om at samle alle de århusianske sygehuse i et nyt universitetshospital ved Skejby. Men i begyndelse af 2007 blev det endelig besluttet at igangsætte et byggeri til Dansk Neuroforskningssenter (DNC), som er et formaliseret samarbejde mellem Århus Sygehus og Aarhus Universitet om hjerneforskning. Opførelsen af det nye hus, også kaldet DNC-huset, påbegyndtes i foråret 2007, og de første dele af huset forventes klar til ibrugtagning i september 2008. Det nye hus får et samlet etageareal på ca. 6.000 m<sup>2</sup> fordelt på syv etager, og PET-centret kommer til at råde over hele kælderetagen, samt kontorlokaler på andre etager i bygningen.



*Grafisk fremstilling af DNC-husets facade ud mod Nørrebrogade.  
Det nye hus opføres i tilknytning til "Højhuset" ved Århus Sygehus.*

Det nye kælderplan repræsenterer en væsentlig forbedring og udbygning af PET-centrets lokaler med følgende faciliteter:

- tre nye skannerrum til PET eller PET/CT
- to nye lokaler (bunkers) til cyklotroner
- tre nye laboratorier til produktion af radioaktive sporstoffer (ét til GMP-produktion og to til udvikling)
- et nyt laboratorium til kvalitetskontrol af radioaktive sporstoffer
- et nyt laboratorium til ikke-radioaktiv kemi
- stærkt forbedrede værkstedsfaciliteter (elektronik og finmekanik)
- nyt pakkerum til forsendelse af sporstoffer til andre sygehuse
- forbedrede ventefaciliteter for patienter og pårørende
- separat bagindgang til alle skannerrum for diskret transport af udstyr og forsøgsdyr

De nye lokaler vil i stort omfang blive bestyktet med nyt udstyr, som forventes indkøbt i løbet af 2008 og installeret i 2009. Udstyrslisten omfatter indtil videre en cyklotron, to PET/CT-skannere, fem hot-cells, syntesemoduler til  $^{11}\text{C}$ - og  $^{18}\text{F}$ -kemi, dispenser, samt forskelligt mindre udstyr efter behov. EU-udbud for det omtalte udstyr er under forberedelse og forventes igangsat foråret 2008. Udover indkøb af nyt udstyr bidrager afdelingens personale (teknikere, fysikere og kemikere) med forskellige tekniske løsninger til de nye laboratorier.

Efter udflytning til de nye lokaler gennemføres en renovering af den eksisterende kælder i bygning 10C med henblik på at opnå en væsentlig styrkelse af den prækliniske forskning med nye PET/CT/MRI-skannere til små forsøgsdyr, forbedrede faciliteter til operation og opstaldning af forsøgsdyr, samt forskellige støttefaciliteter som personaleomklædning og depotplads. Oprindeligt var det planen at flytte de eksisterende PET-skannere (PET/CT og HRRT) ud i det nye kælderplan, men set i lyset af den meget store efterspørgsel på kliniske PET/CT-undersøgelser overvejes muligheden for eventuelt at bibeholde en af de nuværende PET-skannere i drift i den eksisterende kælder, for derved på kort sigt at kunne øge kapaciteten for PET/CT-undersøgelser svarende til tre skannere i fuld drift.

Med den ovenfor beskrevne forbedring af PET-centrets fysiske rammer vil vi kunne sikre en forsat udvikling af de eksperimentelle faciliteter, metoder, og undersøgelsesportefølje til glæde for primært forskere og klinikere ved Århus Universitetshospital. Endvidere forventes, at den stærkt stigende efterspørgsel på kliniske PET/CT-undersøgelser indenfor især onkologi vil kunne imødekommes over en kortere årrække.



*Oversigtstegning for PET-centrets nye laboratorier i tilknytning til DNC-huset. De to rum til cyklotroner er vist nederst til venstre, radiokemifsnittet i midten og de tre skannerrum til højre.*



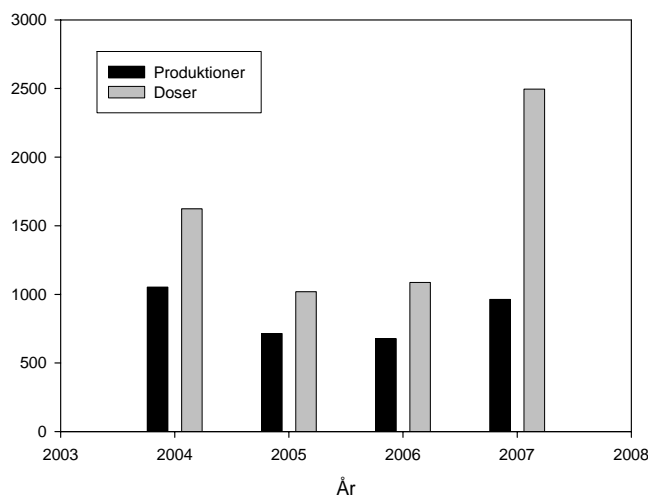
*Indretningstegninger for de nye kemilaboratorier (til venstre) og de tre nye skannerrum med tilhørende betjeningsrum og lokaler til patientforberedelse (til højre).*

## RADIOKEMI/FARMACI VED PET-CENTRET

*Dirk Bender, ledende kemiker og adjungeret lektor, ph.d.*

Sammenlignet med 2006 steg antallet af fremstillede radiofarmaceutiske doser til human brug i 2007 drastisk: Fra 1.533 doser i 2006 til 2.496 doser (61 % stigning) i 2007. Antallet af fremstillede doser er dermed den højeste i PET-centrets historie. Årsagen er en forøget efterspørgsel af sporstoffet FDG til PET/CT-undersøgelser, både ved Århus Sygehus og Aalborg Sygehus. I 2007 fremstillede PET-centret 1.827 doser FDG, næsten 75 % af alle brugte doser. Stigningen i de fremstillede doser dækkes p.t. ved produktion af større enkelte batcher, som bagefter deles i mindre portioner til de enkelte brugere. Dermed har vi på trods af forøgelsen i antallet af doser, stadig den samme produktion som i de tidligere år, se figuren. Der forventes en yderligere forøgelse af FDG-produktionen i 2008, dog ikke på samme niveau som for 2007.

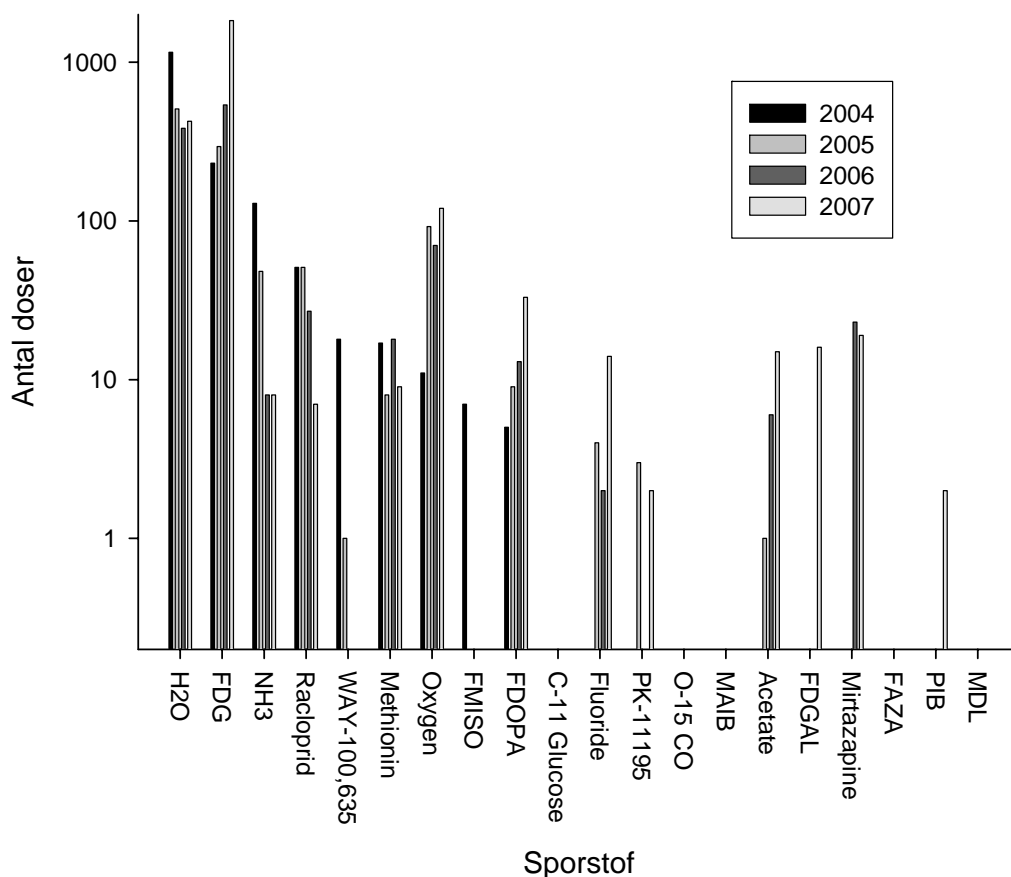
Den totale radioaktivitetsmængde til humane sporstofproduktioner var 7.892 GBq i 2007, og heraf udgjorde de 6.358 GBq alene sporstoffet  $^{18}\text{F}$ FDG. Det er 50 % højere end de 4.231 GBq i 2006, hvoraf de 3.141 GBq alene var sporstoffet  $^{18}\text{F}$ FDG. Sporstofproduktionen til prækliniske undersøgelser i forsøgsdyr var på samme niveau som i 2006.



*Antallet af doser og produktioner til humant brug.*

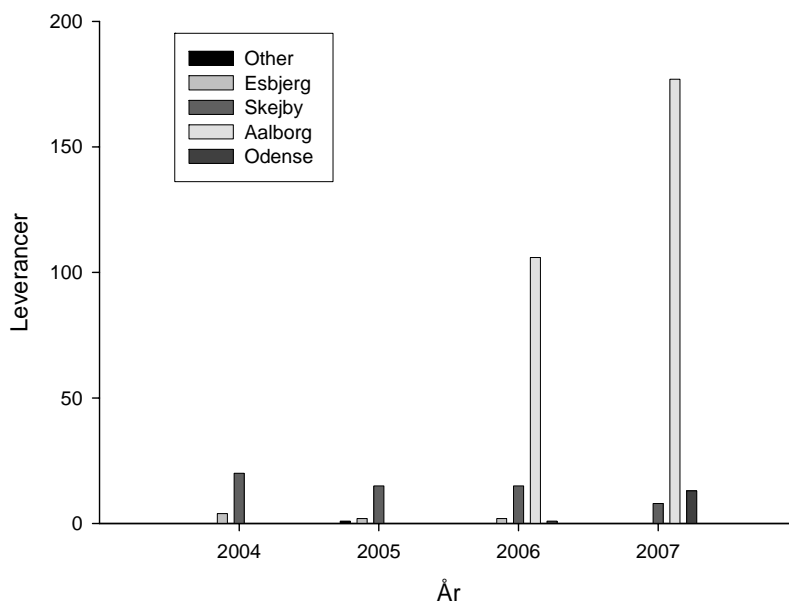
Ved siden af det stigende-FDG forbrug observerede radiofarmacien ved PET-centret også en forøget efterspørgsel af sporstoffet FDOPA, som bruges til undersøgelse af patienter med Parkinsons sygdom og patienter med neuroendokrine tumorer. Her var stigning på 153 %. Produktionen af andre sporstoffer til humane undersøgelser var derimod på samme niveau som tidligere, se figuren.

Fejlraten i 2007 var 3,6 % (35 ud af 963 produktioner) og dermed lidt lavere end i 2006 (6,1 %). Dog var der store forskelle i fejlraten for de enkelte sporstoffer. Specielt ved fremstillingen af sporstoffer mærket med isotopen kulstof-11 var der store problemer i 2007. Årsagen var en meget ustabil kørsel af en PET-centrets produktionsapparater, som endte med et fuldstændigt nedbrud i september 2007. Apparatet erstattes i februar 2008, og der forventes igen stabile produktionsforhold fra medio marts 2008.



*Sporstofproduktionen for årene 2004 til 2007.*

Også i 2007 leverede PET-centret sporstoffet  $^{18}\text{F}$ FDG ud af huset, se figuren på næste side. I forhold til 2006 var antallet af leverancer ud af huset i 2007 næsten dobbelt så højt. Størstedelen af leverancer gik til den nuklearmedicinske afdeling ved Aalborg Sygehus: 177 leverancer  $^{18}\text{F}$ FDG, i alt 2.479 GBq, svarende til 993 doser. Antallet af leverancer til Skejby Sygehus var derimod lidt faldende. Ved siden af FDG leverede PET-centret i 2007 i alt 13 gange, svarende til 17 doser, sporstoffet  $^{18}\text{F}$ FDOPA til Odense Universitetshospital.



Leverancer af sporstoffer ud af huset i perioden 2004 til 2007.

I 2007 blev sporstoffet [<sup>11</sup>C]MDL100,709 godkendt til brug i mennesker. [<sup>11</sup>C]MDL100,709 bruges til undersøgelser af serotonin 5-HT<sub>2A</sub> receptoren. Hermed er i alt 21 forskellige sporstoffer godkendt til brug hos mennesker. Til dyreforsøg kan der på rutinebasis fremstilles yderligere over 60 forskellige sporstoffer.

Også i 2007 deltog radiokemigruppen i præklinisk kontraktforskning for GlaxoSmithKline (GSK) med udvikling og fremstilling af nye sporstoffer, som blevet afprøvet på grise. Dog påvirkede nedbruddet af PET-centrets kulstof-11 kemi i høj grad denne aktivitet.

#### Forskningsaktiviteter

Ved siden af varetagelsen af rutineopgaver deltog PET-centrets kemikere også i 2007 meget aktiv i PET-centrets forskningsaktiviteter, både med egne radiokemisk relaterede projekter og med bidrag til andre mere klinisk orienterede forskningsprojekter. Ved "17<sup>th</sup>. International Symposium on Radiopharmaceutical Sciences", verdens største og vigtigste konference for radiokemi og – farmaci deltog PET-centrets kemikere med i alt ni bidrag, både som foredrag og postere.

Udover det indgik PET-centret radiokemigruppe i 2007 et samarbejdsaftale med "Institut für interdisziplinäre Isotopenforschung" (IIF) i Leipzig, Tyskland, og NeuroSearch A/S, med henblik på udvikling af sporstoffer til nikotin acetylcholin receptorer. PET-centret er også repræsenteret i den nystartede europæiske COST-samarbejdsaftale BM0607, "Targeted Radionuclide Therapy (TRNT)".

### Personaleudvikling

Sidst på året besluttede Svend Borup Jensen, som var ansat ved PET-centret i seks år at prøve noget nyt og tog imod et jobtilbud fra Fertin Pharma A/S. Som erstatning blev Karina Højrup Vase ansat. I november 2007 blev Dirk Bender udnævnt som adjungeret lektor ved Århus Universitets sundhedsvidenskabelige fakultet. Tabellen herunder giver overblik over alle sporstoffer til rådighed ved PET-centret.

Sporstoffer til rådighed ved Århus Sygehusets PET centret:  
(sporstoffer godkendt til human brug i kursiv, resten er til dyr).

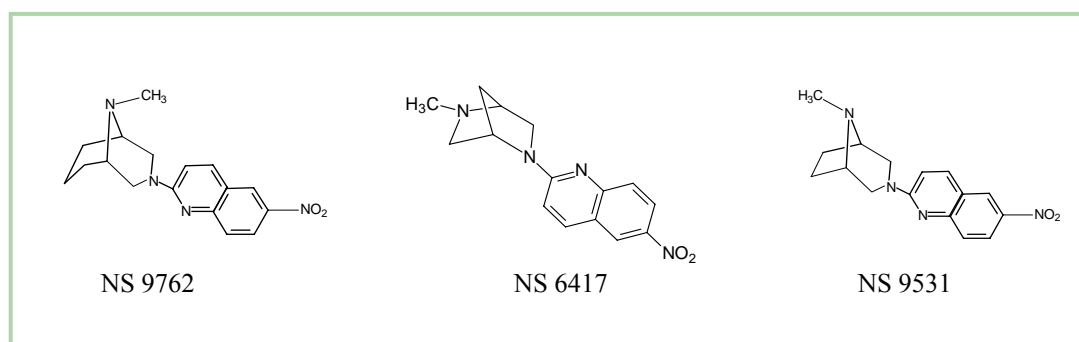
	Sporstof
Sukker stofskifte og sukker transport	$[^{18}\text{F}]$ fluorodeoxyglukose, $[^{11}\text{C}]$ glukose, $[^{18}\text{F}]$ -fluorogalactose, 3-O- $[^{11}\text{C}]$ methylglukose
Gennemblødning	$[^{15}\text{O}]$ vand, $[^{13}\text{N}]$ ammoniak, $[^{15}\text{O}]$ butanol
Ilt stofskifte	$[^{15}\text{O}]$ oxygen, $[^{11}\text{C}]$ acetat
Blod volumen	$[^{15}\text{O}]$ carbon monooxid, $[^{11}\text{C}]$ carbon monooxid
Amino syre	$[^{18}\text{F}]$ 6-fluoroDOPA, $[^{11}\text{C}]$ methionine, $[^{11}\text{C}]$ -methyl-alpha-isobutyric acid (MeAIB), $\alpha$ - $[^{18}\text{F}]$ fluoro- $\beta$ -alanine $[^{11}\text{C}]$ asparagine, $[^{11}\text{C}]$ 2,4-diaminobutyric acid, $[^{11}\text{C}]$ aspartic acid
Transportør ligander	<b>DAT:</b> $[^{11}\text{C}]$ $\beta$ -CIT-FE, $[^{11}\text{C}]$ NS 2214 <b>SERT:</b> $[^{11}\text{C}]$ DASB, $[^{11}\text{C}]$ NS9531, $[^{11}\text{C}]$ NS9762, $[^{11}\text{C}]$ NS 6417, $[^{11}\text{C}]$ NS 2495, $[^{11}\text{C}]$ NS 4194, $[^{11}\text{C}]$ NS 2456, $[^{11}\text{C}]$ NS 2381, $[^{11}\text{C}]$ venlafaxine, $[^{11}\text{C}]$ nefopam, $[^{11}\text{C}]$ nitroquipazine. <b>NET:</b> $[^{11}\text{C}]$ -SS-MeNER
Receptor ligander	$[^{11}\text{C}]$ Raclopride ( $D_{2,3}$ antagonist), $[^{11}\text{C}]$ -WAY 100,635 (5-HT <sub>1A</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ PK 11195 (peripheral benzodiazepine receptor ligand), $[^{11}\text{C}]$ mirtazapine (adrenoceptors), $[^{11}\text{C}]$ MDL100,907 (5-HT <sub>2A</sub> antagonist, $[^{11}\text{C}]$ mianserin (adrenoceptors), $[^{11}\text{C}]$ NMSP (5-HT and D <sub>2</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ FLB 457 (D <sub>2</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ SCH23390 (D <sub>1</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ NNC112 (D <sub>1</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ SKF 75670 (D <sub>1</sub> agonist), $[^{11}\text{C}]$ SKF 82957 (D <sub>1</sub> agonist), $[^{11}\text{C}]$ NPA (D <sub>2</sub> agonist), $[^{11}\text{C}]$ CP 643,051 (NK <sub>1</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ GR 205171 (NK <sub>1</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ SB 207145 (5-HT <sub>4</sub> antagonist), $[^{11}\text{C}]$ melatonin (MT receptor ligand), $[^{11}\text{C}]$ NS 3957(nicotinergic system), $[^{11}\text{C}]$ methylamantadine (NMDA antagonist), $[^{11}\text{C}]$ Flumazenil (dibenzodiazepine receptor ligand), $[^{11}\text{C}]$ Yohimbine (adrenoceptors)
Hypoxi markør	$[^{18}\text{F}]$ fluoromisonidazole, $[^{18}\text{F}]$ -FAZA
Forskellige	$[^{18}\text{F}]$ fluoride (knogle metabolisme), $[^{11}\text{C}]$ harmine (MAO inhibitor), $[^{11}\text{C}]$ rolipram (PDE IV inhibitor), $[^{11}\text{C}]$ PIB ( $\beta$ -amyloid plaque mærkning), $[^{11}\text{C}]$ methamphetamine and $[^{11}\text{C}]$ $\beta$ , $\beta$ -difluoromethamphetamine, $[^{11}\text{C}]$ Ral1 (PDEV ligand).

## NS 9531 OG NS 9762 – ENDNU TO SEROTONIN RECEPTOR TRANSPORTØR LIGANDER

Dirk Bender, ledende radiokemiker, ph.d., adjungeret lektor

### Baggrund og formål

I 2007 afprøvede vi to nye C-11 mærkede sporstoffer til *in vivo* måling af serotonin receptor transportøren: NS 9531 og NS 9762. Begge sporstoffer ligner strukturelt meget NS 6417, som vi afprøvede tidligere (se billedet nedenfor). Alle tre stoffer binder med meget højt affinitet til serotonin-transportøren og har samme *in vitro* bindingsegenskaber. Vi var derfor interesseret i, om og hvordan mindre strukturelle ændringer påvirker *in vivo* bindingen til serotonin transportøren.



NS 9762 og NS 9531 ligner strukturelt meget NS 6417, som tidligere er afprøvet.

### Metoder

PET-skanning af to grise med C-11 NS 9531 og NS 9762 før og efter citalopram behandling. Sammenligning af distributionsvolumen med C-11 NS 6417.

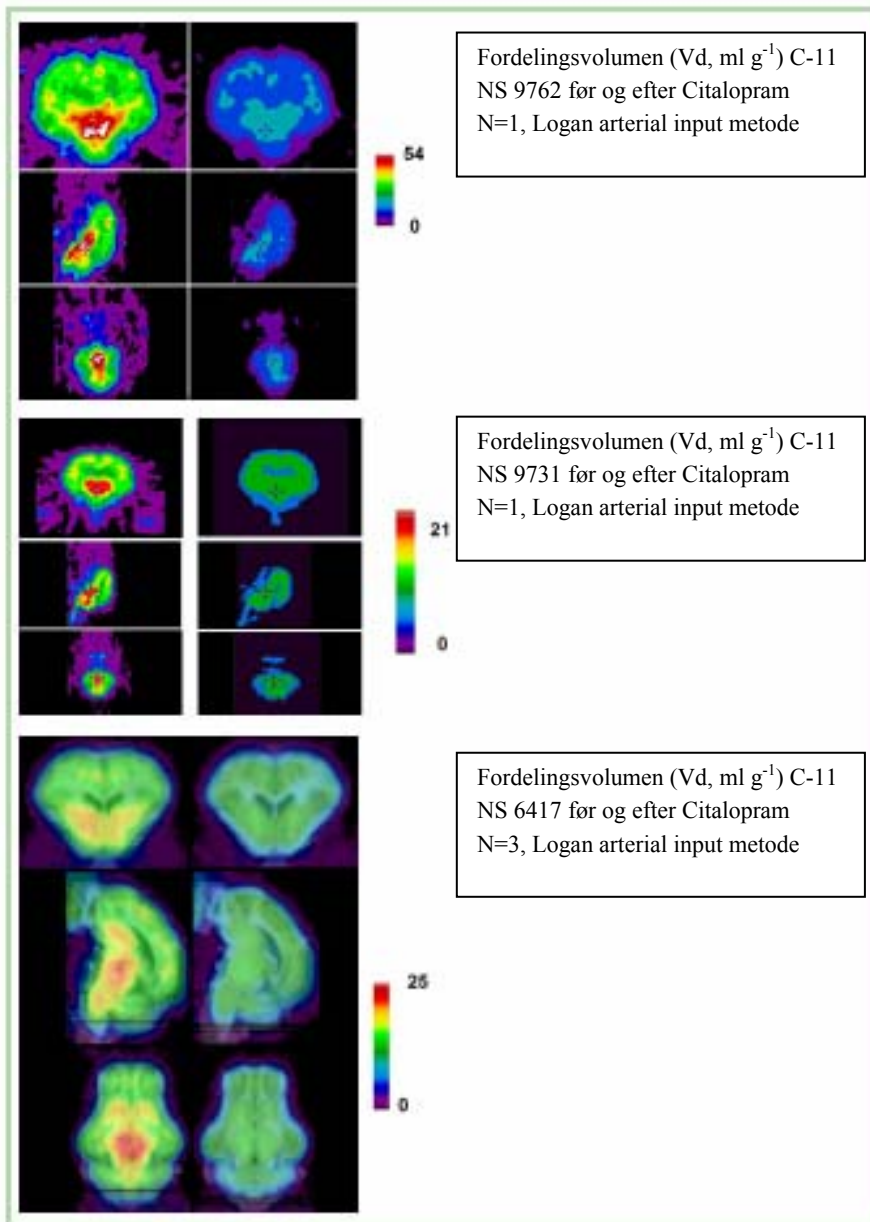
### Resultat

Hovedresultatet er, at de tre stoffer viser betydelige forskelle *in vivo* med hensyn til bindingen til serotonin-transportøren, selvom deres strukturelle forskelle er minimale og *in vitro* egenskaber er næsten ens. Introduktion af et yderligere C-atom i ringstrukturen ved NS 9762 i forhold til NS 9531 bevirkede næsten en fordobling af fordelingsvolumen (se billedet på næste side).

### Samarbejdspartnere

Dan Peters (NeuroSearch A/S), Aage K. Olsen og Kim V. Hansen.



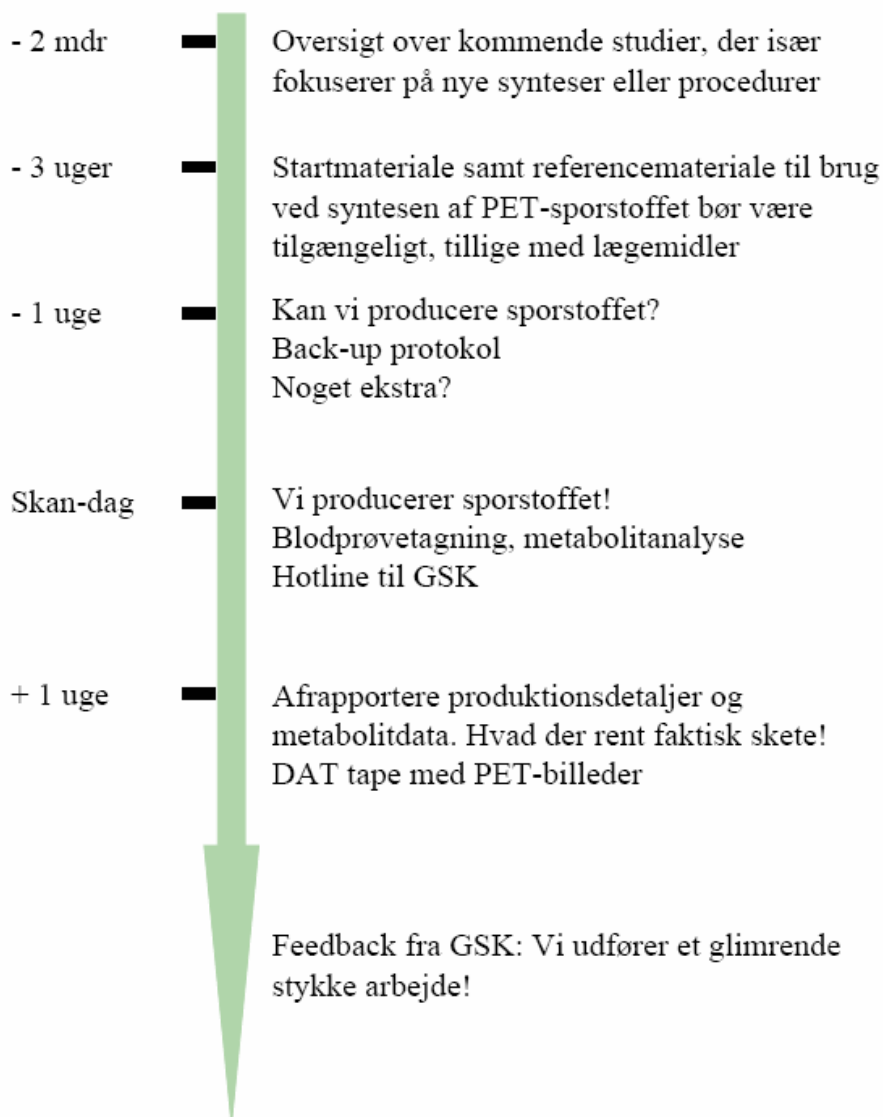


*Fordelingsvolumen ( $V_d$ , ml  $g^{-1}$ ) for NS 9762, NS 9531 og NS 6417.*

## KONTRAKTFORSKNING VED PET-CENTRET

*Steen Jakobsen, radiokemiker, ph.d.*

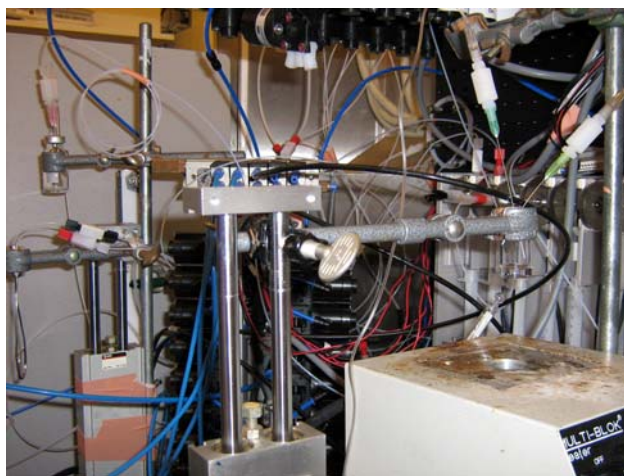
Vi har i 2007 fortsat vores kontraktforskning for medicinalfirmaet GlaxoSmithKline (GSK). Vi udfører griseforsøg en gang om ugen, hvor vi tester nye potentielle lægemidler for GSK. Nedenfor ses en tidsplan for, hvordan vi samarbejder med GSK om at udføre griseforsøg:



## MICROFLUID-SYSTEMER

*Hélène Audrain, radiokemiker, ph.d.*



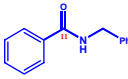




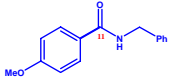
Som fagområde er PET-radiokemien forholdsvis ny. Derfor er fagområdet under konstant udvikling for at forbedre teknikkerne, som bliver brugt til at fremstille radioaktivt-mærkede produkter. Kemikere og kemiingeniører, som arbejder indenfor dette fagområde, har en meget krævende opgave i at kombinere automatisering med computerstyringssystemer, kemiske processer, strålehygiejne, brugervenlighed og størrelsen af de færdige apparater for at stille en effektiv PET-kemi til rådighed. På grund af de små stofmængder, som bruges i PET-radiokemien, kan minimering af komponenter og udstyr være en hjælp for PET-kemien. For nogle få år siden introduceredes såkaldte mikrofluidsystemer for at gennemføre kemiske og biologiske reaktioner.



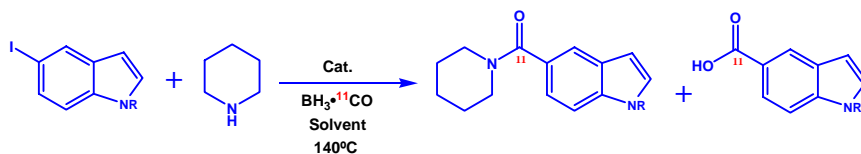
*Mikrofluid-systemet.*

Disse mikrofluidsystemer er netværk af meget små kanaler (10 – 500  $\mu\text{m}$ ). Fordelene ved mikrofluidsystemer er det minimale forbrug af reagenser, de hurtigere reaktioner og analyser, den gode reproducerbarhed og de gode muligheder for automatisering. Disse fordele er netop det radiokemikerne efterstræber, når sporstoffer med kort halveringstid skal fremstilles. Nyt udviklingsarbejde indenfor PET-radiokemien har dokumenteret, at  $[^{11}\text{C}]\text{CO}$  er egnet som startmateriale til syntese af  $[^{11}\text{C}]$ -mærkede karbonyl-forbindelser, selvom der er visse problemer med reaktiviteten - foruden visse metodologiske begrænsninger. I et forskningsprojekt udviklede vi  $[^{11}\text{C}]\text{BH}_3\text{CO}$  som et brugbart alternativ til andre metoder, der bruger  $[^{11}\text{C}]\text{CO}$  under højt tryk i autoklaver eller ved hjælp af recirkulationsmetoder i karbonyleringsreaktioner katalyseret med Palladium.  $[^{11}\text{C}]\text{CO}$  leveres direkte fra cyklotronen og omsættes med  $\text{BH}_3\text{THF}$  til  $[^{11}\text{C}]\text{BH}_3\text{CO}$ .  $[^{11}\text{C}]\text{BH}_3\text{CO}$ , der også er en gas, fanges ved  $-78^\circ\text{C}$  i en blanding, som indeholder alle nødvendige kemikalier. Bagefter blev denne blanding opvarmet i ca. 10 minutter. Efter at have vist, at  $[^{11}\text{C}]\text{BH}_3\text{CO}$  bliver dannet i en hætteglas indeholdende en opløsning af  $\text{BH}_3\text{THF}$ , retter vi nu fokus på at bruge mikroreaktorer, eller loop-systemer lavet af silikone-slanger, i forsøget på at forbedre denne metode. De første resultater foreligger og fremgår af tabellen.

Aminokarbonylering af tre forskellige komponenter blev testet med det nye system og sammenlignet med resultaterne efter brug af den originale  $\text{BH}_3 \cdot \text{THF}$  metode (angivet med grøn). Den anvendte Palladium-katalysatoren var fremstillet ud fra  $\text{Pd}(\text{OAc})_2 + \text{PPh}_3$ .

Substrat	Nucleofil	Base	T°C	Produkt	Radiokemisk udbytte
		TEA	110°C		96% (50%)
		TEA	115°C		90% (69%)
		TEA	130°C		95% (62%)

Loop-metoden er brugbar til syntese af amider, der har biologisk interesse for PET-skanning. Eksempelvis har dette system været afprøvet til syntese af indol-karbonyreamider, som kan være interessante til produktion af CNS-aktive amfetamin-derivater:



## TESTNING AF NYE SPORSTOFFER I MUS OG ROTTER

*Hélène Audrain, radiokemiker, ph.d.*

Der er et udtalt behov for udvikling af et bibliotek over sporstoffer af interesse for udvalgte sygdomme hos mennesker. Dette skyldes den stigende brug af PET-skanning til undersøgelse af menneskekroppens kemi og biologi. Fremkomsten af specielle mikroPET-skannere har allerede fremmet udviklingen af nye sporstoffer. Disse nye sporstoffer kan være nyttige for udvikling af nye lægemidler, eksempelvis indenfor onkologien og for at kunne monitorere specielle sygdomme såsom Alzheimer, Parkinson og narkotikaafhængighed. Fordelene ved mikroPET er mange: Metoden er hurtig og nem, der eksisterer genetisk modificerede dyremodeller for mange af menneskets sygdomme, og der kan foretages gentagne studier med samme eller forskellige sporstoffer i de samme forsøgsdyr, og det reducerer det nødvendige antal forsøgsdyr per studium. 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 baghovedet, når man analyserer data. Ikke desto mindre betyder hurtigheden af gnaverforsøg (kirurgi, skanning og dataanalyse), at det er et nyttigt redskab for testning af nye sporstoffer. I øjeblikket tester vi nye sporstoffer, som kan binde sig til amyloid-plaques (som findes hos patienter med Alzheimers sygdom) på genetisk modificerede mus. Vi anvender bl.a. analoger af indocyanin-grøn mærket med  $^{11}\text{C}$  og  $^{18}\text{F}$ .

	Substrat	Katalysator	Opløsningsmiddel	Radiokemisk udbytte *		Antal
				A	B	
1	R = H	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ $\text{PPh}_3$	THF + 1% $\text{H}_2\text{O}$	12%	65%	(n=1)
2	R = H	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ Dppf	THF + 1% $\text{H}_2\text{O}$	19%	60%	(n=3)
3	R = H	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ Dppf	THF	42%	40%	(n=1)
4	R = Me	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ Dppf	THF + 1% $\text{H}_2\text{O}$	27%	59%	(n=3)
5	R = Me	$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ Dppf	THF	58%	18%	(n=4)

## HJERNEFORSKNING I PET-CENTRET

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

### **Funktionelt integrativ neurovidenskab**

Funktionelt integrativ neurovidenskab handler om, hvordan hjernen virker, og hvordan funktionerne er organiseret, hvilket omfatter såvel neurokemiske som funktionelt integrative og neuroanatomiske aspekter. Følgende emner er i fokus for de forskergrupper, der beskæftiger sig med hjernens energiforbrug: Menneskehjernens ilthomøostase, afkoblingen mellem gennemblødning og metabolisme i forskellige regioner af menneskehjernen under varierende fysiologiske og patologiske forhold, og sammenhængen mellem forskellige koblingsforhold og deres relation til aktiviteten i funktionelle neuronnetværk i menneskets storhjerne. Forskergruppernes arbejde er inspireret af det faktum, at det er vanskeligere at bestemme, hvor en forandring sker i hjernen, end at bestemme dens faktiske størrelse. I modsætning til tidligere tiders opfattelse ved vi nu, at hjernens regioner ikke er anatomisk og funktionelt veldefinerede, men at de snarere synes at være tilfældigt rekrutterede til specifikke opgaver med udgangspunkt i samarbejde mere end i rigide anatomiske opdelinger. Det er den afgørende årsag til den usikkerhed, som forskerne står overfor, når de ønsker samtidigt at bestemme alle tre egenskaber, lokalisation, størrelse og betydning, ved et ændret signal fra hjernevævet.

### **Afkobling af iltforbrug og ATP-omsætning**

Hjernens stofskifte er altovervejende oxidativt, men forholdet mellem glukose- og iltforbrug på den ene side og ATP og varmeproduktion på den anden side, er komplekst. Beregninger og målinger tyder på, at omkring 90 % af glukoseforbruget i menneskehjernen bliver omsat til kuldioxid. Af disse er de 85 % koblet til ATPs refosfylling, mens resten bliver til varme, som sker ved hjælp af såkaldte afkoblingsproteiner, der findes i mitochondriernes ydre membran, hvor de tillader brintioner at slippe udenom ATP-syntasen og derved at vedligeholde elektronflux og iltforbrug uden dannelse af ATP. Af samme grund er iltforbruget heller ikke en ideel målestok for hjernens funktionelle arbejde, som det tidligere er vist for glukoseomsætningen. Måling af genneblødning, glukosestofskifte og iltforbrug varierer derfor også betydeligt imellem forskellige mennesker, som ellers ikke udviser forskelle i hjernefunktion, på samme måde som mennesker også varierer med hensyn til højde og vægt.

Den forskergruppe, som arbejder med neurenergetik, undersøger nu den påstand, at det kun er den fraktion af iltforbruget, som går til egentligt hjernearbejde og ikke til laktat- og varmeproduktion (omkring 75 %), der står i et egentligt forhold til hjernens arbejde, indenfor mere snævre grænser, end glukoseforbruget og gennemblødningen. Ved beregningen af den rigtige ATP-omsætning anvendes magnetisk resonansspektroskopi. Forholdet mellem hjernefunktion og iltstofskifte er genstand for et igangværende ph.d.-projekt udført af Christopher Bailey (sammen med Fahmeed Hyder fra Yale). Afkoblingen af iltforbruget fra ATP-turnover kan også vise sig at være årsag til udvikling af hepatisk encefalopati, som i øjeblikket bliver undersøgt i et andet ph.d.-projekt udført af Peter Iversen (sammen med Susanne Keiding).

### **Ilt-homeostase og afkobling af gennemblødning og metabolisme**

Tidligere antog man, at forholdet mellem gennemblødning, glukosestofsifte og oxygenforbrug er konstant i hjernen, selv under vidt forskellige funktionelle tilstande. Denne antagelse er nu forladt, da det er vist, at de tre størrelser ikke er biokemisk koblede. Den manglende kobling er afgørende for nye teorier om neurodegeneration, som er baseret på fejlregulering af iltrykket i hjernevævet. Aldring vides at føre til en afkobling af gennemblødningen fra stofskiftet med negative konsekvenser for mitochondriernes funktion, bl.a. i form af risiko for celledød (apoptose). Afkoblingen i alderdommen er emnet for et aktuelt ph.d.-projekt udført af Joel Astrup. En tilsvarende afkobling kan vise sig at gælde hos patienter med Parkinsons sygdom, når utilstrækkelig oplagring af dopamin i vesikler i dopaminerge neuroner medfører en forhøjelse af den intracellulære dopaminkoncentration og dermed en stigende oxidation af vævselementer og nedbrydning af mitochondrier. Det er emnet for et igangværende ph.d.-projekt, hvor Per Borghammer udforsker sammenhængen imellem iltomsætning og gennemblødning i dele af hjernen. En af konklusionerne i dette studium er, at ændringer af gennemblødning og metabolisme ikke kan vurderes korrekt, når værdierne normaliseres til den samlede grå substans. Også varme kan afkoble gennemblødningen fra metabolismen i hjernen og derved have u hensigtsmæssige virkninger, for eksempel i form af udtalt træthedsfølelse. Fysisk udfoldelse i varme omgivelser øger vejtrækningen, som øger udskillelsen af kuldioxid og nedsætter gennemblødningen i hjernen. Den sænkede gennemblødning synes at øge cytokromoxidasens affinitet for ilt, hvilket kan reducere iltrykket til kritiske lave værdier i mitochondrierne. I forbindelse med Peter Rasmussens ph.d.-projekt på Rigshospitalet, i samarbejde med professor Niels H. Secher fra Rigshospitalet og professor Chris Cooper fra University of Essex, beregner vi mitochondriernes iltryk i hjernen hos mænd, der udfører hårdt fysisk arbejde. Det sker ved måling af hjernens gennemblødning og iltekstraktion. Ved almindeligt arbejde med ringe temperaturstigning er der ingen ændringer i mitochondriernes iltryk, og forsøgspersonerne kunne uden videre fortsætte med arbejdet i en time. Ved det samme arbejde i varme omgivelser udviklede forsøgspersonerne en meget betydeligt forhøjet kropstemperatur. Arbejdet blev opfattet som så voldsomt anstrengende, at det måtte opgives efter den afsatte time, og på det tidspunkt var iltrykket i hjernens mitochondrierne faldet til næsten nul. Forskerne konkluderede, at det lave mitochondrielle iltryk kan forklare trætheden hos forsøgspersonerne. Metoden til bestemmelse af mitochondrielt iltryk, som er udviklet her i Århus, bliver også brugt i et samarbejde med Kirsten Caesar, Kirsten Thomsen og Martin Lauritzen på Glostrup Sygehus og Panum-instituttet.

### **Funktionelt integrativ neuroanatomi**

Måling af såvel gennemblødning og metabolisme som signalstoffers binding og antallet af deres receptorer kan bruges til at påvise funktionelle netværk i menneskets hjerne, ofte med reference til et histologisk atlas over hjernens regioner, som blev udgivet allerede i 1909 (Brodmann). Det er for det første ved at være klart, at dette atlas ikke er detaljeret nok, og for det andet, at de anatomiske grænser mellem funktionelle regioner er meget varierende. Nyere forskning med autoradiografi og voxel-baseret morfometri af MR-billeder har til formål at forbedre disse gamle anatomiske kort. I et igangværende postdoktoralt projekt udvikler Mallar Chakravarty og kolleger nye hjerneatlas baseret på de rumlige sammenhænge mellem værdier for stofskifte og receptorbinding hos raske forsøgspersoner og patienter med Alzheimers sygdom (ph.d.-studerende Joel Astrup), Parkinsons sygdom (disputats-studerende Jacob Geday), depression (seniorforsker Donald Smith), ludomani (ph.d.-studerende Ericka Peterson) og såkaldt funktionelle somatiserende lidelser (ph.d.-studerende Ruta Kuzminskyte, lektor Per Fink), foruden i grise- og rottemodeller for nogle af de samme lidelser (postdoc Anne Landau, medicinstuderende Adjal Nahimi og professor Doris Doudet).

De monoaminerge signalstoffer (noradrenalin, serotonin, dopamin), og her særligt dopamin, er aktive ved integrationen af den præfrontale og den subkortikale aktivitet i menneskehjernen. Professor Hans C. Lou har vist, at meningsfuld opfattelse af udefra kommende signaler er relateret til frigørelse af dopamin i striatum, og Jacob Geday har vist, at dele af denne effekt kan tilskrives forholdet mellem inhibitoriske og excitatoriske monoaminereceptorer, særligt serotonins receptorer 5HT1A og 5HT2A i den ventromediale præfrontale hjernebark. Dette hjerneområde er en del af et netværk, som "default", fordi det menes, at det er her, hjernens bevidste aktivitet udøves som en slags dagdrømmeri, når personens opmærksomhed ikke er fokuseret på en specifik opgave, selvom begrebet dagdrømmeri ikke er særligt veldefineret. Oprindeligt blev "default"-netværket defineret som de hjerneregioner, hvor den normale iltekstraktion på 40 % stiger, når mennesker retter opmærksomheden mod et bestemt mål eller en bestemt opgave. Aktiviteten stiger i dette netværk og iltekstraktionen falder, når personen forholder sig passivt og dagdrømmende, mens den falder med øget iltekstraktion, når personen aktivt forholder sig til sine omgivelser.

De ph.d.-studerende medarbejdere Karen Johanne Pallesen og Jacob Geday har vist, at følelsesladede påvirkninger fra omgivelserne vedligeholder aktiviteten i dette "default"-netværk, afhængigt af personens følelsesmæssige påvirkelighed, som synes at være relateret til regionale forskelle i de monoaminerge receptorer.

### **Funktionelt integrativ neurotransmission**

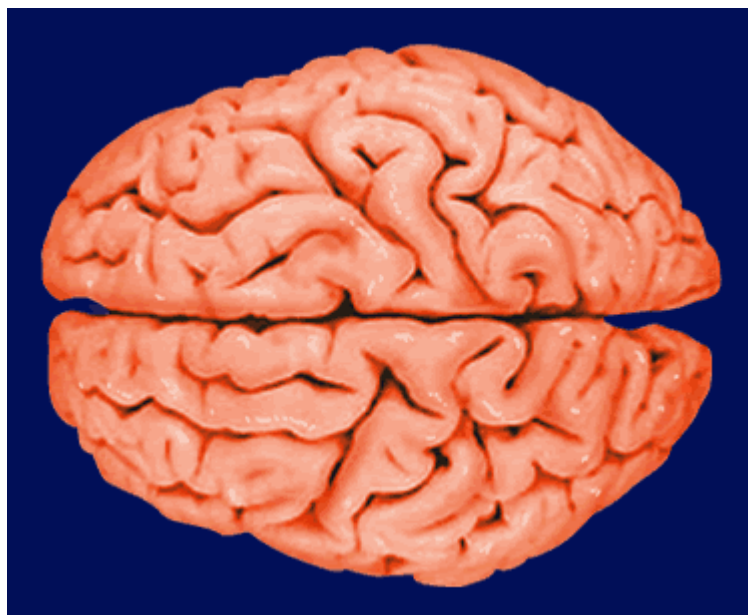
Afgørende for den funktionelle integration af hjernens netværk er naturligvis neurotransmissionen, der styrer udvekslingen af signaler mellem nerveceller. De to hovedgrupper af signalstoffer udgøres på den ene side af de klassiske excitatoriske og inhibitoriske transmitterstoffer glutamat og GABA, og på den anden side af de excitatoriske og inhibitoriske monoaminerge neuromodulatorer dopamin, noradrenalin, serotonin (og andre aminer). Særligt neuromodulatorerne er kendetegnet ved en lang række forskellige receptorer, som vanskeliggør en klarlæggelse af den rolle, som disse vigtige molekyler spiller. Dopamin er interessant på flere måder, da det spiller en vigtig rolle i reguleringen af fornemmelsen af belønning og forventningen om belønning. Det er i pattedyr vist, at dopamin generelt er aktivt under forhold, som øger sandsynligheden for overlevelse. Disse forhold omfatter bl.a. ernæring, forplantning, fysisk udfoldelse og, hos mennesker, den særlige evne til at opsøge og erhverve indsigt og udøve fremsyn. Desværre kan disse gavnlige virkninger dopamin nemt køre af sporet og lede til afhængighed og misbrug, der rækker lige fra lettere sociale vanskeligheder til den komplette nedbrydning af personligheden.

Der bliver forsket aktivt i forstyrrelserne af den funktionelt integrative neurotransmission, især med hensyn til dopamin. Det gælder for eksempel den sygelige spillelidenskab, som hedder ludomani. Det er en form for afhængighed, der også menes at bero på dopaminerge mekanismer i de kortikale og subkortikale områder i hjernen. Denne afhængighed bliver i øjeblikket undersøgt for at afklare, hvorvidt ludomaner, der tager mange chancer, har mere dopamin end normalt, som man også finder det hos psykotiske patienter. Denne mulighed undersøges i Ericka Petersons phd-projekt i samarbejde med Jakob Linnert og Arne Møller m.fl.

Spillelidenskab er også kendt hos patienter med Parkinsons sygdom, der er i behandling med dopaminerge agonister. Forsøg med mennesker og dyr har vist, at antallet af dopaminreceptorer stiger hos ubehandlede Parkinson-patienter, hvor antallet igen falder til normalt niveau, når sygdommen behandles. Andre studier har vist, at behandling med L-DOPA fører til en abnorm høj ophobning af dopamin i det extracellulære rum, hvilket delvist skyldes syntesen af dopamin fra DOPA i ikke-dopaminerge neuroner. Disse celler afgiver dopamin, som ophobes i det extracellulære rum, fordi patienterne med Parkinsons sygdom netop mangler muligheden for at koncentrere dopamin i de dopaminerge terminaler. Derfor kan ludomani hos disse patienter vise sig i de tidlige stadier at være en konsekvens af for mange dopaminreceptorer, og i de senere stadier at formeget



dopamin. Dette forhold undersøges af Mette Buhl Callesen, Arne Møller, Jakob Linnet, Doris Doudet og Albert Gjedde sammen med bl.a. postdoc Annie Landau og medicinstuderende Adjmal Nahimi. Endelig benytter neurokirurger sig i stigende grad af såvel overfladisk som dyb hjernestimulation i behandlingen af så forskelligartede sygdomme som Parkinsons sygdom, depression og epilepsi. Virknings-mekanismerne er ikke afklarede, men der er stigende evidens for, at forøget frigivelse af monoaminerge neuromodulatorer spiller en afgørende rolle. Det bliver i øjeblikket eksperimentelt undersøgt hos dyr og mennesker i et samarbejde mellem neurokirurg Suzan Dyve, professor Doris Doudet og postdoc Annie Landau.



### **DNC-huset**

Dansk Neuroforskningscenter (DNC) er et samarbejde mellem Aarhus Universitet og Århus Universitetshospital. Centret bliver opført mellem de to fløje af hjerneafdelingerne på Århus Sygehus og kommer til at huse en lang række laboratorier og forskningscentre inden for translational neurovidenskab. Konceptet er baseret på den samme model, som man med succes har anvendt på Montreal Neurological Institute på McGill University i Montreal, hvor hjernehospital og hjerneforskningsafdelinger befinder sig i samme bygning.

Ideen til centret blev undfanget i 1998, og færdiggørelsen af bygningen kommer næsten til at ramme 10-års dagen for projektet i slutningen af 2008. Arbejdet med bygningen er skredet hurtigt frem i det sidste kvartal af 2007 og første kvartal af 2008. Konstruktionen har nu rejst sig flere etager fra grunden og er hastigt på vej mod toppen. Der er i alt ca. 7500 nye kvadratmeter fordelt på kælder, en stueetage med conferencecenter og yderligere 5 etager med laboratorier og kontorer, herunder en ny og udvidet afdeling for PET-scanning og radiokemi i kælderen.

Åbningsceremonien skal efter planen finde sted i foråret 2009 i form af en videnskabelig konference med arbejdstitlen BrainStorm 2009. Det er meningen, at der vil blive inviteret en lang række anerkendte internationale foredragsholdere til sammen med de lokale forskere at behandle emnet "Translational Neuroscience", hvor man har fokus på at finde videnskabelige forklaringer og løsninger på nutidens og fremtidens store hjernelidelser.

Til denne begivenhed er der udpeget et internationalt ekspertpanel bestående af Professor Andres Lozano, neurokirurg ved University of Toronto, Professor Bruce Rosen, radiolog ved Harvard University, Professor Chris Cooper, neurobiolog ved University of Essex, Professor David Eidelberg, neurolog ved New York University, Professor Gerhard Gründer, psykiater ved universitetet i Aachen, Professor Irene Tracey, neurolog ved Oxford University, Professor Kirk Frey, professor i nuklearmedicin ved Ann Arbor University, Professor Peter van Zijl, specialist i hjerneskanning ved Johns Hopkins University og Professor Pierre Magistretti, neurobiolog ved universitetet i Lausanne og Geneve.

Dansk Neuroforskningscenter kommer også til at huse phd-uddannelsen i neurovidenskab ved Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet på Aarhus Universitet. Uddannelsen har på nuværende tidspunkt 104 tilmeldte kandidatstuderende fra flere lande, som er tilknyttet kliniske afdelinger og forskningsgrupper som fx CFIN, Dansk smerteforskningscenter, PET-centret, MIND-centret, CCC-konsortiet (Culture, Cognition & Communication) og instrumentcentret MINDLab.

## ENERGIOMSÆTNINGEN I HJERNEN

### EFFEKTEN AF GLP-1 PÅ GLUKOSEOPTAGELSEN I CNS OG HJERTE VED HYPOGLYKÆMI

*Susanne Lerche, læge og ph.d.-studerende*

#### **Baggrund**

Type 2 diabetes er en sygdom med talrige komplikationer. Særligt en tre 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. Det er samtidig velkendt at optimal glykæmisk kontrol ofte begrænses af en forøget risiko for hypoglycæmi. 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 og hæmmer produktionen af glukagon fra bugspytkirtlen og medvirker derfor til at optage og deponere det sukker (glukose), 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 sukkerstofsiftet væsentligt hos disse patienter. Effekten på insulin og glukagon sekretionen er glukoseafhængig, dvs. blodsukkeret skal være forøget før effekten indtræder. Det betyder også at risikoen for hypoglykæmi under GLP-1 behandling er minimal. Samtidig er kompensationsmekanismerne (øgning af glucagon, adrenalin, væksthormon) i forbindelse med akut hypoglykæmi bevaret under samtidig GLP-1 tilførsel. Glukose er det primære brændstof for hjernen. Hypoglycæmi er således en cerebral stress situation, hvor der ikke tilføres tilstrækkelig glukose til at opretholde normal nervecelle-funktion. Der sker derfor iværksættelse af ovennævnte kompensationsmekanismer. I hjernen kompenseres gennem forøget glukoseoptagelse (via faciliteret transport) over blodhjernebarrieren (BBB), samt en minimering af glukoseforbruget i hjernen for om muligt at opretholde normal cerebral metabolisme og derved beskyttelse af nervecellerne.

#### **Formål**

Et tidligere studie (se den næste projekttale) fra vores gruppe viste at GLP-1 reducerer glukoseoptagelsen over BBB ved normalt PG og har derigennem neuroprotektiv effekt. Derfor er formålet med det aktuelle studie at teste om den glukoseafhængige og dermed neuroprotektive effekt af GLP-1 er bevaret under hypoglykæmi også på BBB niveau. Dvs. vi ønsker at teste om den neuroprotektive effekt relateret til ændringer i cerebral glukose transport og forbrug ved farmakologiske plasmakoncentrationer af GLP-1 er bevaret, når blodsukker-niveauet er for lavt.

#### **Metode**

Undersøgelsen foretages på 10 raske mandlige forsøgspersoner. Alle personer gennemgår undersøgelse to gange - henholdsvis med og uden GLP-1 tilførsel. Hjernens og hjertets sukkerstofsifte måles ved hjælp af Positron Emissions Tomografi og sporstoffet FDG. For at undgå påvirkninger af sukkerstofsiftet fra andre hormonsystemer i kroppen, sættes kroppen i en basaltilstand ved hjælp af tilførsel af forskellige naturligt forekommende hormoner, nemlig somatostatin, væksthormon, glukagon og insulin. Samtidig vil blodsukkeret under undersøgelsen

langsomt bliver sænket til under normalt fasteniveau, således at blodsukkeret under PET scanningen vil være 3,0 mmol/l. På dette blodsukkerniveau vil forsøgspersonerne opleve symptomer på for lavt blodsukker i form af at ryste og sitre, svedtendens samt træthed og sult. Metoden kaldes ”Trinvis hypoglykæmisk pankreatisk clamp”. Hormoninfusionerne gives i en time, hvorefter GLP-1/placebo infusionen startes. Efter hormon- og GLP-1/placeboinfusion i fire timer foretages dynamisk PET-scanning af først hjernen efter injektion af 200 Mbq FDG. Scanning af hjertet foretages efterfølgende uden fornyet injektion af sporstof. Studiet er et randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet cross-over design. Studiet vil yderligere blive brugt til validering af ny metode til at frembringe en arteriel inputfunktion til PET analysen. Data fremkommet ved ekstraktion af data fra arteria carotis på PET billedet af hjernen vil blive sammenlignet med reelle arteriemålinger fra arteriekateter i arteria radialis.

### **Resultater og Konklusion**

Der foreligger endnu ikke resultater, da dataanalysen er igangværende.

### **Samarbejdspartnere**

Birgitte Brock, Jørgen Rungby, Hans E. Bøtker, Niels Møller, Kim V. Hansen, Bo M. Bibby, Jens J. Holst, Ole Schmitz og Albert Gjedde.

# EFFEKTEN AF GLP-1 PÅ GLUKOSEOPTAGELSEN I CNS OG HJERTE VED NORMOGLYKÆMI

*Susanne Lerche læge, ph.d.-studerende*

## **Baggrund**

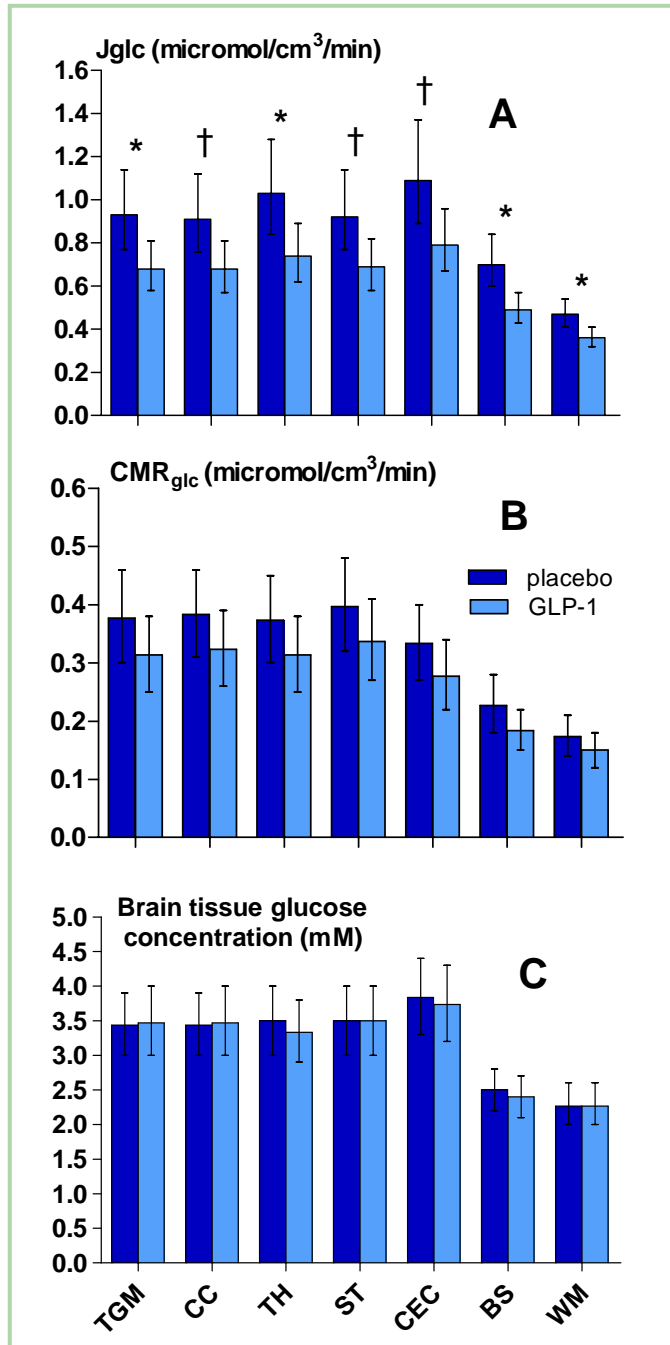
Type 2 diabetes er en sygdom med talrige komplikationer. Særligt en tre gange forøget risiko for blodpropper i hjerte og hjerne i forhold til normalbefolkningen er med til at gøre sygeligheden og dødeligheden ved denne sygdom høj. Ingen af de medikamenter, som i dag anvendes i behandlingen af type 2 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 (glukose), 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 sukkerstofskeftet 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 i mennesker vist at beskytte hjertemusklens 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. GLP-1 receptorer (GLP-1R) findes i både hjerne og hjerte. I hjernen findes GLP-1R repræsenteret i næsten alle afsnit, den er dog mest udbredt i hypothalamus og hippocampus. Samtidig findes hos mennesker talrige receptorer i den cerebrale cortex. Om GLP-1 har en virkning på hjernens glukose-metabolisme vides ikke. På grund af den velkendte rolle af glukosetransport og metabolisme i neuroprotektion testede vi hypotesen, at GLP-1 interagerer med transporten af glukose til hjernen.

## **Formål**

At teste om neuroprotektive og kardioprotektive effekter er relateret til ændringer i glukose transport eller forbrug ved farmakologiske plasmakoncentrationer af GLP-1.

## **Metode**

Undersøgelsen foretages på 10 raske mandlige forsøgspersoner. Alle personer gennemgår undersøgelse to gange, henholdsvis med og uden GLP-1 tilførsel. Hjernens og hjertets sukkerstofskefte måles ved hjælp af Positron Emissions Tomografi og sporstoffet FDG. For at undgå påvirkninger af sukkerstofskeftet fra andre hormonsystemer i kroppen sættes kroppen i en basaltilstand ved hjælp af tilførsel af forskellige naturligt forekommende hormoner, nemlig somatostatin, væksthormon, glukagon og insulin. Samtidig vil blodsukkeret under hele undersøgelsen blive fastholdt i normalniveau ved hjælp af en sukkerinfusion. Metoden



TGM (total cerebral grey matter), CC (cerebral cortex), Th (Thalamus), ST (Striatum), CEC (cerebellar cortex), BS (Brain stem), WM (White matter).

kaldes ”Pankreatisk clamp”. Hormoninfusionerne gives i en time, hvorefter GLP-1/placebo infusionen startes. Efter hormon- og GLP-1/placeboinfusion i fire timer foretages dynamisk PET-scanning af først hjernen efter injektion af 200 Mbq FDG. Skanning af hjertet foretages efterfølgende uden fornyet injektion af sporstof. Studiet er et randomiseret, placebokontrolleret og dobbeltblindet cross-over design.

GLP-1 infusion resulterede i farmakologisk relevante plasma koncentrationer af det intakte hormon. Plasma glukose, insulin, glucagon, væksthormon samt cortisol og adrenalin koncentrationer var ens GLP-1 vs. placebo.

Transporten af glukose fra blod til hjerne over blodhjernebarrieren (Jglc) blev reduceret under GLP-1 infusion i alle hjerne regioner, men ikke i same grad i de enkelte regioner ( $P=0.01$  for interaktionen mellem region og behandling (Figur A). I specifikke hjerne regioner blev Jglc reduceret med 23-30 % ( $P=0.02-0.06$ ) under GLP-1 infusion. Den cerebrale glukose metaboliserings-hastighed for glukose (CMRglc) blev reduceret med 12-18 % under GLP-1 infusion, men forskellen var imidlertid ikke signifikant ( $P=0.28$ ) (Figur B). Koncentrationen af glukose i hjernevæv forblev konstant i alle regioner under GLP-1 infusion ( $P=0.89$ ) (Figur C). Hjertedata er ikke færdiganalyseret.

### **Konklusion**

Således har vi demonstreret, at et hormon involveret i post-prandial glukose regulering også begrænser glukose tilbuddet til hjernevæv og derved giver en mulig regulering af forbindelsen mellem plasma-glukose og hjerne-glukose. Idet GLP-1 reducer glukose optagelsen over den intakte blod hjerne barriere ved normalt blodsukker kan GLP-1 sandsynligvis også beskytte hjernen ved at begrænse intracerebrale glukose variationer, når plasma-glukose er forøget.

### **Publikation**

Lerche S, Brock B, Rungby J, Bøtker HE, Møller N, Rodell A, Bibby BM, Holst JJ, Schmitz O, Gjedde A. Glucagon-like-peptide-1 inhibits blood-brain glucose transfer in humans. *Diabetes* 2008, in press (Volume 57, February 2008).

# FORBEDRET TILFØRSEL AF ILT TIL HJERNEN MED INDÅNDING AF CARBOGEN

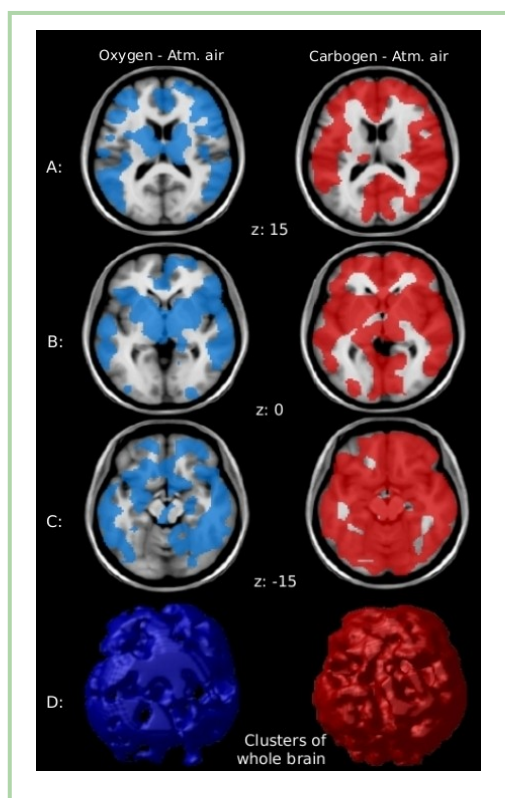
*Mahmoud Ashkanian, læge, ingeniør & ph.d.-studerende*

## Baggrund

For at optimere iltindholdet i hjernevævet hos patienter med akut cerebral iskæmi anvendes i dag rutinemæssigt ilt-behandling. Men der er imidlertid flere studier, der peger på, at ilt kan pga. sin vasokonstriktive effekt på de cerebrale kar nedsætte hjernens blodforsyning og dermed forværre iskæmien. En forbedring af vævets iltning kræver ikke blot en øgning af det arterielle oxygen saturation ( $Sa_{O_2}$ ), men også en uændret eller helst øget cerebral blodflow (CBF). Vores hypotese er at carbogen (5 %  $CO_2$  og 95 %  $O_2$ ) kan medføre en samtidig øgning af CBF og  $Sa_{O_2}$ , idet kuldioxid-delen bevirker vasodilaterende, mens den høje iltprocent øger blodets iltindhold.

## Formål

Den opstillede hypotese om carbogens evne til at optimere hjenevævets iltning ønskes undersøgt dels i normal væv og dels i henholdsvis hypoxisk og iskæmisk væv.



*Studie 1: Effekten af oxygen (t.v.) og carbogen (t. h.).*



## Metode

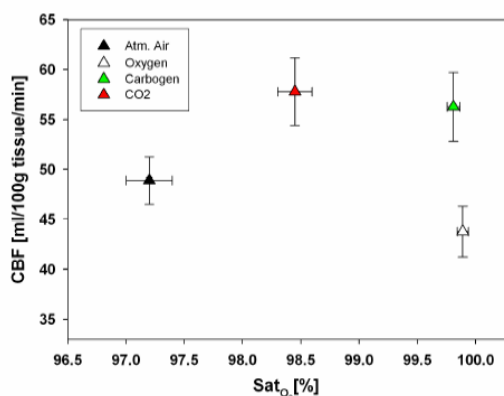
Projektet er inddelt i tre studier med tre forskellige gruppe af forsøgspersoner.

Studie 1: Sammenligner effekten af carbogen og oxygen på CBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF og arterie gasser (i forhold til atmosfærisk luft som baseline) i normal oxygeneret/perfunderet væv. Forsøgspersonerne er 10 frivillige raske personer i alderen 40-70 år.

Studie 2: Sammenligner effekten af carbogen og oxygen på CBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF og arterie gasser i forhold til atmosfærisk luft (baseline) i iskæmisk væv. Forsøgspersonerne er fem patienter med okklusion af a. carotis interna i alderen 40-80 år.

Studie 3: Sammenligner effekten af carbogen og atmosfærisk luft på CBF, CMRO<sub>2</sub>, OEF og arterie gasser under hypoxi fremkaldt ved længerevarende (fire minutters) breath holding. Forsøgspersonerne er fem fri-dykkere i alderen 20-40 år.

I alle studier anvendes PET skanningerne [<sup>15</sup>O]-H<sub>2</sub>O og [<sup>15</sup>O]-O<sub>2</sub> til måling af hhv. CBF og CMRO<sub>2</sub>. I studie 3 foretages desuden en fMRI undersøgelse. Her sammenligner vi BOLD responset til visuel aktivering under alm. breath holding med breath holding efter inhalation af carbogen.

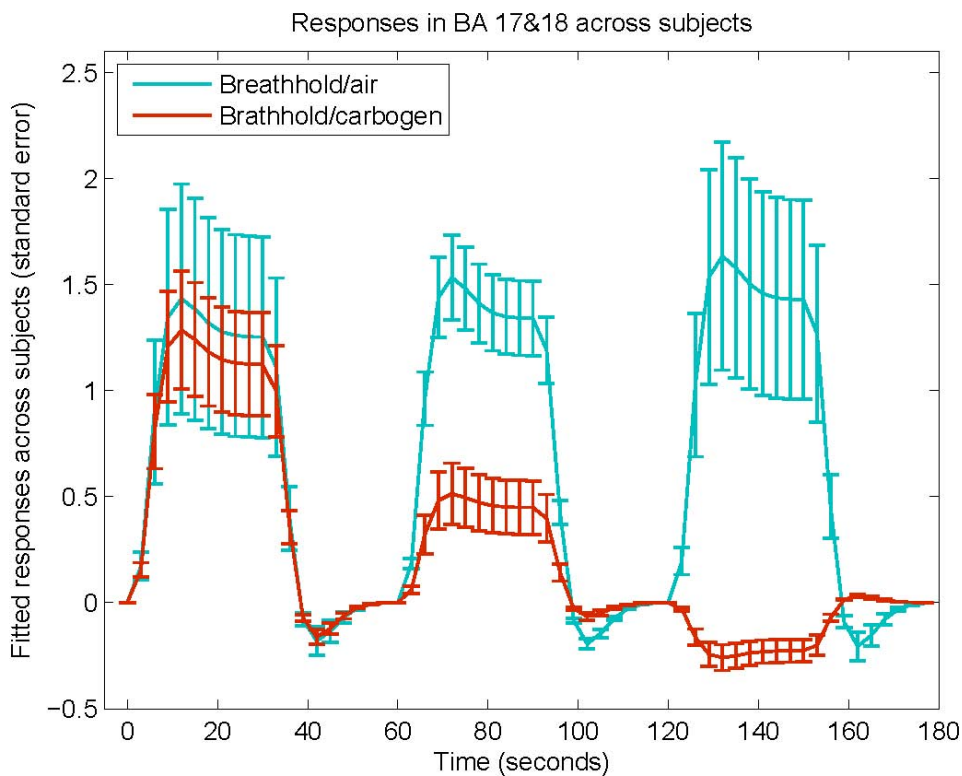


Hjernens blodgennemstrømning (CBF) som funktion af iltmætningen (SatO<sub>2</sub>).

## Resultater

Studie 1 viser at den global CBF udviser en signifikant reduktion på 11 % og stigning på 15 % under indånding af hhv. ilt og carbogen i normal hjernevæv (se figuren). CMRO<sub>2</sub> forholder sig konstant. Samtidig viser resultaterne at carbogen og ilt er lige så gode til at øge SaO<sub>2</sub>, nemlig til hhv. 99,81 % og 99,89 %.

Studie 2 data er ikke færdig analyseret.

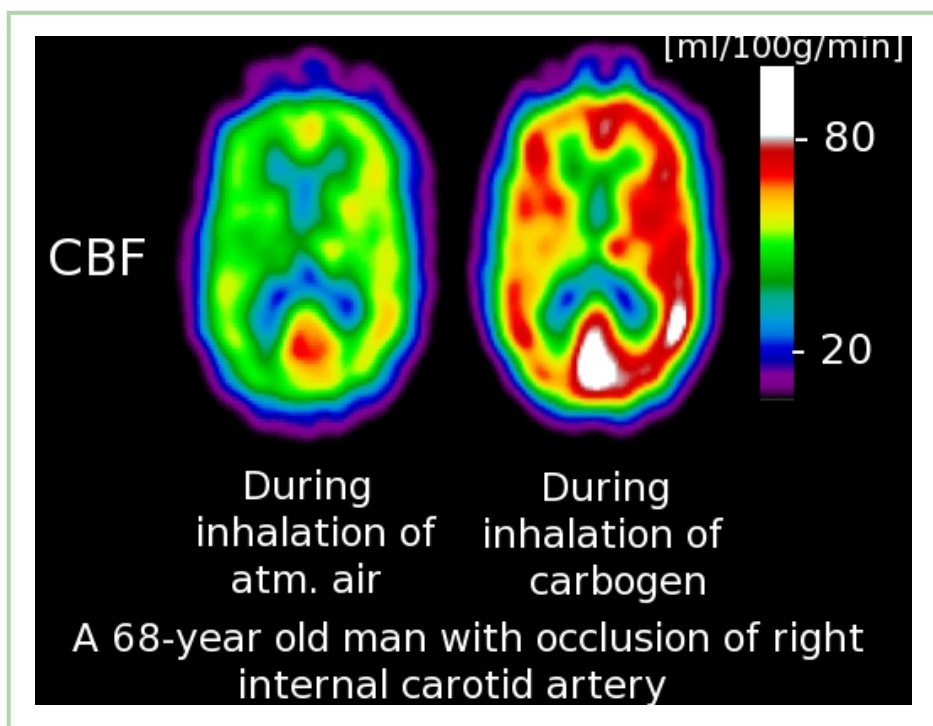


*Effekt af at holde vejret hos personer, der har indåndet henholdsvis carbogen og atm. luft.*

Studie 3 viser at under breath holding vil den relative CBF være  $48 \pm 13,1$  % større i gennemsnit, hvis dykkeren har fyldt lungerne med carbogen inden påbegyndelse af breath holding.  $CMRO_2$  er næsten uændret (let faldende). OEF er i gennemsnit  $35,3 \pm 8,6$  % lavere ved indånding af carbogen inden breath holding. De nævnte ændringer gælder for GM, men resultater fra andre undersøgte områder (WM og kortikale områder svt. frontal, oxipital, parietal og temporale dele af cortex) udviser de samme ændringer. fMRI undersøgelsen af den visuelle cortex viser at BOLD signalet hos alle forsøgspersoner er signifikant mindre såfremt dykkeren har fyldt lungerne med carbogen inden påbegyndelse af breath holding.

#### **Diskussion/Konklusion**

Resultater fra studie 1 viser at carbogen kan, i modsætning til ilt, øge både CBF og  $Sa_{O_2}$  (se figuren), hvilke vil til sammen betyde en forbedring af ilt-transporten til det raske hjernevæv. Samtidig målte vi, som forventet, en uændret  $CMRO_2$ . Studie 3 indikerer at de nævnte neurovaskulære og neurometaboliske respons til carbogen fremkommer også under hypoxi (fremkaldt ved breath



*Hjernens blodgennemstrømning (CBF) hos en 68-årig mand med okklusion af højrearterie carotis. Venstre billede viser CBF under inhalation af atmosfærisk luft, mens højre billede viser CBF under inhalation af carbogen.*

holding). Resultaterne fra fMRI delen af studie 3 viser at BOLD responset til visuel stimulering er signifikant mindre hvis dykkeren inden breath holding har fyldt lungerne med carbogen (se figuren). Dette skyldes at carbogen har på forhånd fremkaldt en vasodilation. Derfor har karrene et mindre dynamikområde for den stimulus-inducerede vasodilation vi sædvanligvis ser i forløbet af en hjerneaktivitet. De præliminære resultater fra studie 2 tyder på at indånding af carbogen kan også øge CBF niveauet, både i det iskæmiske og i det kontralaterale hemisfære, hos patienter med okklusion af a. carotis interna. Figuren viser [<sup>15</sup>O]-H<sub>2</sub>O skanning hos en patient med okklusion af højre a. carotis interna. Vi ser, at carbogen-inhalation fremkalder en tydelig stigning i CBF. Baseret på studiets foreløbige resultater må vi konkludere, at carbogen synes at være i stand til at optimere ilt-transporten til hjernevævet. Disse resultater må afprøves i større fremtidige undersøgelser.

#### **Samarbejdspartnere**

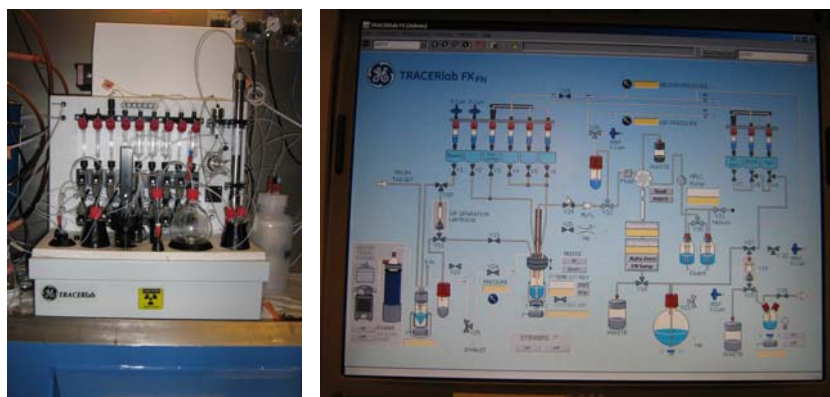
Leif Østergård, Manou Vafaee, Grethe Andersen, Per Borghammer, Mikkel Wallentin, Joel F. A. Aanerud, Kim V. Hansen, Dora Ziedler og Albert Gjedde.

## PET I MIND: UDVIKLING AF RADIOAKTIVT MÆRKEDE PEPTIDER

Geza Horvath, radiokemiker, ph.d.

### Baggrund og formål

Sidst på året i 2005 indgik PET-centret i MIND-samarbejde (<http://www.newmind-center.dk>), som er støttet af Lundbeckfonden. Formålet var at udvikle specifikke sporstoffer til undersøgelse af VPS10p-receptorfamilien, som tilhører neurotensin receptorer. Specielt sporstoffer til undersøgelse af de såkaldte sortilin- og sorla-receptorer er i søgelyset. I litteraturen fandtes var der beskrevet et kunstigt peptid kaldet NT69L, som binder med højt affinitet til neurotensin-receptorer. På grund af NT69Ls egenskaber besluttede vi at bruge NT69L som "lead-compound" til udvikling af sporstoffer til PET. Mærkning af peptider kræver nogle specielle arbejdsteknikker, og vi udviklede forskellige metoder til mærkning af NT69L og dets analoger.



Apparat til fremstilling af radioaktivt mærkede peptider.

### Metoder

Mærkningen af peptider foregår via en multi-step koblingsreaktion. Som udgangspunkt fremstilles F-18 fluorobenzoesyre gennem en nukleofil substitutionsreaktion med F-18 fluorid og trimethylaminbenzoesyrester triflat, efterfulgt af dannelsen af en såkaldt aktivester med *N*-hydroxy-succinimid. Den radioaktive aktivester kobles så på egnede aminorester af selve peptidet. Oprensning og isolering foregår med hjælp af HPLC.

### Resultat

I løbet af 2007 kunne der fremstilles i alt fire forskellige mærkede peptider. To af disse peptider var direkte NT69L-analoger, som binder med lige høj affinitet til alle neurotensinreceptorer. De to andre peptider stammer fra sortilin-propeptid og burde vise en højere selektivitet og affinitet til sortilin-receptoren. Det vist sig, at selve C-terminus i peptider skal være frit for at binde til receptoren. Ved amidering i C-terminus mistede de undersøgte peptider fuldstændig deres bindingsegenskaber. Dette resultat var afgørende for yderlige udviklinger. For tiden fremstilles to peptider, igen en NT69L-analog med fri C-terminus og en propeptid-analog - ligeledes med fri C-terminus til *in vivo* evaluering i rotte- og transgene musemodeller.

### Samarbejdspartnere

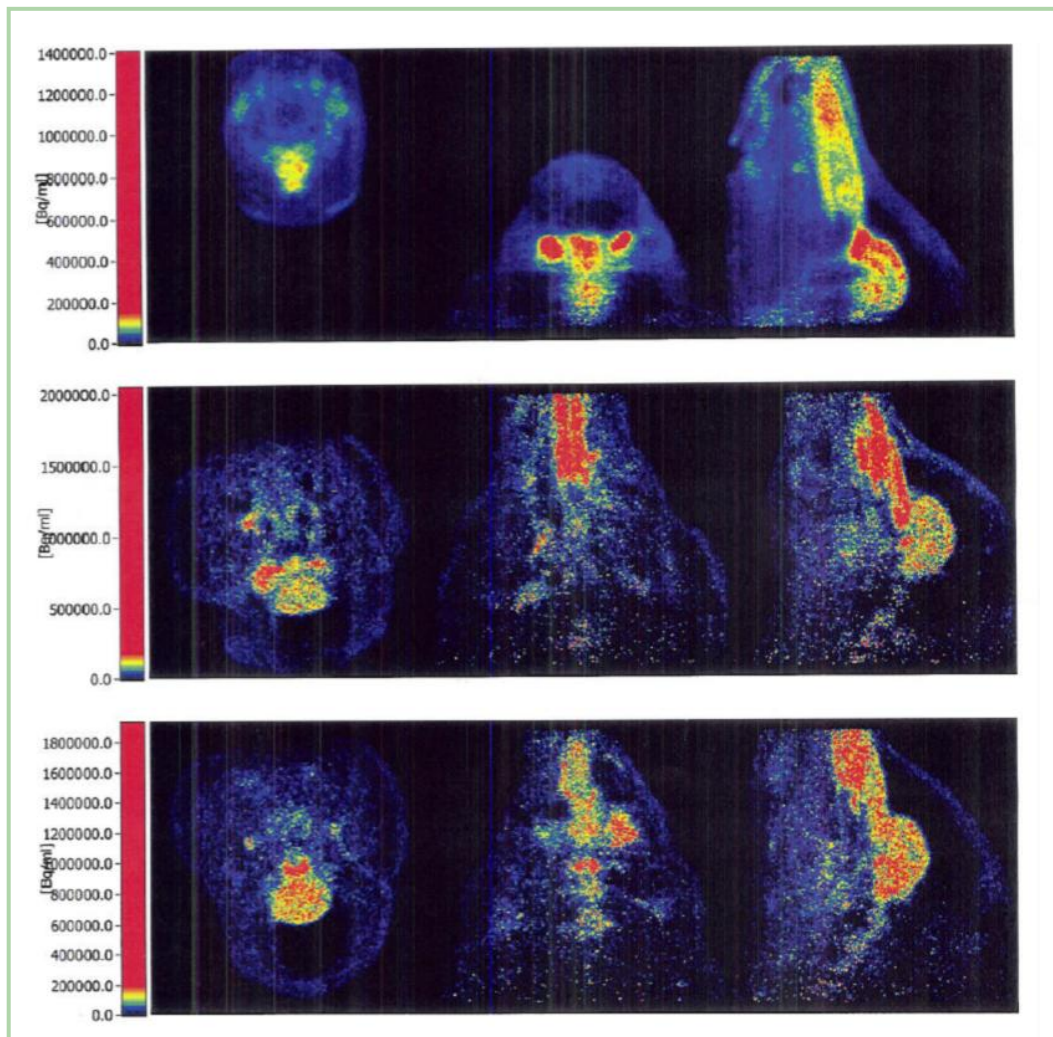
Claus M. Petersen (AU), Anders Nykjær (AU), Dirk Bender, Pernille Jansen og Aage K. Olsen.

## ER DER PLAQUES I HJERNEN HOS ÆLDRE MINIGRISE?

*Dirk Bender, ledende radiokemiker, ph.d., adjungeret lektor*

### Baggrund og formål

Dannelsen af  $\beta$ -amyloid plaque er et af de patologiske kendetegn ved Alzheimers sygdom. Efterhånden er der flere PET-sporstoffer, som kan bruges til at identificere  $\beta$ -amyloid-plaques i hjernen hos mennesker. Transgene musemodeller bruges som dyremodeller til at forske i dannelsen og effekten af  $\beta$ -amyloid i hjernen. Men på grund af musehjernens ringe størrelse i forhold til PET-skanneres opløselighed, kan disse transgene musemodeller ikke bruges til PET-undersøgelser.



*HRRT PET-skanninger med sporstoffet C-11 PIB i ældre Göttingen minigrise.*

Derfor mangler der en god dyremodel til PET-undersøgelser af  $\beta$ -amyloid plaque-dannelse i hjernen. Vi var derfor interesseret i, om ældre Göttingen minigrise ligesom mennesker danner  $\beta$ -amyloid plaque, og om Göttingen minigrise dermed har potentiale som dyremodeller for  $\beta$ -amyloid plaque-dannelsen.

#### **Metoder**

PET-skanning af fem Göttingen minigrise blev foretaget med C-11 mærket PIB i PET-centrets HRRT hjerneskanner. Minigrisene var omkring tre - fire år gamle og fodret på et kolesterolrigt foder. PET-resultater blev sammenlignet med histologiske undersøgelser af hjernerne.

#### **Resultat**

Sporstoffet C-11 PIB bruges med stor succes til undersøgelsen af  $\beta$ -amyloid plaque-dannelsen i patienter med Alzheimers Sygdom. Ved mennesker bliver PET signalet med C-11 PIB stærkere afhængig hvor meget  $\beta$ -amyloid, der findes i hjernen. PET-skanningerne viste store forskelle i henhold til C-11 PIB signalet i hjernen. Specielt en af de undersøgte grise viste en stærkt retention af C-11 i hjernen (se billedet). Både den kinetiske kvantificering og den morfologiske undersøgelse viste desværre, at dette ikke skyldes en specifik binding af PIB. Vi har derfor på nuværende tidspunkt ikke afklaret årsagen til den høje C-11 PIB signal i cortex på de skannede minigrise.

#### **Samarbejdspartnere**

Aage K. Olsen, Joel A. Aanerud, Albert Gjedde, Frederikke Rosendahl (Anatomi, AU) og Mark West (Anatomi, AU).

## GLUKOSEOMSÆTNING OG GENNEMBLØDNING I HJERNEN VED PARKINSONS SYGDOM

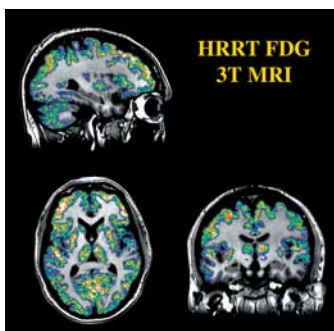
*Per Borghammer, læge og ph.d.-studerende*

### Baggrund

Ved Parkinsons sygdom ses et tab af bl.a. dopamin neuroner i hjernestammen, hvilket er den primære årsag til symptombilledet. Behandlingen består i substitutionsbehandling med dopamin-lignende stoffer. Patienterne udviser dog også andre symptomer og det er blevet tiltagende klart at andre typer hjerneceller er involveret. Gennem studier i forskellige dyremodeller for Parkinsons sygdom, har man kortlagt forskellige mønstre i ændret glukosestofskifte i de små basal ganglie strukturer i hjernens indre. Man har dog ikke tidligere haft den fornødne teknologi inden for PET skannere til at visualisere disse små strukturer i patienternes hjerne på en pålidelig måde. Derfor vides det endnu ikke i hvilket omfang dyremodellerne og patienterne er sammenlignelige. Da alle nye behandlingsformer til Parkinsons sygdom udvikles på baggrund af disse dyremodeller, er det af den største vigtighed at undersøge disse forhold nærmere. Der er foretaget nogle PET studier af patienter. Disse er alle foretaget på patienter under medicinsk behandling, om end selve skanningen er foretaget efter nogle timers medicin faste.

### Formål

At undersøge glukose-forbruget og blodgennemstrømningen i hjernen hos patienter med ubehandlet og medicinsk behandlet Parkinsons sygdom og sammenligne resultaterne med raske kontrolpersoner. Formålet er at undersøge i hvilken grad patienter med Parkinsons sygdom har forstyrret metabolisme i basalganglierne, som det er beskrevet i dyreforsøg. Desuden ønskes undersøgt om patienter med ubehandlet Parkinsons sygdom udviser det samme mønster af forandringer, som hos patienter der i gennem længere tid har været under medicinsk behandling.



*FDG-HRRT-billede lagt ovenpå et 3T T1 MR-billedet.*

### Metode

Undersøge blodgennemstrømningen og glukoseforbruget i hjernen hos patienter med Parkinsons sygdom ved hjælp af HRRT-PET. Denne moderne skanner har den fornødne rumlige opløselighed (2.5 mm) til at visualisere de små basal ganglie strukturer, der udviser ændret stofskifte hos denne patientgruppe. Desuden gennemføres højfelts MR skanning (3T), og en moderne non-lineær ko-registrering af PET og MR data sikrer, at de relevante anatomiske strukturer med stor sikkerhed kan isoleres i PET data.

# MONOAMINERG NEUROMODULATION

## DOPAS OMDANNELSE TIL DOPAMIN I SEROTONERGE NEURONER

*Adjmal Nahimi, forskningsårsstuderende*

### **Baggrund**

Parkinsons sygdom er en progressiv neurodegenerativ sygdom, hvor de dopamin-producerende neuroner i Substantia Nigra pars Compacta (SNpC) undergår degeneration og den dopaminerge innervation af striatum tabes. Symptomerne på Parkinsons sygdom er hypokinesi, bradykinesi, tremor, rigiditet og postural instabilitet. Princippet i standardbehandlingen af Parkinsons sygdom er at kompensere for den tabte dopaminerge innervation. Dette sker ved at behandle med L-3,4-dihydroxyphenylalanin (L-DOPA) der er precursor til dopamin (DA) samt en perifer AADC inhibitor (Carbidopa). Behandlingen suppleres ofte med en direkte DA agonist. Kombinationen af Parkinsons sygdoms progressive karakter og langvarig kronisk behandling med L-DOPA behandling har vist sig at resultere i alvorlige bivirkninger. L-DOPA-induceret dyskinesi (LID) er den hyppigste forekommende bivirkning ved L-DOPA behandling. Den mest almindelige form for LID er peak-dosis dyskinesi, der er ufrivillige, stereotype og choreiforme bevægelser, der tiltager i intensitet og varighed i takt med sygdommens progression samt varighed af L-DOPA terapien. Til at forstå de underliggende mekanismer bag Parkinsons sygdom og LID er der blevet udviklet dyremodeller, der imiterer sygdomsbilledet hos Parkinsons patienter. En af de mest validerede og brugte modeller er den unilaterale 6-hydroxydopamine rottemodel af Parkinsons sygdom. Ved stereotaktisk kirurgi injiceres toksinet 6-hydroxydopamine (6-OHDA) direkte i hjernen i de dopaminerge projektioners bane. Her bliver det optaget og transporteres retrogradt til SNpC, hvor det medfører celledød. Læsionen foretages kun unilateralt, da den bilaterale læsion medfører en svær defekt i opretholdelse af den normale fysiologiske homeostasi. Den læsionerede rotte udviser sensoriske og motoriske defekter på den afficerede side, der er sammenlignelige med de symptomer, der ses hos mennesker. Hvis den unilateralt læsionerede rotte får en kronisk L-DOPA behandling, vil den også udvikle LID på den afficerede side.

### **Formål**

Formålet med dette forsøg er at forstå de kompensatoriske ændringer, der opstår i de non-dopaminerge monoaminerge systemer grundet tabt dopaminerg innervation.

### **Metode**

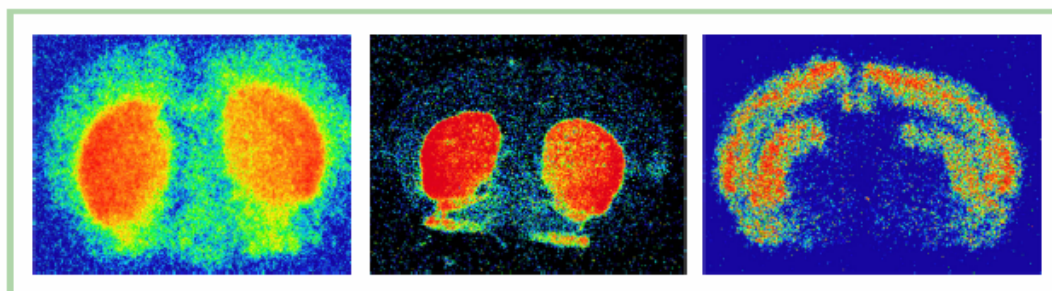
Sprague-Dawley rotter med en vægt på 250-270 g får under anæstesi (Hypnorm+Dormicum) en unilateral læsion med injektion af 6-OHDA (8µg i 4µl af L(+)-ascorbinsyre-opløsning) i "medial forebrain bundle" svarende til følgende koordinater (toothbar på +3.4, -4.0 AP, -0.8 ML, -8.0 DV og anden læsions site er -2.3 toothbar, -4.4 AP, -1.2 ML, -7.8 DV) i mm fra Bregma og kraniet. Læsionen blev testet ved en amfetamin-induceret rotations test. De rotter, der viste over seks fulde rotationer pr. minut blev udtaget til at deltage i det videre forsøg. Disse rotter blev behandlet med henholdsvis placebo eller L-DOPA + Benzeraside.



## Resultater

Vores resultater viser, at der efter tabt dopaminerg innervation i striatum sker kompensatoriske ændringer. Et af de mest konstante fund for denne kompensation er et øget antal postsynaptiske D<sub>2</sub> receptorer i striatum (se figuren), målt ved både [<sup>3</sup>H] og [<sup>11</sup>C] autoradiografi.

Desuden har vi også set på [<sup>11</sup>C] MDL100907 binding til 5-HT<sub>2A</sub> -receptorer i 6-OHDA rottemodel af Parkinsons sygdom ved autoradiografi (se billederne). Resultaterne er ved at blive analyseret.



[<sup>11</sup>C] Raclopride 3nM

[<sup>3</sup>H] Raclopride 3nM

[<sup>11</sup>C] MDL100907 0,3nM

(Læsionssiden er til venstre i de tre billeder).

## Konklusion

Unilateral 6-OHDA læsion i "Medial Forebrain Bundle" hos en rotte producerer Parkinsons sygdom lignende symptomer på den afficerede side af kroppen. Kronisk L-DOPA behandling medfører, at rotten udvikler LID. Vi har vist, at der er øget antal D<sub>2</sub> -receptorer i læsionerede side af hjernen.

Dette er i overensstemmelse med eksisterende litteratur. Vi har vist dette både med [<sup>3</sup>H] og [<sup>11</sup>C] autoradiografi for at verificere [<sup>11</sup>C] autoradiografi-metoden. [<sup>11</sup>C] autoradiografi-metoden bliver i samarbejde med kemikerne fra PET-centeret brugt til at validere nye sporstoffer, der kan bruges til PET-skanninger i fremtiden.

## Samarbejdspartnere

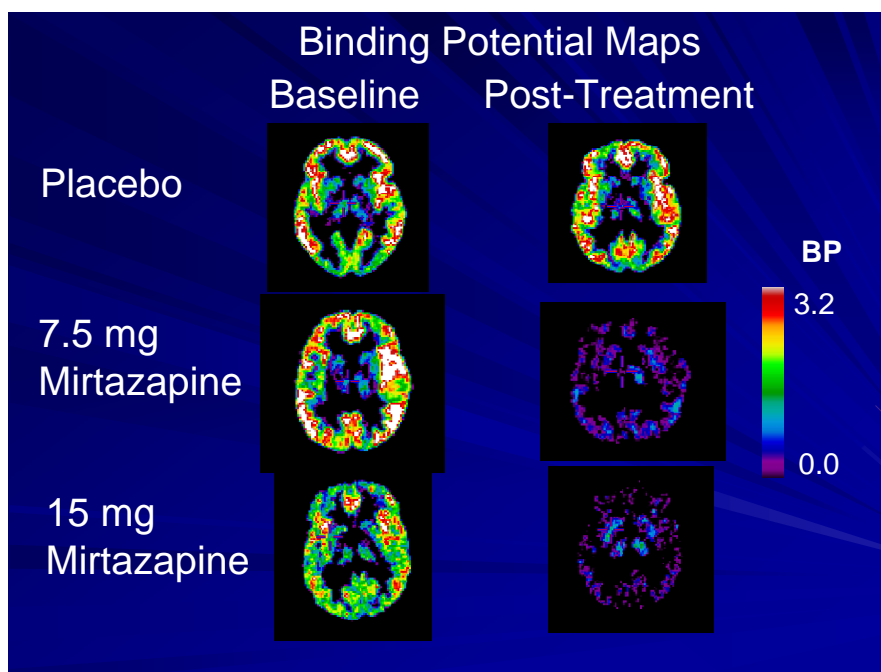
Annie Ladau, Albert Gjedde, Arne Møller, Doris Doudet Steen Jakobsen, Søren D. Østergaard og Aage K. Olsen.

## MIRTAZAPINS BINDING TIL RECEPTORER I HJERNEN

Donald F. Smith, psykolog, ph.d., dr. med.

### Introduktion

Mirtazapine er en antidepressiv medicin med flere virkningsmekanismer, der øger neuroners frigivelse af monoaminer, uden at hæmme monoamin-genoptagelsen. Vores interesse i at studere centrale virkningsmekanismer af antidepressive tabletter gav os idéen til at syntetisere [ $^{11}\text{C}$ ]mirtazapine og anvende det til PET-studier. Vi ser [ $^{11}\text{C}$ ]mirtazapine som et potentielt værdifuldt molekylært redskab til at beskrive centrale effekter af antidepressive stoffer i mennesker. Vi tror på, at den terapeutiske effekt af mirtazapine kan være afhængig af effekter i hjernen, der ikke kan påvises ved at måle koncentrationen af stoffet i blodet. Vi forventer, at bindingsgraden af receptorer i centrale dele dikterer både den terapeutiske effekt og bivirkningerne, som beskrevet ved andre psykoaktive stoffer. Vi har derfor udført dette studie for at afklare, om receptormætningen i specifikke områder i den menneskelige hjerne kan måles pålideligt ved PET-skanning med [ $^{11}\text{C}$ ]mirtazapine.



Bindingspotentialer (BP) af [ $^{11}\text{C}$ ]mirtazapine i tre grupper af raske forsøgspersoner før og efter behandling med enten 0, 7,5 eller 15 mg mirtazapine dagligt i fem dage.

### Metoder

Dette studie var godkendt som et klinisk forsøg af Lægemiddelstyrelsen og Den Videnskabetiske Komité i Region Midtjylland, og blev udført i henhold til retningslinierne for Good Clinical Practice inklusiv Helsinki deklARATIONEN. Studiet anvendte en dobbelt-blindet, placebo-kontrolleret og

randomiseret metode. Hver deltager blev PET-skannet to gange; én gang ved baseline og én gang efter behandling med placebo – 7,5 mg mirtazapine eller 15 mg mirtazapine igennem fem dage for at opnå stabile ligevægtsniveauer i serum.

### **Resultater**

Serum-koncentrationen af mirtazapine i tiden efter den anden PET-skanning variere imellem 33 og 56 nmol/l i deltagere, som havde fået 7,5 mg mirtazapine og imellem 41 og 74 nmol/l i deltagere, som havde fået 15 mg mirtazapine i fem dage. Tre af forsøgspersonerne i placebo-behandling rapporterede om, at de var mere tilbøjelige til at være søvnige, få hovedpine og lide af døsigthed. Endvidere rapporterede fire forsøgspersoner, som fik 7,5 mg mirtazapine, at de under behandlingen var mere trætte end normalt og i nogle tilfælde mere irritable. Tilsvarende rapporterede fire forsøgspersoner, som fik 15 mg mirtazapine, at de følte sig mere trætte og irritable igennem behandlingsperioden. Receptor-bindingsgraden varierede fra gruppe til gruppe og med højere værdier i grupperne som fik 7,5 mg eller 15 mg mirtazapine i hjerneområder med høj binding (fx cortex, amygdala og hippocampus) end i regioner med lavere binding (fx thalamus og putamen). Figuren viser parametriske billeder af [<sup>11</sup>C]mirtazapines bindingspotentialer hos deltagere ved baseline og efter fem dages behandling.

### **Diskussion**

De aktuelle fund bekræfter tidligere rapporter, som viste, at [<sup>11</sup>C]mirtazapine har meget fordelagtige egenskaber til PET- billeddannelse i hjernen. Vi mener, at [<sup>11</sup>C]mirtazapine er det eneste radioaktive sporstof af en populær antidepressiv medicin, som er anvendelig til PET-billeddannelse i den levende menneskelige hjerne. Det primære fund i det nuværende studie er, at PET-skanning med [<sup>11</sup>C]mirtazapine tilvejebringer en pålidelig, non-invasiv procedure til at kunne fastlægge størrelsesordenen af receptor bindingsgraden i udvalgte områder af menneskets hjerne, igennem behandling med mirtazapine. Sådant en procedure kan være af værdi til at påvise forandringer i de neurobiologiske mekanismer, som er årsag til behandlingsresistent depression.

### **Publikationer**

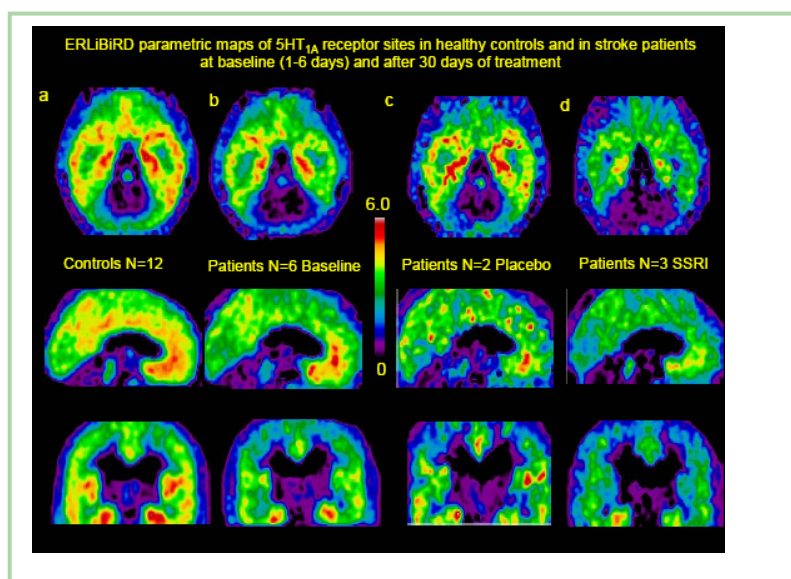
Smith DF, Stork BS, Wegener G, Jakobsen S, Bender D, Audrain H, Jensen SV, Hansen SB, Rodell A, Rosenberg R: Receptor occupancy of mirtazapine determined by PET in healthy volunteers, *Psychopharmacology* 2007; 195: 131-138.

Smith DF, Jakobsen S: Stereoselective neuroimaging in vivo. *European Neuropsychopharmacology* 2007; 17: 507-522.

## SEROTONERG NEUROTRANSMISSION VED APOPLEKSI OG ALDRING

Mette Møller, læge, ph.d.

Det overordnede mål med ph.d.-projektet inkluderede studiet af ændringer i serotonerg neurotransmission efter apopleksi, i relation til aldring og påvisning af sammenhæng mellem serotonerg neurotransmission, patologisk gråd og den potentielle modulerende effekt af behandling med Selective Serotonin Reuptake Inhibitors (SSRI). Endvidere applicerede vi en ny MRI tracking teknik baseret på diffusion tensor imaging og beregning af fraktionel anisotropi indeks med henblik på at kunne afbilde ændringer i cellulær integritet i de motoriske baner efter apopleksi i den tidlige fase og efter en og tre måneder efter symptom debut.



Parametrisk billede af bindings potentialer (pB) af radioligand [carbonyl-<sup>11</sup>C] WAY-100635 beregnet ved den kinetiske metode, ERLiBiRD.  
Søjle a: axialt, sagittalt and coronalt snit af 12 raske kontrolpersoner.  
Søjle b: billede af seks apopleksi patienter ved baseline (dag 1-6).  
Søjle c: billede af to patienter efter indgift af placebo i 30 dage.  
Søjle d: billede af tre patienter efter 30 dages behandling med SSRI.

For at kunne sondre mellem følger efter apopleksi og ændringer ved normal aldring af tilgængeligheden af serotonin 5HT<sub>1A</sub>-receptorer, udførte vi PET-scanninger med den selektive radioligand [<sup>11</sup>C]WAY-100635 på 19 raske kontrol personer i alderen 23-73 år. Undersøgelsen demonstrerede et aldersrelateret globalt fald i receptor tilgængelighed på 3 % pr dekade. I takt med at projektet skred frem og de specielle egenskaber ved radioliganden [<sup>11</sup>C]WAY-100635 blev afdækket, åbenbarede et behov for alternative måder at analysere PET data og en ny metode, HYPOTIME, blev udviklet. Denne metode er designet til alene at kortlægge udvaskningen af traceren og via dette gøre differentiering af regioner mhp specifik og non-specifik bindingsregioner mulig. Hypotime er, til sammenligning med de konventionelle metoder, model uafhængig og udelukkende baseret på beregning og viste sig at kunne imødegå de specifikke egenskaber ved radioliganden [<sup>11</sup>C]WAY-100635 og var således en valid løsning.

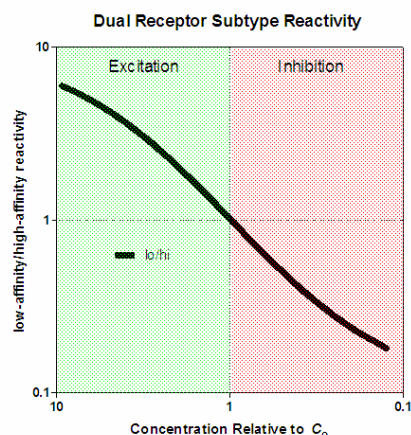
En lille gruppe patienter med førstegangs apopleksi og patologisk gråd blev PET scannet indenfor den første uge efter apopleksi og igen efter 30 dage. Patienterne blev randomiseret til enten behandling med SSRI eller indgift af placebo. Sammenligning mellem baseline og followup scanninger demonstrerede en kompensatorisk opregulering af 5HT<sub>1A</sub> receptorerne over tid og at disse ændringer kunne forebygges eller modsvares af tidlig SSRI behandling (se figuren på foregående side).

Det longitudinelle MRI studie kunne i de kortikospinale baner påvise degenerative forandringer med en reduktion i fraktionel anisotropi værdierne som udtryk for axonalt tab og kunne korreleres med dårligt motorisk udkomme. Studiet påviste, at det fraktionelle anisotropi index er et sensitivt mål for strukturelle ændringer efter apopleksi.

## MONOAMINERG REGULERING AF AKTIVITETEN I PRÆFRONTALBARK

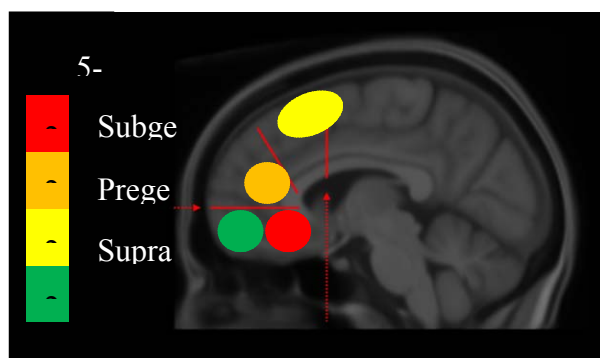
*Jacob Geday, speciallæge i Neurologi*

Den midterste del af pandelapperne, den såkaldte mediale frontale cortex (MPFC), er af stor betydning for vores evne til at være opmærksom på noget i verden omkring os eller i os selv, og at vi kan fastholde denne opmærksomhed så længe som det nu er nødvendigt for at handle hensigtsmæssigt i forhold til dette. MPFC har tætte forbindelser til resten af hjernen, så anatomisk set er området ideelt udrustet til at fungere som selektionsmekanisme for forskellige input fra forskellige hjerneområder. I den øverste del modtager MPFC projektioner fra motorisk cortex såvel som fra dorsolaterale prefrontale cortex. Denne del af området er vist mest aktiv, når opmærksomheden er rettet udad mod en konkret opgave og på hvordan den skal udføres. Den nederste del af MPFC modtager projektioner fra limbiske områder som amygdala og cingulate gyrus, og er ikke overraskende mest aktiv når opmærksomheden er rettet mere indad, mod hvad den pågældende person føler – og i hvilket omfang han/hun oplever den nuværende situation som en straf eller en belønning. Skulle man pege på en struktur i hjernen, hvor forskelligheder i dennes funktion eller forbindelser kunne forklare personlighedsmæssige forskelle mellem os mennesker, er MPFC derfor en oplagt kandidat, og det er nærliggende at tro, at den neurobiologiske forskelle mellem en rolig flegmatiker, der ikke lader sig gå på af ret meget og en nærtagende sangviniker, der flyver i flint ved den mindste lejlighed, kunne findes i den nederste del af MPFC. MPFCs generelle funktion påvirkes af flere neurotransmittere, men en af de vigtige ser ud til at være serotonin. De nerveceller der producerer denne transmitter sidder i hjernestammen, og de sender derfra serotonerge forbindelser til hele hjernen og i høj grad til MPFC, hvor serotonin fortrinsvist modtages af to slags receptorer, nemlig  $5HT_{1A}$  og  $5HT_{2A}$ . Disse receptorer har forskellige egenskaber og virkning.  $5HT_{1A}$ -receptorerne binder sig meget let til serotonin og støtter MPFCs funktion gennem at hæmme/dæmpe nervecellernes følsomhed for indkomne signaler fra resten af hjernen, så de bliver lettere at vælge i mellem.  $5HT_{2A}$ -receptorerne har sværere ved at binde serotonin og har den stik modsatte effekt, nemlig at øge nervecellernes følsomhed for indkomne signaler. Stimulation af  $5HT_{1A}$  receptorerne vil derfor nedsætte MPFCs neuronale aktivitet, mens stimulation af  $5HT_{2A}$ -receptorer øger den. Når man i et område af hjernen - som her - til den samme transmitter har to receptorer med modsatrettede effekter og forskellig binding, vil der jævnfør ovenstående figur i dette område kunne beregnes en transmitter-koncentration ( $C_0$ ), under hvilken en punktvis stigning i transmitter-koncentration vil medføre et fald i områdets aktivitet, mens en sådan stigning for værdier over  $C_0$  vil medføre en øget aktivitet. Størrelsen af  $C_0$  vil ud over forskellen i transmitterbinding mellem de to receptorer fuldstændigt afhænge af ratioen mellem de to. Som det også fremgår af figuren: Den samme stigning i transmitter-koncentration kan derfor på samme tid i et område virke stimulerende og i et andet hæmmende.



*Her ses effekten af en yderligere øgning i koncentrationen af et Monoamin som en funktion af udgangskoncentrationen set i forhold Tilgrænsekonzentrationen ( $C_0$ ), hvor man ser nettoeffekten skifte fra en inhibition til en eksitation og omvendt.*

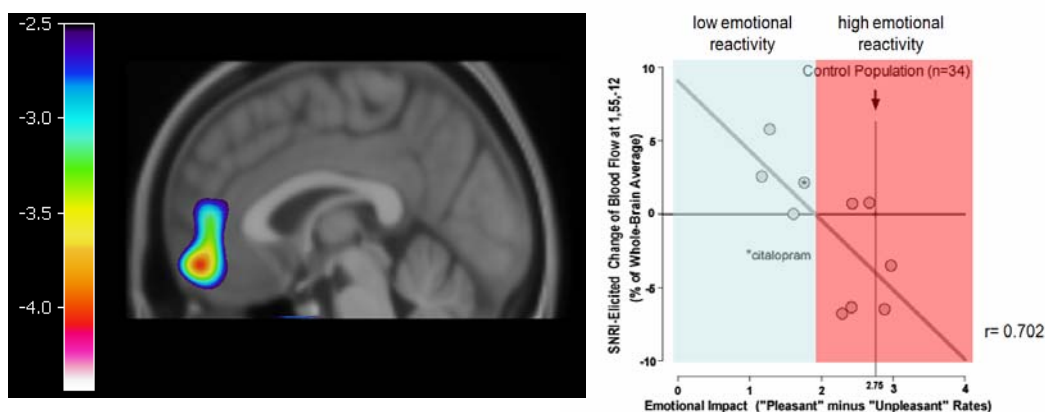
For serotonin gælder det, at der gennemsnitligt er flest  $5HT_{1A}$ -receptorer i forhold til  $5HT_{2A}$ -receptorer i den nederste og inderste del af MPCF (det røde område på figuren) – men måske endnu mere betydningsfuldt: Hvis man går ind og ser på variationen mellem enkelte personer er det ret konstant, hvor mange  $5HT_{2A}$ -receptorer man har – mens mængden af  $5HT_{1A}$ -receptorer er mere varierende fra person til person, mest svarende til mediale orbitale frontale corex (med grønt). Der er således rig mulighed for individuelle forskelle i serotonins effekt og virkemåde i den nederste del af MPFC; i det område der er vist af speciel betydning for den måde vi bearbejder følelser på. Så spørgsmålet ligger lige for: Kan det være MPFCs måde at reagere på serotonin, der i et eller andet omfang dikterer, hvor lette vi er at påvirke rent følelsesmæssigt?



*Ratioerne mellem  $5HT_{1A}$  og  $5HT_{2A}$  receptorer er forskellige i den mediale prefrontale cortex, hvilket betyder at grænsekonzentrationen  $C_0$  vil være forskellig på forskellige steder. Derfor vil den samme stigning i serotonin et sted kunne udløse en excitation og et andet en inhibition. Relativt ses der flest excitatoriske  $5HT_{2A}$  receptorer i den nederste del af den mediale prefrontale cortex.*

For at undersøge dette, foretog vi en psykologisk undersøgelse af 10 personer, der tidligere havde medvirket i et PET- forsøg, hvor vi undersøgte hjernens aktivitet (målt ved stigning/fald i regional blodgennemstrømning) før og efter at disse personer fik et medikament (enten citalopram eller clomipramin), der øgede koncentrationen af serotonin i hjernen gennem at hæmme dette stofs genoptagelse i de serotonerge nerveceller. Alle 10 personer blev vist billeder fra Empathy Picture System, der består af 360 standardiserede billeder af mennesker i virkelige situationer, der enten er behagelige; neutrale eller ubehagelige, og personerne blev bedt om at rate hvert enkelt billede på en skala fra -3 til +3, hvor de negative tal angiver ubehag og de positive behag, mens 0 er neutral. Som et mål for personernes emotionelle reaktivitet, tog vi for hver enkelt gennemsnittet af de 120 ubehagelige billeder og trak dette fra gennemsnittet af de 120 behagelige billeder. Herefter korrelerede vi for hver enkelt person dennes beregnede emotionelle reaktivitet med hvordan blodgennemstrømningen i MPFC blev ændret af citalopram/clomipramin.

Vi fandt at der var en snæver og signifikant sammenhæng mellem, hvorvidt en stigning i serotonin får aktiviteten til at gå op eller ned i den nederste del af MPFC og følelsesmæssig reaktivitet. Vi foreslår derfor at en del af forklaringen på vore forskellige temperamenter kan findes i forskelle i vore serotonerge systemer – og nok i særdeleshed i forskelle mellem koncentrationerne af  $5HT_{1A}$  og  $5HT_{2A}$  i den nederste del af hjernens pandelapper.



Til venstre: Området i den nederste midterste del af pandelappen (mediale prefrontale cortex), hvor man ser en sammenhæng mellem ændring i blodgennemstrømning som en følge af en dosis Clomipramin, og hvor meget personen reagerer på et emotionelt billede.

Til højre: Her ses det faktiske forhold mellem ændringer i blodgennemstrømningen udløst af clomipramin i mediale prefrontale cortex og forsøgspersonernes emotionelle reaktivitet (impact score). Bemærk at der gennemsnitligt kun sker en meget lille ændring i blodgennemstrømningen som følge af clomipramin.

#### Samarbejdspartnere

Donald F. Smith og Albert Gjedde.



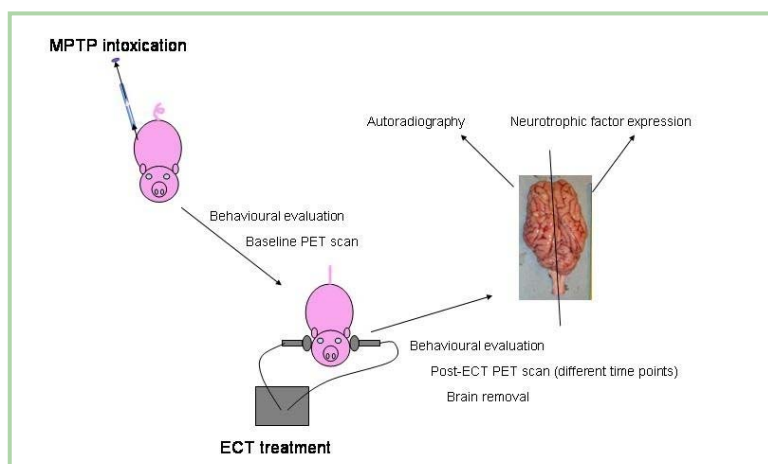
# STIMULATION AF MONOAMINERG AKTIVITET I HJERNEN

## ELEKTRISK STIMULATION AF MONOAMINERG AKTIVITET I HJERNEN

Annie Landau, post doc, ph.d.

### Baggrund

Parkinsons sygdom (PD) er en kronisk og svækkende bevægelsesygdom, der omfatter degeneration af de dopaminproducerende neuroner i et område af hjernen kaldet substantia nigra. Degenerationen af disse neuroner fører til symptomer på PD, herunder bradykinesi (eller langsomme bevægelser), stivhed, posturale forstyrrelser og tremor. Depression er en af de mest invaliderende ledsagesygdomme forbundet med PD, og for patienter med fremskreden PD gælder det, at både PD og depression sjældent behandles effektivt. Der findes forskellige medicinske behandlinger mod PD, men disse har ofte svækkende bivirkninger og/eller mister deres effekt ved vedvarende brug. At udvikle alternative, sikre og effektive behandlinger mod både motoriske symptomer og depression til ældre patienter med fremskreden sygdom er derfor et vigtigt forskningsområde. Blandt disse behandlinger vinder omfattende eller fokal elektrisk eller magnetisk stimulation af særlige områder af hjernen mere og mere indpas som potentielle alternativer til medicinsk behandling. Elektrokonvulsiv terapi (ECT) giver både motoriske forbedringer og har antidepressiv effekt, selv om dens virkningsmekanismer stort set er ukendte.



*MPTP-forgiftede minigrise behandles med ECT. Ændringer i adfærd og receptorbindinger (in vivo med PET) observeres under hele studiet. Hjernen undersøges post-mortem, herunder autoradiografistudier og analyse af neurotrofiske faktorer.*

### **Formål og hypotese**

Formålet med dette studie er at undersøge de neurale mekanismer, der ligger til grund for ECTs terapeutiske virkning. Vi tror, at ECT kan bidrage til forandringer i mængden af neurotransmitterne dopamin, serotonin og norepinefrin i de forskellige områder i hjernen, der involverer motorisk kontrol og depression. På baggrund af eksisterende litteratur og foreløbige studier af primater og gnavere, antager vi, at ECT øger serotonin- og norepinefrin- neurotransmission i cortex og den dopaminerge transmission i striatum. Vi antager endvidere, at ECT kan fremkalde ekspresion af regionalt specifikke neurotrofiske faktorer (ansvarlige for neuronernes vækst og overlevelse) i de områder af hjernen, som er angrebet af PD og depression.

### **Metode**

Til eksperimentet anvendes Göttingen minigrise, som er store dyr med en hjernestørrelse, der passer godt til longitudinelle skanningsforsøg og brug af ECT-udstyr til mennesker. Neurotoxinet 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridin (MPTP) administreres til minigrisene for at skabe en bilateral model af PD med stivhed, bradykinesi, fejlsynkning og gangforstyrrelser som tidligere beskrevet. Grisenes adfærd måles ved hjælp af en standardiseret motorisk skala udviklet til grisestudier, både på normale grise og på grise med Parkinsons før og efter et klinisk ECT-forløb (3 gange om ugen; 10 behandlinger; Thymatron-stimulator) under anæstesi med Thiopental. Tolv ubehandlede og tolv MPTP-invaliderede grise (9 aktive ECT og 3 ikke-aktive i hver tilstand) vil blive PET-scannet med en HRRT PET-skanner før og efter udløbet af ECT-forløbene/de ikke-aktive forløb (48 timer, 1 uge, 4 uger og 3 måneder). Der vil på alle tidspunkter blive aflivet grise, hvis hjerne tages ud. En halvdel vil blive brugt til at bestemme ekspresion af neurotrofiske faktorer, den anden vil blive brugt til autoradiografisk at undersøge neurotransmitter-receptor- og -transportørbindinger (se figuren). Forsøget vil kunne give os retningslinjer og foreløbige data for, hvordan studier af ECTs effekt på menneskelige forsøgspersoner skal udformes.

Ind til nu har to minigrise gennemgået ECT-behandlingen. Det var muligt at fremkalde anfald i begge grise ved undersøgelsen, og der måtte for hver ECT-behandling anvendes højere strømstyrke for at fremkalde anfald, som det tidligere er påvist på ikke-menneskelige primater (se figuren) og mennesker. Lige nu analyseres skanningsbilleder af hjernen fra pilot-ECT-grise og der foretages post mortem-undersøgelser ved hjælp af fx autoradiografi (studier af receptoreernes binding).

### **Relevans**

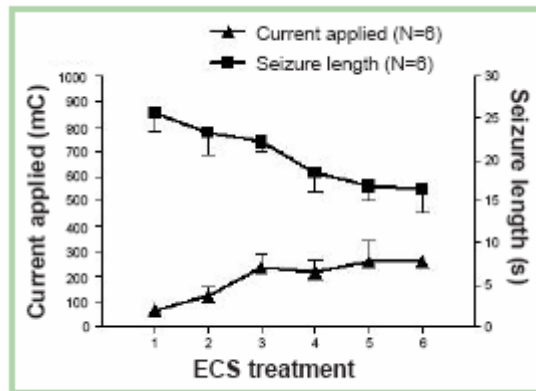
Dette er det første omfattende longitudinelle studie af handlingsmekanismerne i en ikke-medicinsk behandling med kendt terapeutisk effekt på både PD og depression. Anvendelsen af elektrisk strøm til behandling af forskellige neurologiske og psykiatriske lidelser er et aktivt forskningsområde, der på nuværende tidspunkt mangler velbeskrevne modeller, hvormed man kan undersøge mekanismen bag de terapeutiske virkninger. Validering af minigrisen som dyremodel er et værdifuldt bidrag til forskningen. En bedre forståelse af handlingsmekanismerne ved ECT kan hjælpe med i udviklingen af forbedrede terapeutiske strategier for depression og/eller PD.

### **Andre studier**

Gruppen og nogle af vores dygtige samarbejdspartnere fra Århus Universitetshospital arbejder på nuværende tidspunkt med relaterede projekter. I et af studierne bestemmes muligheden for at stimulere minigrisens vagusnerve, og hvilken effekt denne stimulation har på hjernen. Man har fundet ud af, at stimulation af vergusnerven i lighed med ECT har antidepressiv virkning, og at disse to former for stimulation måske har de samme terapeutiske mekanismer. Projektet udføres i

samarbejde med Dr. Suzan Dyve. To grise er nu ved at blive analyseret efter at have fået implanteret vagusnervestimulatoer.

Endelig er der søsat et pilotprojekt med det formål at validere en ny kronisk model for depression hos minigrise i samarbejde med Carsten Bjarkam og Jens Christian Sørensen. Den første minigrise i pilotstudiet er ved at blive undersøgt ud fra et adfærdsparadigme. Ved validering af denne nye model kan man afprøve forskellige antidepressive behandlingsformer i en dyremodel med en stor hjerne, der egner sig til hjernescanning.



*Minigrisenes anfald bliver kortere med den samme anvendte strømstyrke jo flere ECT-behandlinger de får (og derfor øges den anvendte strømstyrke for hver ECT-behandling) som vist her i et forsøg med primater.*

#### **Samarbejdspartnere**

Adjmal Nahimi, Aage K. Olsen, Mallar Chakravarty, Gregers Wegener (Center for Psykiatrisk Forskning, AU), Poul Videbech (Center for Psykiatrisk Forskning, AU), Arne Møller og Albert Gjedde.

## HJERNEVIRKNINGER AF VAGUSNERVESTIMULATION

*Suzan Dyve, overlæge, Neurokirurgisk Afdeling, Århus Sygehus*

Vagal nerve stimulation (VNS) har vundet anerkendelse som en effektiv behandling af ellers behandlingsresistent epilepsi og depression. Det bliver veltolereret af patienterne og har en god sikkerhedsprofil. Effekten af VNS må skyldes direkte eller indirekte anatomiske forbindelse fra vagusnerven til (through the nucleus tractus solitarius) locus coeruleus (LC), raphe nucleus (RN), hypothalamus, amygdala og corticale regions (inklusive cingulate, orbital og præfrontal områder – områder stammende fra eller med projektioner fra centrale aminerge netværk.

En del oversigtsartikler om depression og angst har opsummeret noradrenalins og serotonins rolle (og i mindre omfang dopamin) for sygdommen, idet nedsat transmission af de to neurotransmittere synes at spille en rolle for depressive symptomer, og at stimulation af den monoamine transmission synes at have en antidepressiv effekt. Dog er monoaminerne eksakte rolle for depression stadig ukendt. Vi ønsker i minigrise at undersøge de underliggende gavnlige mekanismer, som VNS-stimulation medfører.

Implantation af stimulatorer og elektroder (Cyberonics Inc) bliver udført efter en modificeret human protokol. Operation bliver udført på venstre side for at undgå påvirkning af de grene af nervus gagus, der går til hjertet. Stimulatoren placeres i nakkeregionen. Minigrisene bliver efterfølgende skannet 4-6 uger senere (baseline) uden stimulation og igen umiddelbart efter, at den er tændt. Skanningerne bliver gentaget efter ca. tre måneders stimulation, for at få et indtryk af de kroniske effekter, som ses i patienter. Ti minigrise bliver brugt som kontroller. En gris vil blive aflivet umiddelbart efter baseline-skanning og anvendt til autoradiografi. En minigris vil få indopereret stimulator og blive skannet de fulde antal gange, men med stimulatoren slukket (vi forventer ikke at finde nogen effekter). De otte egentlige VNS-minigrise vil blive aflivet efter endt studium og undersøgt postmorten (trophic factor assessment og autoradiografi). Vi er i øjeblikket i gang med et pilotforsøg på to minigrise, som har fået indopereret stimulator.

### **Samarbejdspartnere**

Anne Landau, Aage K. Olsen, Albert Gjedde og Doris Doudet.

## HJERNEVIRKNINGER AF SAKRALNERVESTIMULATION

Mette Møller Sørensen, læge, ph.d.-studerende

### Baggrund

Sakral nervestimulation (SNS) har været benyttet i det kliniske arbejde siden 1995, hvor Matzel første gang introducerede denne behandling til patienter med fækal inkontinens. Inden da havde teknikken været anvendt til behandling af patienter med urologiske symptomer. De eksakte virkningsmekanismer er endnu ikke kortlagt, men effekten tilskrives til dels neuromodulation. Neuromodulation fremkommer formentlig enten via stimulation af afferente sakrale fibre til Onouf's nukleus eller andre højere centre.

### Formål

Formålet med dette projekt var at påvise et eventuelt cerebralt respons ved SNS. Til det formål har vi udviklet en dyremodel, hvor der benyttes Göttingen minigrise til forsøget.

### Metode

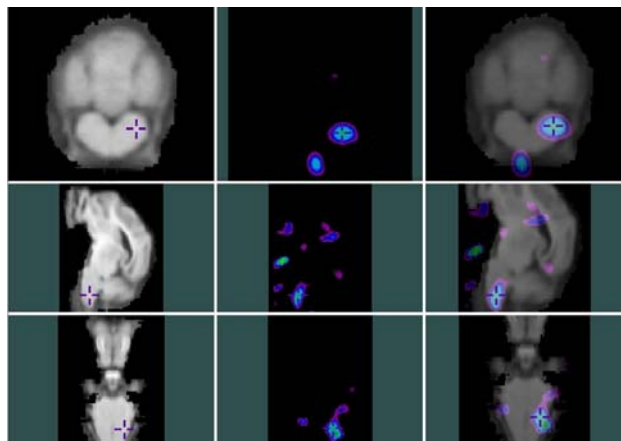
Grisenes hjerner blev PET-skannet, mens nervus vagus blev stimuleret.

### Resultater

Studiet har påvist et lokaliseret ensidigt cerebralt respons ved SNS. Responsets lokalisering er uafhængig af, om stimulationen foretages i højre eller venstre side. De endelige resultater forventes at foreligge i begyndelsen af 2008.

### Samarbejdspartnere

Aage K. Olsen, Kim V. Hansen, Albert Gjedde, Arne Møller, Steen Buntzer (Mavetarmkirurgisk afdeling, AUH) og Søren Laurberg (Mavetarmkirurgisk afdeling, AUH).



Skanningsbillede af grisehjerne under stimulation af sakralnerven.  
Der ses øget blodflow i hjernestammen.

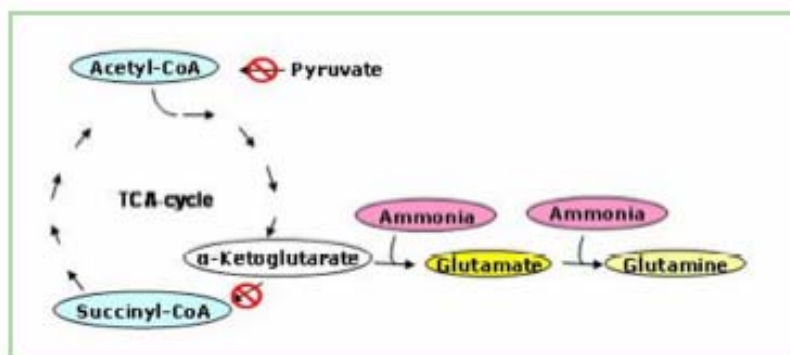
## LEVERENS INDFLYDELSE PÅ HJERNENS ENERGIOMSÆTNING

### HÆMMER FORHØJET AMMONIAK HJERNENS ENERGIOMSKIFTE?

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

#### Baggrund

Hepatisk encefalopati (HE) er en tilstand, hvor nedsat leverfunktion medfører symptomer fra centralnervesystemet. Der er ikke identificeret en specifik årsag hertil, men mange patienter med HE har øget blodindhold af ammoniak, som er toksisk for hjernen. I hjernen omsættes ammoniak hovedsageligt i astrocytterne (støtteceller), hvor det under normale omstændigheder afgiftes ved omdannelse til glutamin (se figuren). Vi testede i dette projekt den hypotese, at forhøjet ammoniak fører til hæmning af nøgleenzymet 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. Ammoniak i blodet stammer især fra nedbrydningen af proteiner. I leveren indbygges ammoniak i urinstof (urea), som udskilles i urinen, men hos mennesker med leversygdom er urea-syntesen nedsat. En anden vigtig biokemisk reaktion til at nedsætte blodammoniak er indbygning af ammoniak i glutamin, en reaktion katalyseret af enzymet glutamin-syntetase, GS. Urea-syntesen er leverspecifik, men GS findes i de fleste af kroppens væv, inklusive lever, muskler, nyrer og i astrocytterne i hjernen, men ikke i neuroner. I hjernen omsættes blodbåret ammoniak primært i astrocytterne, hvor det indgår i syntesen af glutamin (katalyseret af GS), som er forstadium til neuron-dannelse af glutamat og GABA, der henholdsvis er den mest forekommende excitatoriske og inhibitoriske neurotransmittere. Homeostasen af disse neuroaktive aminosyrer, hvor ammoniak er et nøgleelement, er essentiel for opretholdelse af hjernens funktion, og den er kontrolleret af et fint samspil mellem nerveceller og astroglia-cellers maskineri af transportører og enzymer. Glutamat- og GABA-transmission afsluttes til dels ved optagelse i astroglia-celler, der med sine processer omkranser synapsen.



TCA-cyklus og hjernens afgiftning af ammoniak ved dannelse af glutamin.

### **Metoder og resultater**

Vi har i dyrkede nerveceller (neuroner) og støtteceller (astrocytter) fra musehjerter 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 i afgiftningen af ammoniak. Resultaterne støtter ikke hypotesen om betydende hæmmet TCA-cyklus i hjerneceller ved eksperimentelt forhøjede ammoniak-koncentrationer, hverken i neuroner eller astrocytter.

### **Projektdeltagere**

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

### **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 International* 2007; 50: 1042-1051.

Schousboe A, Waagepetersen HS, Bak LK, Johansen ML, Keiding S, Vilstrup H, Iversen P, Sørensen M. Når skrumpeliver får hjernen til at slå fra. *Lægemiddelforskning* 2006, Danmarks Farmaceutiske Universitet.

Sørensen M, Vilstrup H, Keiding S, Ott P. Hepatisk encefalopati. *Ugeskrift for Læger* 2007; 169: 1106.

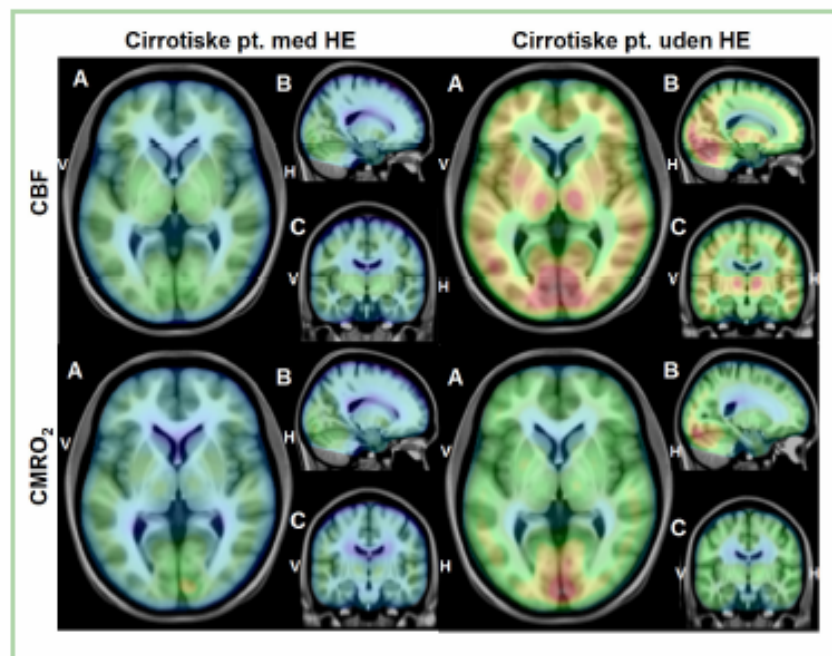
Sørensen M, Keiding S. New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional <sup>13</sup>N-ammonia PET. *Metabolic Brain Disease* 2007; 22: 277-284.

## HJERNENS BLODGENNEMSTRØMNING OG ILTOPTAGELSE VED HEPATISK ENCEFALOPATI

Peter Iversen, læge, ph.d.-studerende

### Baggrund

I Danmark konstateres der årligt ca. 1500 nye tilfælde af skrumpeliver (cirrose). Et flertal af patienterne (ca. 75 %) udvikler mindst én episode med symptomer på hjernepåvirkning (hepatisk encefalopati; HE). Symptomerne på HE spænder fra lette personlighedsforstyrrelser, der kun kan påvises ved specielle tekniske undersøgelser, til koma og i værste fald død. Sygdomsmekanismen ved HE er ikke afklaret, men forgiftning med stoffer fra tarmen, der normalt fjernes af leveren, spiller utvivlsomt en rolle. Ammoniak har været under mistanke som en af flere faktorer i mange år. De fleste tilfælde af HE udløses af blødninger fra bristede åreknuder i spiserøret, der optræder hyppigt hos patienter med skrumpeliver. Denne type blødning medfører massiv forøgelse i blodammoniak, når det nedbrudte blod optages i tarmene.



Sammenligning af gennemsnitlig CBF (ml blod / ml hjernevæv / min) og CMRO<sub>2</sub> (μmol / ml hjernevæv / min) for gruppen af patienter med HE og gruppen af cirrotiske patienter uden HE præsenteret på et standard MR-billede: (A) axial-, (B) sagittal- og (C) coronalsnit.



### **Formål**

I nærværende projekt belyser vi følgende hypoteser:

- Hjernens gennemblødning (CBF) er nedsat hos patienter med skrumpelever og HE i forhold til patienter uden HE og raske forsøgspersoner.
- Hjernens iltforbrug (CMRO<sub>2</sub>) er nedsat hos patienter med skrumpelever og HE i forhold til patienter uden HE og raske forsøgspersoner. Tidligere forskningsprojekter med cellekulturer med ammoniak tilført i høje doser har vist hæmning af det ilt-betingede stofskifte.

### **Metode**

Vi målte hjernegennemblødning og iltoptagelse med henholdsvis dynamisk <sup>15</sup>O-vand og dynamisk <sup>15</sup>O-ilt PET-skanning. Til identifikation af specifikke områder af hjernen blev alle personer desuden MR-skannet.

Vi inkluderede 3 grupper af forsøgspersoner: Patienter med skrumpelever og en akut episode af HE, patienter med skrumpelever uden HE og raske frivillige forsøgspersoner (6 personer i hver gruppe).

### **Resultater**

Undersøgelsen viste signifikant forskel CBF i alle regioner af hjernen med patienter med HE < patienter uden HE < raske forsøgspersoner.

CMRO<sub>2</sub> var nedsat i occipital, parietal og frontal cortex, thalamus og putamen i gruppen af patienter med HE i forhold til de to øvrige forsøgsgrupper, mens der her ikke fandtes en forskel mellem patienter med skrumpelever uden hjernepåvirkning og raske frivillige forsøgspersoner.

### **Konklusion**

Resultaterne understøtter hypotesen, at CBF og CMRO<sub>2</sub> begge er nedsat hos patienter med HE.

### **Projektdeltagere**

Michael Sørensen, Manouchehr S. Vafae, Per Borghammer, Svend B. Jensen, Lasse K. Bak, Helle S. Waagepetersen, Peter Ott, Hendrik Vilstrup, Albert Gjedde, Arne Schousboe og Susanne Keiding.

## LEVERFORSKNING I PET-CENTRET 2007

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

Leverforskning har siden 1994 været en vigtig del af PET-centrets profil som et fælles interesseområde for Medicinsk Afdeling V og PET-centret ved Århus Universitetshospital, Århus Sygehus. Lever-PET gruppens har sin egen hjemmeside [www.liver.dk](http://www.liver.dk).



Formålet med lever-PET gruppens arbejde er at opnå bedre indsigt i den raske levers funktioner og ændringer heri ved leversygdom ved at udvikle nye metoder til måling af heraf. Dette vil bidrage til vores muligheder for tilrettelæggelse af mere målrettet diagnostik og behandling af patienter med leversygdom, inklusive kræft i leveren.

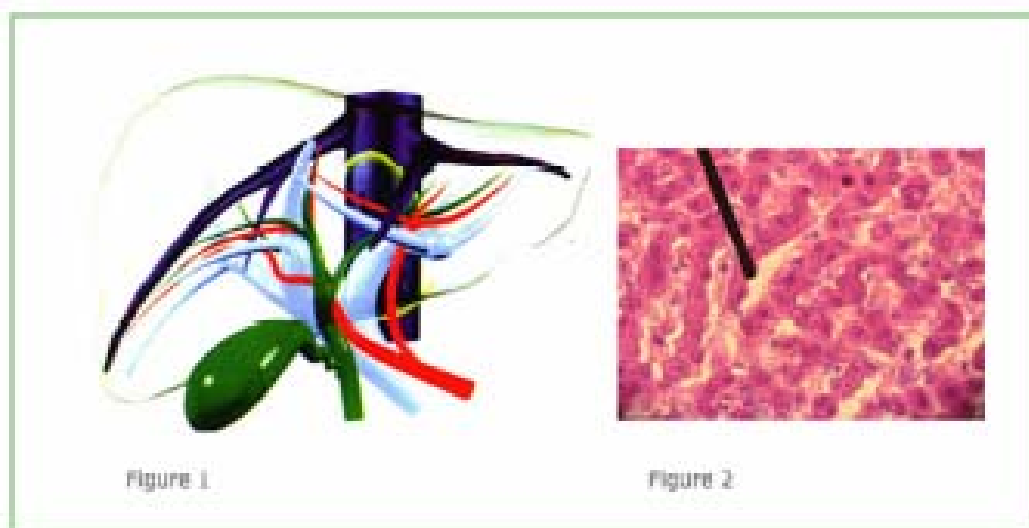
Leveren har livsvigtige funktioner med regulation af blodets indhold af næringsstoffer og dannelse af for eksempel koagulationsfaktorer, der er bestemmende for blodets evne til såvel at størkne som til at opløse propper. Produktion og udskillelse af galde til tarmene har betydning for optagelse af fedtopløselige næringsstoffer og vitaminer fra tarmene. Leverens placering mellem tarmenes blodkredsløb og det systemiske blodkredsløb danner basis for dens filterfunktion med afgiftning af f.eks. lægemidler og skadelige stoffer optaget fra tarmene. Ved leversvigt kan giftige stoffer passere uomdannede gennem leveren (og via de åreknuder i spiserøret der dannes ved svær skrumpelever) direkte til det store blodomløb og til hjernen, hvilket bl.a. kan medføre toksisk hjernepåvirkning (hepatisk encefalopati). Alle leverens funktioner påvirkes ved sygdom i leveren, og vi ønsker at belyse i hvilken grad dette er af betydning for den enkelte patient. Vi undersøger således leverens specifikke funktioner og samspillet med andre organer hos raske og leversyge forsøgsdyr og mennesker.

Leverens placering mellem tarmene og det store kredsløb vanskeliggør direkte undersøgelser af leverens specifikke funktioner. Som illustreret i figuren modtager leveren blod fra to blodårer: Portåren (75 %), der fører blod indeholdende stoffer optaget i tarmene til leveren, og leverens pulsåre (25 %), der fører iltet blod til leveren. Stoffer, der produceres eller omdannes i levercellerne, udskilles fra leveren via levervene ud i det store kredsløb eller med galden ud i tarmene. I dyreforsøg kan leverens optagelse af et stof fra blodet måles ved hjælp af målinger af gennemblødning og koncentration af stoffet i blodprøver fra portåren, pulsåren og en levervene. Vi udfører sådanne målinger i bedøvede grise, men hos mennesker er det ikke muligt at tage blodprøver fra portåren. Dette forhold har hidtil været en alvorlig begrænsning for udforskning af den humane levers specifikke funktioner i den levende organisme. Med PET (positron emissions tomografi) har vi imidlertid fået et redskab med unikke muligheder for at imødekomme disse udfordringer ved ekstern skanning.

Ved PET anvendes radioaktivt mærkede sporstoffer, som kan være naturlige stoffer (sukkerstof), analoger heraf (FDG) eller for eksempel lægemidler, og der fremstilles 3-dimensionale billeder af omsætningen (biokemiske processer) af sporstoffet. Sporstoffet indgives i en perifer vene eller som inhalation, umiddelbart efterfulgt af registrering af tidsforløb af radioaktivitets-koncentration i

vævet /leveren med PET-skanneren. For at beregne omsætningshastigheden af sporstoffet skal man kende tilførslen. For leverens vedkommende sker sporstofftilførslen via portåren og pulsåren, og et af de vigtigste formål med lever-PET gruppens arbejde er at udvikle metoder til måling af den dobbelte sporstofftilførsel ved hjælp af PET/CT-data uden anvendelse af blodprøver (non-invasivt). Dette arbejde omfatter udvikling og validering af non-invasive PET/CT-metoder i griseforsøg ved hjælp af samtidige invasive undersøgelser med blodprøver fra til- og fra-førende blodårer og måling af gennemblødning (flow) i portåren og pulsåren med operativt anbragte flowmetre. Nyudviklede non-invasive PET/CT metoder overføres til mennesker, hvor vi også forsøger at validere i den udstrækning det er muligt, for eksempel ved hjælp af levervene-katerisation med blodprøvetagning fra en levervene. Herefter efterprøves metodernes kliniske anvendelighed i klinisk protokollerede undersøgelser, inden de finder evt. anvendelse i den kliniske hverdag.

Ved anvendelse af en kombineret PET/CT-skanner kan man nøje bestemme den anatomiske lokalisation for de biokemiske processer målt med PET. Herved kan man undersøge regionale variationer i leverens funktioner, for eksempel ved planlægning af stereotaktisk strålebehandling af patienter med kræft i leveren.



*Til venstre ses leverens blodforsyning: pulsåre (rød), portåre (lyseblå), levervene (mørkeblå) og galdevej (grøn). Til højre ses leversinusoider omgivet af leverceller.*

Som det fremgår af ovenstående, tager vi så vidt muligt hensyn til leverens specielle anatomi og fysiologi/ pato-fysiologi i vor metodeudvikling. Vor filosofi er, at kun metoder og modeller, som er solidt forankrede i leverens faktiske fysiologi og pato-fysiologi kan bidrage med væsentlig ny indsigt og være til virkelig gavn for leversyge patienter. Ved PET-undersøgelser af leveren tager vi derfor dels hensyn til leverens dobbelte blod- og sporstofftilførsel som anført, men også dens særlige mikrocirkulation gennem sinusoiderne, hvor sporstoffet i blodet kommer i direkte kontakt med levercellerne (se figuren). Udvikling af nye fysiologisk og pato-fysiologisk baserede modeller og målemetoder udvikles i stadig interaktion mellem eksperimentelle PET og PET/CT studier i rotter, grise, raske forsøgspersoner og leversyge patienter. Mulighederne ved Århus Universitetshospital for udvikling af metoder i griseforsøg (i samarbejde med Klinisk Institut) og hurtig translation til humane undersøgelser er internationalt enestående og er en af hovedårsagerne for at det amerikanske forskningsråd, National Institutes of Health (NIH) støtte til vort arbejde, uden hvilken vi ikke havde mulighed for at gennemføre projekterne som beskrevet nedenfor.

Lever-PET projekterne kan inddeles i 5 områder:

1. Leverens blodforsyning og udveksling af stoffer med blodet
2. Regional levermetabolisme målt med PET
3. Leverens galdeudskillelse
4. Hepatisk encefalopati
5. PET til påvisning af kræft i mave-tarm-kanalen, inkl. leveren

---

## Lever-PET gruppens aktiviteter i 2007

---

Seniorforsker	Adjungeret lektor, overlæge, dr. med. Susanne Keiding
Yngre forskere	Ph.d.-studerende, læge Michael Sørensen Ph.d.-studerende, læge Peter Iversen Ph.d.-studerende, cand. scient. med. Michael Winterdahl Læge Gitte Aarøe Dam Læge Christa Bluhme
Udenlandske gæsteforskere og samarbejdspartnere	Prof. Ludvik Bass, Australien Prof. Carlo Merkel, Italien Prof. Alan Hoffmann, Californien
Forsknings-sekretærer	Cand. mag. Tine Astrup Cand. mag. Esben Lund Nielsen
Fondsbevillinger	National Institutes of Health (NIH) Forskningsrådet for Sundhed og Sygdom (FSS) Novo Nordisk Fonden Fonden til Lægevidenskabens Fremme (A.P. Møller Fond) Århus Universitets Forskningsfond
Peer-reviewed publikationer	4 og 2 <i>in press</i>
Bogkapitler, oversigter, mv.	4
Møder og symposier med aktiv deltagelse	DASL (Dansk selskab for hepatologi) EASL (European Ass. for the Study of the Liver) AASLD (Am. Ass. for Study of Liver Diseases) EANM (European Ass. of Nuclear Medicine) SNM (Society of Nuclear Medicine) Brain'07 og BrainPET'07
Længere varende ophold ved andre universiteter	University of Queensland (Susanne Keiding og Michael Sørensen)
Journal Club	Lever-hæmodynamik og metabolisme
Kliniske PET/CT-skanninger (hepato-gastroenterologi)	234
Dyreeksperimentelle forsøg	50 PET/CT-skanninger af grise, 30 mikro-PET skanninger af rotter og mus samt et antal biopsiforsøg

---

## NON-INVASIV BESTEMMELSE AF LEVERENS SPORSTOF-TILFØRSEL MED PET/CT

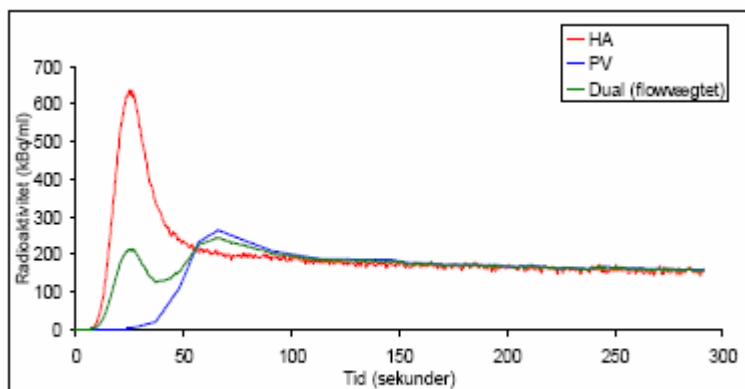
Michael Winterdahl, cand. scient. med., ph.d.-studerende

### Baggrund og formål

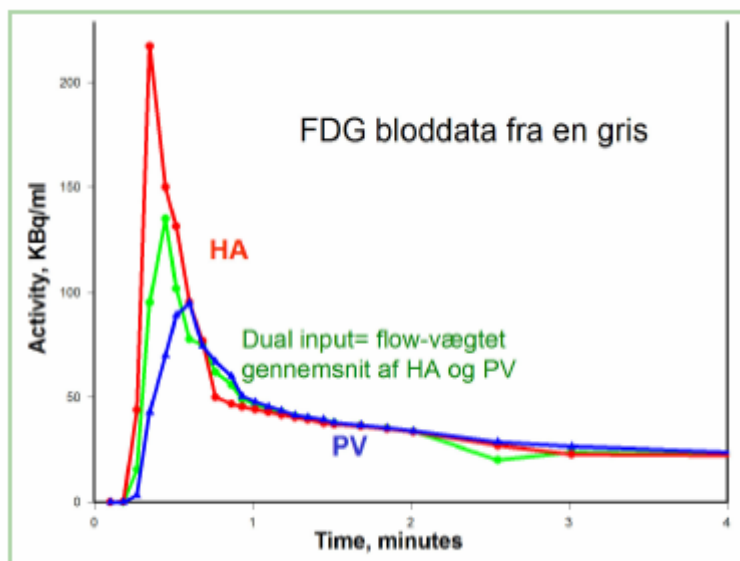
Leveren modtager blod fra portåren og fra leverens pulsåre. Figuren illustrerer hvordan injektion af sporstoffet  $^{18}\text{F}$ -FDG i en bedøvet gris følges af hurtig stigning af koncentrationen af  $^{18}\text{F}$ -sporstoffet i leverens pulsåre til en top, fulgt af et hurtigt fald, mens  $^{18}\text{F}$ -koncentrationen i portåren stiger langsommere og med forsinkelse sammenlignet med pulsåren. Denne forsinkelse skyldes passage gennem tarm-kredsløbet inden blodet når leveren via portåren. Ved beregning af leverens optagelse og omdannelse af PET-sporstoffer sættes tidsforløb af koncentration af radioaktivt sporstof i leveren (PET-skanneren) i relation til tidsforløb i de to tilførende blodårer ved hjælp af matematisk-fysiologisk model for sporstoffets fordeling og evt. optagelse og omdannelse i levercellerne. Bestemmelse af leverens specielle sporstofftilførsel (dual input) kan i griseforsøg ske med blodprøver og måling af gennemblødning af de to kar med operativt anbragte flowmetre, men dette kan ikke gøres hos mennesker. Vi arbejder derfor på at udvikle non-invasive PET/CT metoder (uden blodprøver) til bestemmelse af den dobbelte sporstofftilførsel ud fra skan-data med henblik på anvendelse hos mennesker.

### Metode

Arbejdet omfatter griseforsøg med udvikling af PET/CT-baserede målinger af den dobbelte sporstof-tilførsel, idet invasive målinger anvendes som "facit". I de initiale forsøg anvender vi  $^{15}\text{O}$ -kulilte som PET-sporstof administreret i respiratoren. Kulilte binder sig til de røde blodlegemer og forbliver dermed i blodbanen, hvilket forenkler data-analysen i forhold til sporstoffer, som optages i levercellerne. Senere vil vi videreudvide undersøgelserne til også at omfatte stoffer som optages og omsættes i levercellerne.



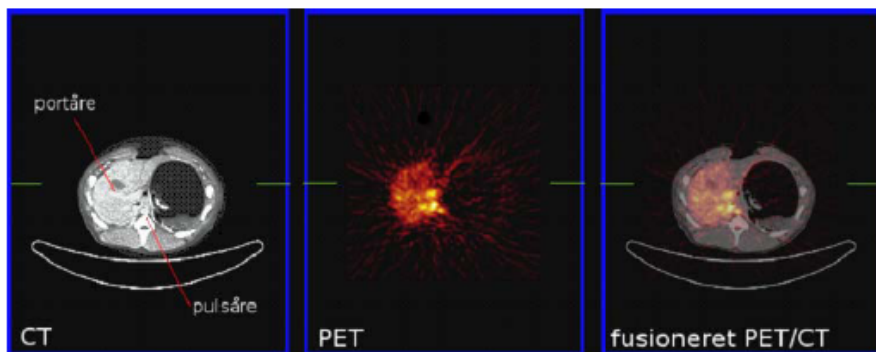
Blodkurver for  $^{15}\text{O}$ -mærket kulilte.



*Tidsforløb af koncentration af FDG-radioaktivitet i leverens pulsåre (HA) og portåren (PV) samt flow-vægtet gennemsnit.*

### Resultater

10 griseforsøg med dynamisk  $^{15}\text{O}$ -kulilte PET/CT er gennemført og analyse af data er i gang.



*Yderst til venstre ses et billede fra en kontrast CT-undersøgelse, aorta og v. portae er markeret, i midten fra en tilsvarende PET-undersøgelse, og yderst til højre kombineres de to billedemodaliteter.*

### Projektdeltagere

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

## MÅLING AF LEVERVÆVETS GENNEMBLØDNING

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

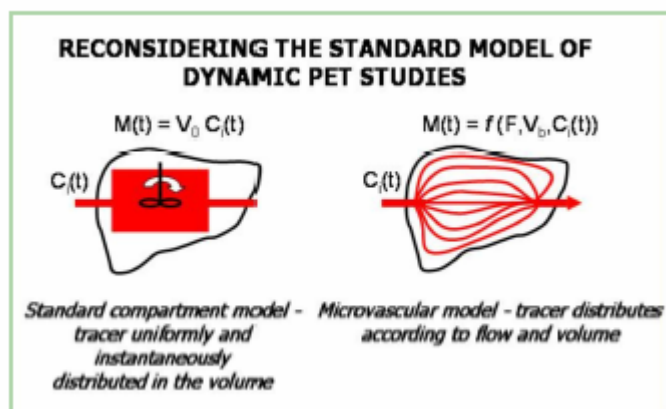
### Baggrund og formål

Ved skrumpelever (cirrose) er leverens totale gennemblødning ofte forøget og den kan formentlig variere betydeligt mellem forskellige områder af den syge lever i tråd med graden af cirrose. Kendskab til størrelsen og variationen heraf kan være af betydning for behandlingen, men vi har ingen valide metoder til måling heraf i dag.

Eksisterende målemetoder omfatter injektion af røntgen-kontrast og dynamisk CT-skanning. Gennemblødning af levervævet fra portåren og fra leverens pulsåre beregnes med såkaldte kompartiment-modeller, hvor det antages at kontraststoffet fordeler sig øjeblikkeligt i leverens mindste blodårer, sinusoiderne. Selvom dette ikke er korrekt fra en fysiologisk betragtning, vil vi først undersøge hvor godt disse metoder kan måle gennemblødningen i griselevere ved at sammenholde kontrast-CT målinger med direkte bestemte gennemblødninger (flow) af portåren og leverens pulsåre, målt med operativt anbragte transit-time flowmetre. Dernæst vil vi undersøge, om fysiologisk baserede modeller for leverens mikrocirkulation (se figuren) giver mere robuste målinger. Robuste metoder vil umiddelbart kunne finde klinisk anvendelse, både som selvstændige undersøgelser og som en integreret del af PET/CT-undersøgelser af leverens omsætning af PET-sporstoffer.

### Metode og resultater

Vi har udført 10 griseforsøg med dynamisk CT-skanning efter injektion af kontrast i perifer vene. Under hvert skan målte vi samtidigt gennemblødningen i portåren og i leverens pulsåre ved hjælp af operativt anbragte flowmetre. Hver gris fungerer således som sin egen kontrol. Ydermere varerede vi eksperimentelt leverens gennemblødning i samme gris ved at ændre på blodets indhold af kuldioxid, hvilket giver mulighed for kritisk validering af CT beregningerne. Dataanalyse er i gang, og den første artikel under udarbejdelse.



### Projektdeltagere

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



# DYNAMISK PET MED <sup>18</sup>FDGAL TIL MÅLING AF GRISELEVERENS GALAKTOSEKINETIK

Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende

## Baggrund

Galaktose er et sukkerstof, der næsten kun omsættes i leveren. Dette udnytter man til at måle leverens funktion, idet den hastighed, hvormed leveren fjerner galaktose fra blodet, afhænger direkte af, hvor godt leveren fungerer. Dette er en såkaldt GEC undersøgelse (Galactose Elimination Capacity). Vi har udviklet en ny metode til at måle leverens funktion vha. en PET-skanner, hvor vi bestemmer leverens evne til at fjerne en analog til galaktose, <sup>18</sup>F-deoxy-galaktose (FDGal). Dette afspejler den specifikke optagelse af galaktose og giver mulighed for at skabe 3-dimensionelle billeder af leverens omsætning af galaktose. Man kan således indtegne et område i leveren og måle funktionsniveauet i det specifikke område. Vi har i griseforsøgene undersøgt leverens omsætning af FDGal i detaljer for at have et solidt grundlag for efterfølgende klinisk anvendelse af metoden til måling af leverens regionale funktion hos mennesker.

## Metoder

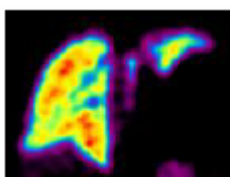
I 10 bedøvede grise anlagde vi flowmetre omkring leverens forsynende kar til måling af blodtilførsel under en 90 minutter dynamisk PET-skanning af grisens lever efter indsprøjtning af FDGal. Samtidig tog vi blodprøver fra forsynende kar til måling af sporstof-tilførsel. I seks af forsøgene gav vi en konstant intravenøs infusion af ikke-radioaktivt galaktose for at validere, at FDGal rent faktisk afspejler galaktose-omsætningen (mætningskinetik).

## Resultater

Forsøgene viste, at FDGal bevæger sig frit fra blod til levercelle uanset mængden af galaktose i blodet og at FDGal omsættes i leveren af samme enzym som almindelig galaktose. Ved høje koncentrationer af galaktose i blodet nærmer enzym-aktiviteten sig maksimale hastighed for omdannelse af stofferne. Dette betyder, at optagelsen af FDGal målt med PET afhænger direkte af enzym-aktiviteten og altså afspejler leverens funktionsniveau.

## Konklusion

FDGal PET kan benyttes til at bestemme leverens evne til at fjerne galaktose fra blodet. Hvor den almindelige kliniske GEC test måler leverens samlede evne til at fjerne galaktose fra blodet (inklusive den varierende om end lave omsætning i øvrigt væv), måler vores nye metode med PET-skanner leverens funktion pr volumen-enhed levervæv.



PET-skanning af griselever med sporstoffet <sup>18</sup>FDGal.

## Publikation

Sørensen M, Munk OL, Mortensen FV, Olsen AK, Bender D, Bass L, Keiding S. Hepatic Uptake and Metabolism of Galactose can be Quantified In Vivo by 2-[<sup>18</sup>F]Fluoro-2-Deoxy-Galactose Positron Emission Tomography. *American Journal of Physiology* 2008 (submitted).

## AMMONIAKOMSÆTNING I MUSKELVÆV HOS CIRROSEPATIENTER OG RASKE FORSØGSPERSONER

Gitte Dam, læge, forskningsassistent

Patienter med skrumpeliver (cirrose) rammes ofte af hepatisk encefalopati (HE), som er en livstruende toksisk hjernepåvirkning, der skyldes utilstrækkelig leverfunktion og hænger sammen med forhøjet blod-ammoniak. HE viser sig ved symptomer fra lette personlighedsforstyrrelser til potentiel dødelig koma og medfører mange senedage på de danske sygehuse. Hos raske personer har musklerne en stor evne til at indbygge ammoniak i aminosyren glutamin og dermed sænke ammoniakniveauet i blodet. Hos cirrose-patienter, hvor musklerne er præget af proteinnedbrydning, har musklerne formentlig ikke samme kapacitet til at fjerne toksisk ammoniak fra blodet.

### Hypotese

Vi vil undersøge musklernes evne til at optage og neutralisere ammoniak fra blodet under forskellige forhold. Vi forventer, at musklernes optagelse af ammoniak ikke er nedsat hos patienter med velkompenseret cirrose (ingen HE) sammenlignet med raske forsøgspersoner – og at den er betydeligt nedsat hos patienter med svær cirrose og muskelsvækkelse.

### Metode

Vi udfører dynamisk PET-skanning af lårmuslerne efter injektion af <sup>13</sup>N-mærket ammoniak hos patienter med varierende grad af cirrose og raske forsøgspersoner med forskellige interventioner.

### Perspektiver

Projektet vil afdække ammoniakomsætningen i musklerne hos patienter med alvorlig cirrose og projektet supplerer allerede udførte undersøgelser af leverens og hjernens ammoniakomsætning.

### Status

Vi har skannet fem personer og er i gang med flere undersøgelser.

### Projektdeltagere

Michael Sørensen, Peter Ott, Jakob Gjedsted, og Susanne Keiding

### Publikationer

Keiding S, Sørensen M, Bender D, Munk OL, Ott P, Vilstrup H. Brain Metabolism of <sup>13</sup>N-Ammonia During Acute Hepatic Encephalopathy in Cirrhosis Measured by PET. *Hepatology* 2006; 43: 42-50.

Sørensen M, Keiding S. New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional <sup>13</sup>N-ammonia PET. *Metabolic Brain Disease* 2007; 22: 277-284.

## LEVERENS OMSÆTNING AF METHIONIN

*Gitte Dam, læge, ph.d.-studerende*

### **Baggrund**

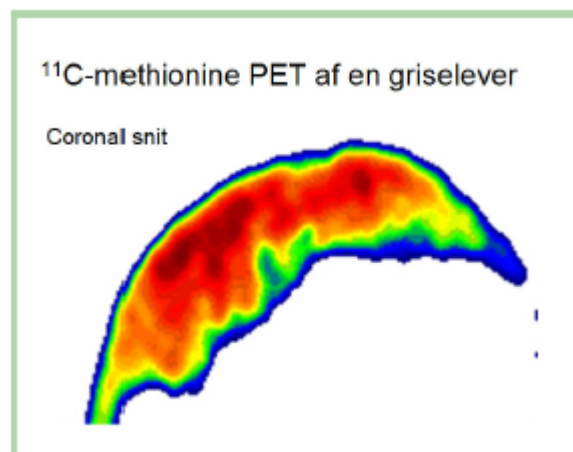
Protein-syntese er en vigtig leverfunktion, som kan være nedsat ved leversygdomme og dette kan f.eks. reflekteres i nedsat plasma albumin. Måling af denne leverfunktion er vanskelig pga. mangel på ikke-invasive metoder. PET-skanning med  $^{11}\text{C}$ -mærkede methionin (en aminosyre) er foreslået til at måle leverens proteinsyntese. Da vi havde mistanke om, at en del af det  $^{11}\text{C}$ -mærkede methionin blev indbygget i fosfolipid, har vi udført leverbiopsier på grise efter indgift af  $^{11}\text{C}$ -mærket methionin.

### **Metode og resultater**

Forsøgene med måling af den mængde  $^{11}\text{C}$ -mærkede methionin, der blev indbygget i fosfolipid, blev udført på grise. Efter injektion af  $^{11}\text{C}$ -methionin tog vi leverbiopsier efter 5, 10 og 20 min. Biopsierne blev øjeblikkelig nedfrosset vha. tang kølet i flydende kvælstof, homogeniseret med kuglehomogenisator og centrifugeret. HPLC analyse af supernatanten viste, at ca. 50 % af  $^{11}\text{C}$ -methionin blev indbygget i fosfolipider.

### **Konklusion**

Dynamisk  $^{11}\text{C}$ -methionin PET kan ikke bruges som mål for protein-syntese i leveren, da halvdelen af det mærkede methionin indbygges i fosfolipid og derfor ikke reflekterer proteinsyntesen. Artikel er under udarbejdelse.



### **Projektdeltagere**

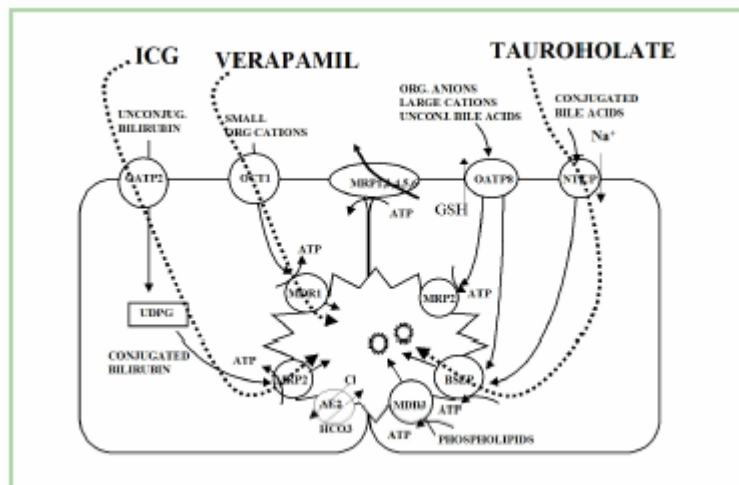
Svend B. Jensen, Michael Sørensen og Susanne Keiding.

## LEVERENS GALDEUDSKILLELSE

Gitte Dam, læge, ph.d.-studerende

Leveren danner galde, som udskilles i tolvfingertarmen. Galden indeholder galdesalte, der virker opløsende på fødens fedt og fedtopløselige stoffer og herved medvirker til optagelse af disse stoffer fra tarmene. Ved sygdomme i leverens galdeveje kan der følgelig opstå problemer med optagelse af fedtstoffer og de fedtopløselige vitaminer.

Sygdomme, som rammer de små galdeveje i leveren (fx primær biliær cirrose eller primær skleroserende kolangitis), udvikler sig med tiden til skrumpelever med sekundær ødelæggelse af levervævet. Der findes i dag ingen gode metoder til akkurat og specifik måling af galde-udskillelsen, der vil afspejle de små galdeganges tilstand. Vi undersøger mulige nye PET-sporstoffer for at kunne udvikle PET/CT-metoder til måling af disse funktioner. Vi håber med disse undersøgelser bedre at kunne forstå årsag og mekanismen for udvikling af lidelser i leverens små galdeveje. Vort mål er at kunne tilbyde denne gruppe patienter bedre diagnostik og mere målrettet behandling.



Skema for transport af PET-mærkede stoffer fra blod gennem levercellen til gallen.

### Projektdeltagere

Hélène Audrain, Michael Sørensen, Frank V. Mortensen, Dirk Bender, Peter Ott, Ole L. Munk, Ludvik Bass (Australien), Alan Hofmann (San Diego) og Susanne Keiding.

## ÆNDRES HJERNENS GENNEMBLØDNING VED TIPS?

*Peter Iversen, læge, ph.d.-studerende*

### **Baggrund**

Mange patienter med skrumpelever (cirrose) har forhøjet modstand i leverens blodkar. Dette medfører, at blodet fra tarmene, der normalt passerer gennem leveren inden det når det systemiske blodkredsløb, finder andre veje (shunts). Som følge heraf ledes en større del af dette blod gennem blodkar omkring den nedre del af spiserøret tilbage til det systemiske kredsløb, men denne tilstand er potentielt farlig, idet dette kan medføre udposninger på disse kar (oesofagus-varicer), som kan bryde og medføre f.eks. hepatisk encefalopati (HE) eller i værste fald være fatal. Patienter udvikler desuden ofte store mængder væske i bughulen. Transjugulær intrahepatisk porto-systemisk shunt (TIPS) er en behandling, der foretages hos kroniske leverpatienter (cirrose), som har en forhøjet modstand i blodkarrene i leveren. Ved behandling med TIPS skabes der en passage for blodet gennem leveren, så det kan passere fra tarm-kredsløbet direkte ud i kroppens store hulvene og det store blodkredsløb. Shunten er dog direkte og blodet bliver derfor ikke afgiftet i leveren. Hos størstedelen af patienterne ses nedsættelse af modstanden i leverens blodkar, mindre blødning fra åreknuder og mindre dannelse af væske i bughulen. Desværre er der imidlertid øget risiko for udvikling af HE ved forgiftning af hjernen af stoffer, der hos normale afgiftes i leveren. I overensstemmelse hermed har andre studier fundet nedsat hjerne-gennemblødning og udvikling af HE hos nogle patienter efter anlæggelse af TIPS. Vi mener imidlertid at kriterierne for udvælgelse af patienter til denne behandling er mere kritisk ved Århus Universitetshospital, idet vi ikke anlægger TIPS hos patienter med tendens til HE. Tværtimod er vor erfaring, at patienterne oplever en betydelig forbedring i deres almentilstand efter TIPS-anlæggelse.

### **Formål**

Vi tester hypotesen, at TIPS-anlæggelse hos patienter med skrumpelever øger hjernens gennemblødning globalt og regionalt.

### **Metode**

Vi har målt regional hjernegennemblødning med dynamisk <sup>15</sup>O-vand PET-skanning hos 10 patienter med skrumpelever før og efter TIPS-anlæggelse. Til individuel definition af hjerneregioner blev patienterne desuden MR-skannet.

### **Resultater og konklusion**

Ingen af patienterne udviklede HE efter TIPS-anlæggelsen og de foreløbige resultater tyder på, at der ikke var forskel i global eller regional gennemblødning i hjernen efter TIPS-behandlingen i forhold til før. Artikel er under udarbejdelse.

### **Projektdeltagere**

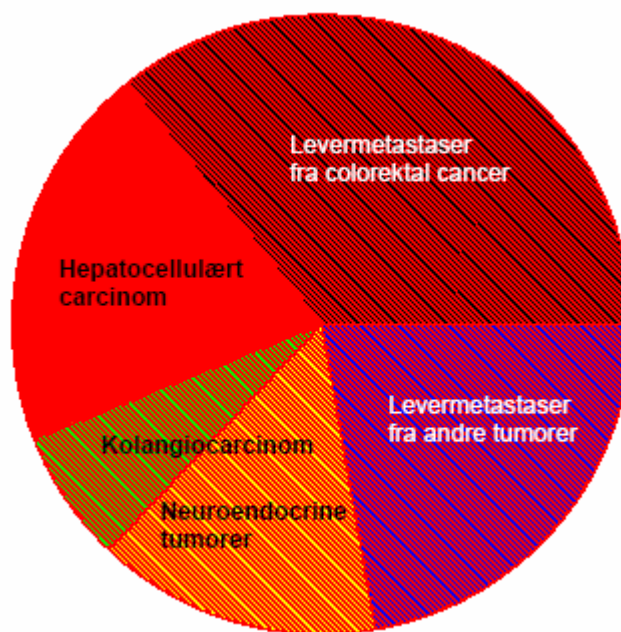
Susanne Keiding og Peter Ott.

## ET MULTIDISCIPLINÆRT TEAM TIL DIAGNOSTIK OG BEHANDLING AF KRÆFT I LEVEREN

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

Levertumorgruppen ved Århus Universitetshospital udgør et multidisciplinært team bestående af Kirurgisk-gastroenterologisk afdeling L, Onkologisk afdeling D, Medicinsk Hepato-gastroenterologisk afdeling V, Radiologisk afdeling R og PET-centret, som alle er involverede i udredning og tilrettelæggelse af behandling af patienter med primær og sekundær levercancer. Gruppen afholder en ugentlig konference, hvor sygehistorier, almen tilstand og diagnostiske undersøgelser af henviste patienter med levertumorer vurderes, og der træffes beslutning om behandlingstilbud eller evt. nødvendighed af supplerende undersøgelser før endelig beslutning. 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. 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.

Lokalbehandling af tumorer begrænset til leveren omfatter kirurgisk resektion, stereotaktisk strålebehandling (SRT), 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 lindrende (palliativ) behandling eller resultere i mindskning af tumorbyrde, hvilket kan muliggøre efterfølgende lokalbehandling.



*Levertumorgruppen 2007: Fordeling af diagnoser.*

### **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 uden betydelig papirgang.

Databasen danner grundlag for videnskabelige og kvalitetssikrings-projekter. Den udvikles i samarbejde med Kompetencecenter Vest for Kliniske Databaser og Klinisk Epidemiologisk Afdeling, Århus Universitet.

### **Projektdeltagere**

Frank V. Mortensen, Peter Kissmeyer, Henning Grønæk, Gerda Villadsen, Michael Sørensen, Hendrik Vilstrup, Dennis T. Nielsen, Jens E. Nielsen, Flemming Hansen og Morten Høyer.

## **PET VED PRIMÆR LEVERCELLEKRÆFT**

*Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende*

Primær leverkræft (kræft der udgår fra leverceller; hepatocellulært carcinom) er pga. kronisk leverbetændelse og alkohol en af de hyppigste kræftformer på verdensplan og står for en betydelig del af kræft-relaterede dødsfald. Kræftformen kan være vanskelig at visualisere med de mest udbredte billeddiagnostiske modaliteter såsom CT, MR og ultralyd. Dette skyldes til dels at der er en glidende overgang fra godartede leverceller til ondartede. Desuden optræder primær leverkræft især hos patienter med skrumpelever, hvor den normale anatomiske opbygning er forstyrret, idet en cirrotisk lever er præget af områder med normale leverceller, områder med arvæv og generelt varierende celle-tæthed og karforsyning. PET-skanning efter indsprøjtning af sukker-analogen FDG, der normalt bruges ved kræft-udredning er pga. levercellers normale høje omsætning af sukker heller ikke speciel velegnet – kun ca. 2/3 af primære leverkræft-knuder kan således påvises med FDG PET.

Vi tester derfor forskellige nye sporstoffer, der potentielt kan påvise primær leverkræft så tidligt som muligt, idet mulighederne for helbredende behandling derved øges. Studierne bidrager samtidig med ny viden om rask og syg levers omsætning af forskellige stoffer, f.eks. ammoniak (kvælstof).

### **Projektdeltagere**

Dirk Bender og Levertumorgruppen ved ÅUH.

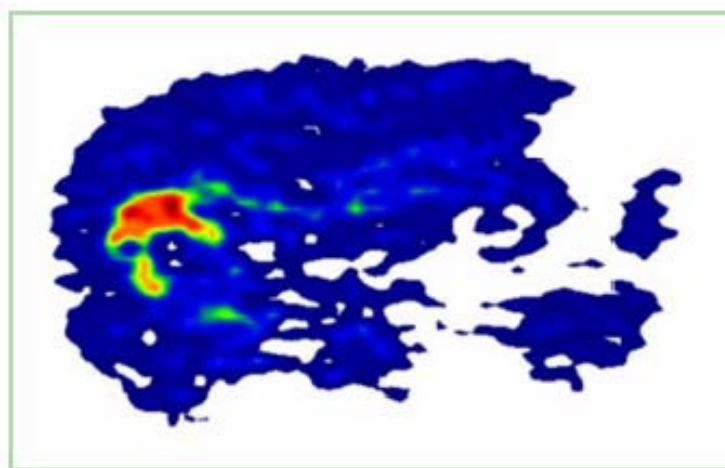


## FDG PET VED KRÆFT I LEVERENS GALDEVEJE

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

Vi har tidligere publiceret artikler om dynamisk PET-undersøgelse af leveren til detektion af kræft i leverens små galdeveje (kolangiocarcinom). I et nyligt studie validerede vi denne metode. Vi udførte dynamisk PET af leveren hos 24 patienter opført på venteliste til levertransplantation på grund af skrumpeliver efter leversygdommen primær skleroserende kolangitis. Ved denne sygdom er der stærkt øget risiko for udvikling af galdegangskræft inde i leveren, men CT og ultralyd havde ikke vist tegn til kræft. PET viste imidlertid tegn til kræft hos tre patienter, et fund som blev bekræftet ved mikroskopi af den udtagne lever. PET var således signifikant bedre end CT til at detektere ganske små kræftknuder i galdevejene inde i leveren hos denne gruppe patienter.

Vi er ved at initiere en klinisk protokollert undersøgelse af en større gruppe patienter med primær skleroserende kolangitis med henblik på tidlig diagnose af kolangiocarcinom i skandinavisk regi under ledelse af overlæge, dr. med. Hanne Prytz ved Lunds Universitetshospital.



*Spredning af kræft fra tyktarmen til leveren.*

### **Projektdeltagere**

Levertumorgruppen ved ÅUH, The Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK) og Kirsten Brobjerg (Rigshospitalet, Oslo).

### **Publikation**

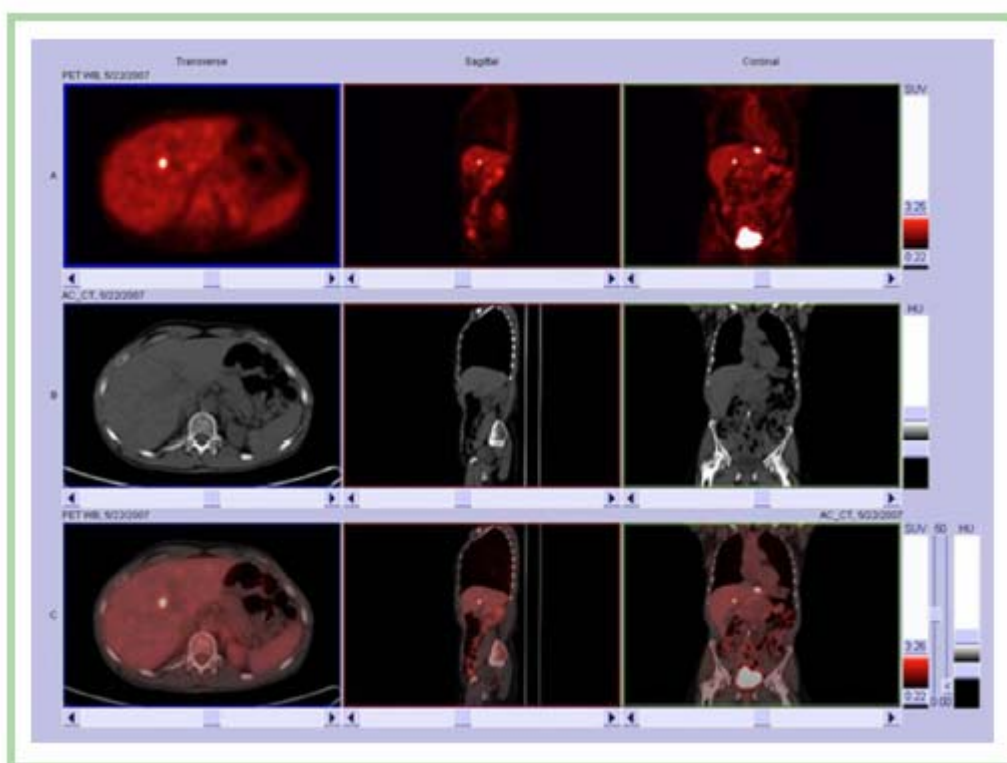
Prytz H, Keiding S, Björnsson E, Broomé U, Almer S, Castedal M, Munk OL, The Swedish Internal Medicine Liver Club (SILK). Dynamic FDG PET is useful for detection of cholangiocarcinoma in patients with PSC listed for liver transplantation. *Hepatology* 2006; 44: 1572-1580.

## KLINISK BETYDNING AF FDG PET TIL PÅVISNING AF SPREDNING AF KRÆFT FRA TYK- ELLER ENDETARMEN TIL LEVEREN

Michael Sørensen, læge, ph.d.-studerende

### Baggrund og formål

PET-skanning efter injektion af sukker-analogen FDG har fundet udbredt anvendelse til diagnostik, stadie-inddeling og behandlingsmonitorering af en lang række kræft-sygdomme. Værdien af PET bør dog vurderes i forhold til andre tilgængelige muligheder indenfor hver enkelt kræftform. Vi undersøgte derfor, om PET-skanning ændrede på beslutningen om lokalbehandling af patienter med levermetastaser fra tyk- eller endetarmskræft. Patienternes sygehistorie og undersøgelsesresultater blev gennemgået på den ugentlige Levertumor-konference, hvor der blev lagt en behandlingsplan. Efter PET-skanning blev behandlingsplanen revurderet med henblik på evt. ændret behandlingsstrategi.



Ovenfor illustreres hvordan fusion af PET-billeder (øverst) med CT-billeder (midt) til et kombineret PET/CT-billede (nederst) kan give nyttig information om den præcise lokalisation af spredning af kræft fra tyktarmen til leveren. Hvor PET-skanning viser metabolisk aktivt væv, viser CT primært morfologi. Muligheden for fusion af disse to informationer øger uden tvivl såvel sensitiviteten som specificiteten af begge undersøgelser.

### Resultater

Vi inkluderede 54 patienter. Hos 19 % ændredes den planlagte behandling, da PET fandt flere levermetastaser end CT (4 patienter), færre/ingen metastaser (3 patienter), eller ekstra-hepatiske metastaser (3 patienter). Alle PET fund blev verificeret enten ved supplerende undersøgelser, vævsprøver eller tæt opfølgning af patienterne.

Klinisk konsekvens af PET-skanning	Antal patienter (10/54)
Kirurgi aflyst pga. udbredt sygdom	3 / 54
Kirurgi aflyst pga. falsk positiv CT	3 / 54
Udvidet kirurgi	3 / 54
Systemisk kemo-terapi til down-staging	1 / 54

### Konklusion

Det konkluderes, at behandlingsstrategien ændres hos hver femte patient med levermetastaser fra tyk- eller endetarmskræft, når konventionel CT-skanning suppleres med PET-skanning. PET-skanning øger derved patientens sandsynlighed for målrettet behandling og bedre overlevelse og skåner nogle patienter for behandling uden effekt.

### Publikation

Sørensen M, Mortensen FV, Høyer M, Vilstrup H, Keiding S and The Liver Tumour Board at Aarhus University Hospital. FDG-PET improves management of patients with colorectal liver metastases allocated for local treatment: a consecutive prospective study. *Scandinavian Journal of Surgery* 2007; 96: 209-213.

## ONKOLOGISK PET-FORSKNING

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

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 <sup>18</sup>F-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 kræftknuder over en vis størrelse (ca. 1 ml) ses som hot spots, der er områder med øget radioaktivitet i forhold til det omgivende normale væv.

Den klinisk nytte af PET ved en række 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. levervævs funktion.

Selvom PET er yderst sensitiv til påvisning af kræftknuder, er den i nogle tilfælde ikke specifik nok, idet den ikke fremstiller anatomiske strukturer på samme måde, som CT og MR gør det. PET-skanning viser metabolisk aktivt væv, mens CT viser morfologi.

Det er derfor af uvurderlig værdi ved f.eks. planlægning af behandling af kræft af der nu findes skannere der kombinerer PET og CT i én undersøgelse. 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. Antallet af PET-skannere til rådighed i Danmark har indtil for nylig været begrænset, men kapaciteten øges for tiden kraftigt med installation af flere PET/CT-skannere på danske sygehuse

De fleste PET-skanninger af patienter med kræft i PET-centret udføres i henhold til prospektive kliniske-videnskabelige protokoller, som anbefalet af Sundhedsstyrelsen og i samarbejde med tumorgrupper her og på 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, hypoksi, er meget almindeligt i nogle kræftformer og indikerer dårlig prognose samt nedsætter effekten af stråleterapi.

## KLINISK BETYDNING AF PET-CT VED LOKAL AVANCERET REKTUMCANCER ELLER RECIDIV AF REKTUMCANCER

*Christa Bluhme, læge, forskningsassistent*

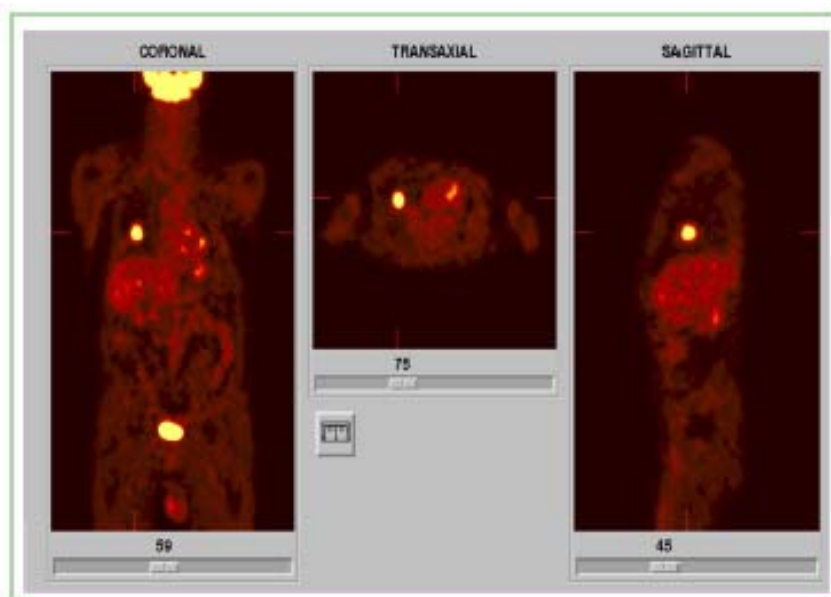
### Baggrund og formål

Som led i et udredningsprogram for patienter med rektumcancer (endetarmskræft) på Afdeling P har vi siden 1. januar 2006 udført FDG PET/CT-skanning af patienter med recidiv og patienter med avanceret rektumcancer (dvs. lokal invasiv vækst). Anvendelsen af PET i denne sammenhæng er internationalt anerkendt, men vi ønsker at vurdere værdien i eget regi, bl.a. med henblik på om vore indikationskriterier kan forbedres.

### Metode

Vi vurderer den kliniske nytte af at inkludere PET/CT i udredningen af ovennævnte patientgrupper, supplerende til rutinemæssige undersøgelser, inklusive CT, MR og ultralyd til vurdering af evt. spredning i vort regi.

Der indgår 100 patienter i opgørelsen. Vi foretager dels en blindet sammenligning af CT- og PET-resultaterne, dels en systematisk vurdering af, i hvor mange tilfælde PET/CT har haft (eller burde have haft) betydning for den kliniske beslutningsproces. Undersøgelsen er i gang, og vi forventer at indsende artikel i løbet af foråret 2008.



*Lungemetastase fra rektumcancer.*

### Projektdeltagere

Peter Rasmussen, Søren Lauerberg, Mona Rosenkilde og Susanne Keiding.

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

Jørgen Johansen, overlæge, Onkologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

## Formål

FDG-PET bruges ofte til at detektere ukendt primær-tumor hos patienter med spredning til 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

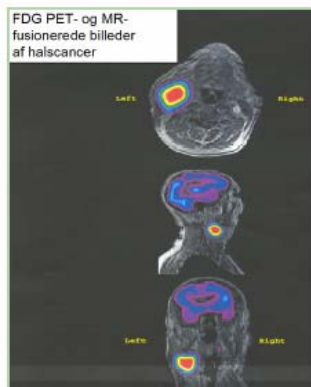
Patienterne blev undersøgt med standard diagnostisk udredning ifølge nationale retningslinjer (Danish Head and Neck Cancer Study Group; DAHANCA) som inkluderer kikkert-undersøgelse af halsen med multiple vævsprøver og diagnostisk CT/MR-scanning - samt FDG-PET.

## 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 som supplement 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.



## Publikation

Johansen J, Buus S, Loft A, Keiding S, Overgaard M, Hansen HS, Grau C, Bundgaard T, Kirkegaard J, Overgaard J. Prospective study of <sup>18</sup>F-FDG-PET in the detection and management of patients with lymph node metastases to the neck from an unknown primary tumor. Results from the DAHANCA-13 study. *Head Neck* 2007 Nov 19 [Epub ahead of print].

## TUMORHYPOKSI I MUS: FDG- OG FAZA-MIKRO-PET OG AUTORADIOGRAFI

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

### Baggrund

Tumor iltmangel (hypoksi) bidrager til cancer progression og behandlingsresistens. PET-teknologien muliggør at karakterisere graden og fordelingen af hypoksi i tumorer, og der arbejdes med udvikling af nye og bedre tracere. Vi har testet en ny lovende PET-sporstof, <sup>18</sup>F-fluoroazomycin Arabinoside (FAZA) og sammenlignet med glukose-analogen FDG, som er vidt udbredt i onkologien, idet tumorer hyppigt har en stor glykolytisk ATP produktion på bekostning af den mitokondrielle ATP syntese (Warburg effekt). Lavt ilttryk i cancer kompromitterer den mitokondrielle ATP syntese, hvilket normalt medfører en kompenserende stimulation af cellulært glukose forbrug, og dermed FDG optag, hvorfor FDG måske også har en rolle som en surrogatmarkør for tumorhypoksi. Denne mekanisme er dog muligvis mindre udpræget i tumorer, da ATP produktionen i primært glykolytiske celler formentlig kun influeres i mindre grad af hypoksi.

### Metoder

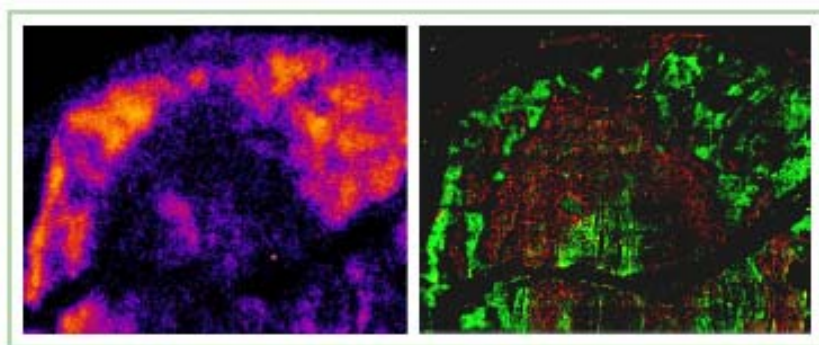
Vi undersøger eksperimentel tumorhypoksi i mus med FDG- og FAZA-mikro-PET og autoradiografi.

### Resultater

I de foreløbige forsøg viste FAZA høj grad af hypoksi-selektivitet både i eksperimentelle tumorer og cellekulturer inkuberet ved forskellige ilttryk. Den hypoksiske stimulation af FDG optaget var langt mindre og med større celle-til-celle type variabilitet. Kun i en cellelinie (SiHa, en cervix cancer) dominerede hypoksi glukose optaget i en sådan grad at FDG er en brugbar surrogatmarkør for hypoksi (se figuren). *In vitro* karakterisering af energistofskiftet viser at SiHA adskiller sig fra typiske kræftceller ved en lille Warburg effekt som igen medfører en udsædvanlig stor Pasteur effekt.

### Konklusion

FAZA har særdeles lovende egenskaber, hvorimod FDG har en tvivlsom rolle i hypoksi billededannelse. Vore resultater antyder at serielle PET-skanninger involverende både FDG og hypoksi-specifikke tracere vil være brugbar til karakterisering af energetisk fænotype, idet en stærk tumor kolokalisering mellem de to tracere antyder et ikke cancerlignende (mindre malignt) energistofskifte.



<sup>18</sup>F-FDG-autoradiogram (venstre) og tilhørende fluorescens billede (højre) af hypoksiske celler (grøn) og blodkar (rød) bestemt på et 10 µm vævssnit fra en SiHa tumor xenograft. Det fremgår tydeligt at <sup>18</sup>F-FDG optaget er øget i hypoksiske områder.

### Publikationer

Busk M, Horsman MR, Jakobsen S, Keiding S, van der Kogel AJ, Bussink J, Overgaard J. Imaging hypoxia in xenografted and murine tumors with <sup>18</sup>F-Fluoroazomycin Arabinoside: a comparative study involving microPET, autoradiography, pO<sub>2</sub>-polarography and fluorescence microscopy. *International Journal of Radiation and Oncology Biology Physics* 2008, in press.

Busk M, Horsman MR, Kristjansen PEG, van der Kogel AJ, Bussink J, Overgaard J. Aerobic glycolysis in cancers: implications for the usability of oxygen-responsive genes and fluorodeoxyglucose-PET as markers of tissue hypoxia. *International Journal of Cancer* 2008 (in press).

### Samarbejdspartnere

Jens Overgaard, Michael Horsman (Afd. for Eksperimentel Klinisk Onkologi, AUH), Albert J. van der Kogel (Department of Radiation Oncology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands), Johan Bussink (Department of Radiation Oncology, Radboud University Nijmegen Medical Centre, Nijmegen, the Netherlands), Susanne Keiding, Steen Jakobsen og Paul EG. Kristjansen (Laboratory of Experimental Oncology, Institute of Molecular Pathology, Københavns Universitet).



## PET VED KARDIOLOGISKE OG ORTOPÆDISKE TILSTANDE

### PETS MULIGHEDER VED KARDIOLOGISKE TILSTANDE

*Flemming Hermansen, afdelingslæge*

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 af 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, 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.

## **GH BEHANDLING AF KVINDER MED TURNER SYNDROM, BODY COMPOSITION OG HJERTE-FUNKTION**

*Britta Eilersen Hjerrild, Medicinsk Afd. M, Århus Sygehus*

### **Baggrund**

Kvinder med Turner syndrom er især karakteriserede ved vækstretardering med reduceret sluthøjde samt ved at være hypogonade og infertile. Derudover er der en øget comorbiditet for en række andre sygdomme. Blandt andet findes en øget risiko for både medfødte hjerteanomalier samt hjertekarsygdomme som hypertension og iskæmisk hjertesygdom/arteriosclerose. Behandling af Turner piger med væksthormon (GH) præpubertalt kan øge sluthøjden, og ved tilstrækkelig dosis kan højden delvis normaliseres. Behandling med GH medfører ændringer i body composition i form af øget 'lean body mass' og nedsat 'fat mass'. Effekten af GH-behandling på voksne, kendes fra behandling af personer med vækst hormon mangel. For denne patientgruppe findes ligeledes en øget incidens og dødelighed som følge af hypertension og kardielle 'events'. Her finder man at behandling med væksthormon bedrer hjertefunktionen med øgning af venstre ventrikels masse og 'ejection fraction' og blodtrykket reduceres formentligt.

### **Formål**

At afdække om der ved behandling af voksne Turner kvinder med GH, kan ses effekter, der kan være med til at sænke den øgede morbiditet, der især ses for de kardiovaskulære lidelser.

### **Metode**

Der måles myokardiel perfusion og glukoseoptagelse med PET før og efter behandling med GH. Endvidere måles en række andre parametre.

### **Resultater og konklusion**

Undersøgelsen er igangværende.

### **Samarbejdspartnere**

Morten Böttcher, Hanne M. Søndergaard, Flemming Hermansen, Jens S. Christiansen og Claus H. Gravholt.

## GANZ OSTEOTOMI

*Inger Mechlenburg, ph.d-studerende, Ortopædkirurgisk afd. E, Århus Sygehus, www.of-aarhus.dk*

### **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 20-40 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**

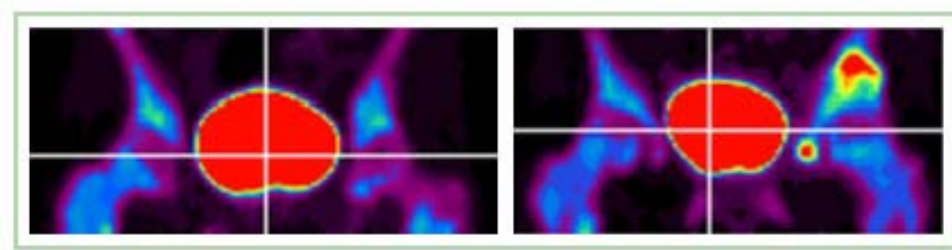
Formålet med studiet er ved hjælp af PET-CT-skanning at undersøge knoglenydannelsen i hofteskålen, samt hvor meget der ændres på blodgennemstrømningen i hofteskålen, efter at dette segment er mejslet løst og roteret.

### **Metode**

Efter informeret samtykke inkluderes 14 patienter konsekutivt, heraf op til 4 pilotpatienter. Pilotstudiet 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 hoftelædder med henblik på kvantificering af blodgennemstrømningen og knoglenydannelsen i hofteskålen før og efter operationen. Der anvendes  $^{15}\text{O}$  mærket  $\text{H}_2\text{O}$  og  $^{18}\text{F}$  mærket fluorid hvorefter blodgennemstrømningen og fluoridoptagelsen i knoglevævet kan kvantificeres.

### Resultater

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



*<sup>18</sup>F fluorid PET-skanning af patient med hoftedysplasi før (venstre) og efter (højre) operation.*

### Konklusion

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

### Projektdeltagere

Flemming Hermansen, Jørgen Baas og Kjeld Søballe.

# PET/CT TIL MONITORERING AF FUSIONEN MELLEM KNOGLER OG HENHOLDSVIS EQUINE KNOGLEEKSTRAKT, RHBMP-2 OG AUTOGRAFT

*Casper Foldager, forskningsårsstuderende, Ortopædisk Forsknings Laboratorium*

## Baggrund

Til rygoperationer er fusionsprocedurer meget udbredte. Brugen af autolog og allogen knoglegraft har adskillige begrænsninger, og der udvikles derfor konstant nye substitutter for knoglegraft. Recombinant human bone morphogenetic protein-2 (rhBMP-2) var en af de første faktorer, som blev identificeret i endochondral ossification. Netop rhBMP-2 har vist at være velegnet til blandt andet anterior- og transforaminal interbody-fusioner (ALIF og TLIF) af rygsøjlen. Der kræves dog en relativ stor mængde rhBMP-2, og da det samtidigt er meget dyrt, er den kliniske brug begrænset. Som alternativ til enkelt-faktorer har COLLOSS E, et lyophiliseret kompleks af extracellulære matrixproteiner fra diafysal hesteknogle, vist sig at være et økonomisk alternativ til rhBMP-2. Det osteoinduktive potentiale er dokumenteret i såvel en ektopisk rottemodel som i posterolaterale fusioner og ALIF på dyremodeller. Selvom der konstant udvikles nye produkter, kendes der meget lidt til baggrunden for de mekanismer, der er ansvarlige for at produkterne fremmer dannelsen af nyt knoglevæv. Derfor er det svært at forklare, hvorfor den ønskede knogledannelse undertiden udebliver. Det har længe været kendt, at det radioaktive PET-sporstof 18-Fluorid akkumuleres i knoglevæv med høj metabolisme.

## Formål

Vi ønsker en kvantitativ måling af tidsforløbet af knoglemetabolisme ved dannelse af ny knoglevæv ved brug af rhBMP-2, COLLOSS E og autograaft ved hjælp af PET i en ALIF grisemodel.

## Metode

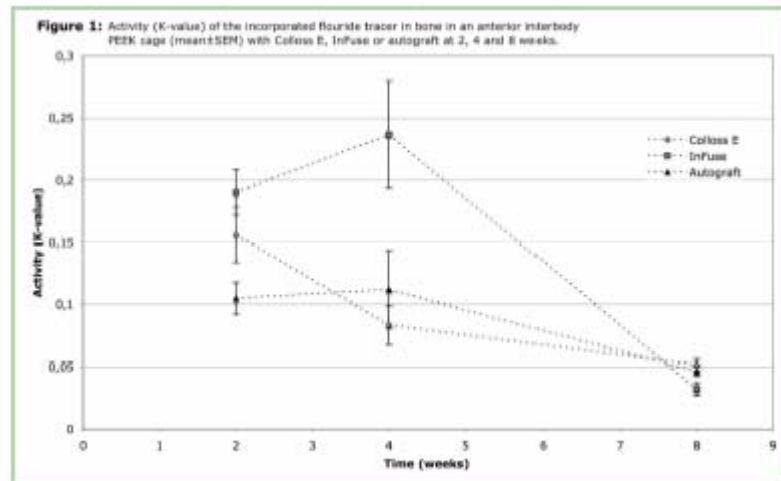
ALIF-proceduren blev udført på L3-L6-niveau på 18 Dansk Landrace x Yorkshire grise (50 kg). På de tre niveauer blev der indsat en PEEK cage med enten 1,27 gram (SD 0.06) autograaft, 3,0 mg InductOS (rhBMP-2) opløst på en kvart kollagen svamp, eller 40 mg Colloss E. Dyrene blev delt i tre grupper med seks i hver, der blev PET/CT scannet med 18-Fluorid henholdsvis 2, 4 og 8 uger efter operationen. Aktiviteten af 18-Fluorid, der korrelerer til den metaboliske hastighed i cagen, blev evalueret med brug af et Gjedde-Patlak Plot.

K-værdier (Gennemsnit  $\pm$  SEM):

	2 uger	4 uger	8 uger
InFuse	0.190 $\pm$ 0.018	0.237 $\pm$ 0.043	0.032 $\pm$ 0.005
Colloss E	0.156 $\pm$ 0.022	0.083 $\pm$ 0.016	0.051 $\pm$ 0.005
Autograaft	0.105 $\pm$ 0.013	0.112 $\pm$ 0.031	0.046 $\pm$ 0.004

## Resultater

To uger postoperativt var den metaboliske hastighed i COLLOSS E- og rhBMP-2 niveauet signifikant højere ( $P < 0,05$ ) end i autograft niveauet. Der var ingen signifikante forskelle imellem COLLOSS E og rhBMP-2. Fire uger efter operationen var rhBMP-2 niveauet signifikant mere aktivt end både COLLOSS E og autograft. Otte uger postoperativt var rhBMP-2 derimod signifikant lavere end både COLLOSS E og autograft, og uden forskel mellem de to sidstnævnte. Resultaterne korrelerede med histomorfometriske fund.



*K-værdierne som funktion af tidspunktet (2, 4 eller 8 uger) efter operationen.*

## Konklusion

PET/CT er et effektivt og validt redskab til måling af knoglemetabolismen. Vi har som de første vist forskelle i de metaboliske mønstre ved brug af COLLOSS E, rhBMP-2 og autograft. Ved brug af COLLOSS E ser det ud som om man efterligner autografts metaboliske mønster mere end ved brug af rhBMP-2.

## Publikation

Foldager C, Bendtsen M, Zou X, Zou L, Olsen AK, Munk OL, Stødkilde-Jørgensen H, Bünger C. PET and MRI in Monitoring Interbody Fusion with Equine Bone Protein Extract, rhBMP-2, and Autograft (submitted).

## DYREFORSØG PÅ PET-CENTRET

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

### Aktiviteter i 2007

Vi har på PET-centret skannet mus, rotter, grise og pythonslanger i 2007. Forsøgene har hovedsageligt omfattet skanning af hjerner og lever, men også knogler og thorax er blevet skannet. I mus er der tillige skannet tumorer, og i grise og mus er der foretaget helkropsskanninger i bl.a. dosimetristudier. Disse dyreforsøg er nærmere omtalt i denne årsrapport.

I 2007 skannede vi følgende organer i grise, rotter, mus og pythonslanger:

Forsøgsdyr	Organ
Grise	Hjerne, lever, knogler, thorax, helkrop
Rotter	Hjerne, lever, thorax
Mus	Hjerne, helkrop, tumorer
Pythonslanger	Helkrop

### Griseskanninger

Griseforsøgene har ligesom i de tidligere år spillet en central rolle i PET-centrets forskning. På ugentlig basis har vi udført kontraktforskning for et stort medicinalfirma, GlaxoSmithKline. Derudover har vi udført intern forskning, hvor det er PET-centrets egne forskere, der har designet og udført forsøgene. Vi har også haft et godt samarbejde med andre forskergrupper, hvor vi i fællesskab har udført griseforsøg. Griseforsøgene er overvejende udført som akutte forsøg, hvor vi har brugt 40-kg sgrise af racen Dansk Landrace x Yorkshire. Disse forsøg er suppleret med enkelte overlevelsesforsøg, der er udført på Göttingen minigrise, da minigrise vokser langsommere, og dermed holder sig på en vægt, så de kan håndteres og skannes. Griseforsøgene er blevet udført på såvel den gamle PET-skanner som de to nye skannere, nemlig HRRT- og PET/CT-skanneren.

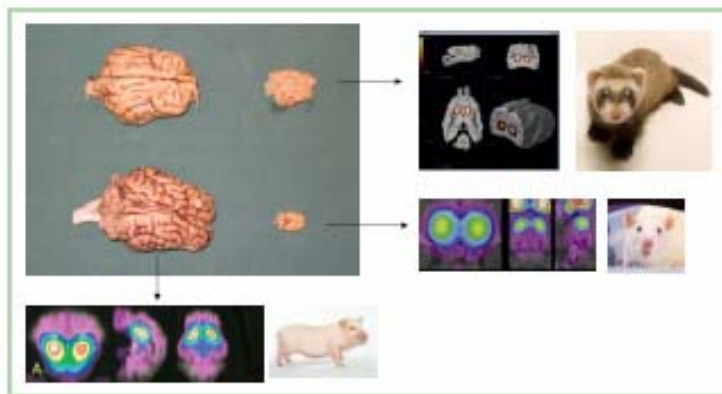


To typer grise til forsøg: Til venstre Göttingen minigrise og til højre Dansk Landrace x Yorkshire.



### Skanninger af gnavnere

På mikroPET-skanneren har vi i 2007 skannet både mus og rotter. Forsøgene i gnaverne minder meget om dem, som bliver udført på grise. I princippet kan vi nemlig skanne med de samme sporstoffer, som vi bruger til at skanne grise med. Et eksempel herpå er PET-skanning med sporstoffet [<sup>11</sup>C] raclopride, der binder sig til dopamin D<sub>2/3</sub>-receptorerne:



*Vi har i de senere år PET-skannet både ilder-, rotte- og grisehjerne med sporstoffet [<sup>11</sup>C] raclopride, der binder sig til dopamin D<sub>2/3</sub>-receptoren. Den sidste hjerne stammer fra en hund.*

Derudover har vi udnyttet, at der i mus findes en række specifikke dyremodeller, som ikke findes i grise og andre forsøgsdyr. Vi har således mikroPET-skannet transgene mus og mus med eksperimentelt inducerede tumorer. Disse forsøg er nærmere beskrevet andre steder i denne årsrapport. Ulempen ved gnaverne er deres ringe størrelse, der sammenholdt med en rumlig opløselighed på ca. 2 mm for mikroPET-skanneren, begrænser, hvor små detaljer, man kan se på skanningsbillederne. Samtidigt er det meget begrænset, hvor store blodprøver, man kan udtage.

### Autoradiografi

Ofte supplerer vi vore grise- og gnaversforsøg med autoradiografiske studier af vævssnit. Efter at have PET-skannet dyrene og aflivet dem, tager vi ofte organerne ud og fryser dem ned. Ved hjælp af autoradiografi er det muligt at undersøge snit af organerne, og det er således muligt at undersøge en hel række receptorsystemer. Fordelen er, at de dynamiske PET-skanninger på denne måde kan suppleres med en række statiske undersøgelser, der er foretaget med en langt bedre opløselighed.

### Undervisning og kursusvirksomhed

Der har i 2007 foregået en omfattende træning og oplæring af personalet i dyreforsøg og autoradiografi. Tillige holdt vi i sommeren 2007 et kursus i indoperation af vaskulære access porte i Göttingen minigrise, hvor den engelske dyrlæge Tony Webb underviste i teknikens teori og praksis. Der deltog forskere og teknikere fra flere afdelinger på Århus Universitet.

## BEHOVET FOR ENSARTEDE FORSØGSDYR TIL PET-SKANNING

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

### Begræns antallet af forsøgsdyr

Det er god dyreetik, at man ikke bruger flere forsøgsdyr end højst nødvendigt. Det vil sige, at man netop bør bruge det antal forsøgsdyr, hverken færre eller flere, som er nødvendigt for at opnå statistisk sikre forsøgsresultater. På PET-centret er vi opmærksomme på at bruge så få forsøgsdyr som muligt – også fordi PET-skanning er en meget dyr og arbejdskrævende proces. Hvilke muligheder har vi for at reducere i antallet af forsøgsdyr og alligevel kunne få brugbare resultater?

### Beregn gruppestørrelsen

Forud for et nyt dyreforsøg bør vi foretage en beregning af den nødvendige gruppestørrelse. Data til disse beregninger kan vi få fra pilotforsøg, tidligere forsøg eller publicerede undersøgelser. Alternativt kan vi nøjes med at udføre forsøg på et enkelt dyr af gangen og løbende foretage billedanalyser, så at vi hele tiden ved, om der er brug for yderligere dyr i studiet.

### Brug indavlede forsøgsdyr

Der findes både indavlede og udavlede stammer af mus og rotter. De indavlede stammer er frembragt gennem mindst tyve generationers bror-søster parring. Det betyder, at der er en meget lille variation imellem dyrene, og derfor behøver vi færre forsøgsdyr i hver gruppe, når vi anvender en indavlet stamme. Det er grunden til, at vi fortrinsvis benytter den indavlede Lewis-stamme til mikroPET-skanning. Vi bruger dog undertiden de udavlede stammer, Wistar og Sprague-Dawley, men det er mest, hvis vi skal benytte en dyremodel, der allerede er etableret i disse stammer.

<u>Faktor</u>	<u>Udavlede forsøgsdyr</u>	<u>Indavlede forsøgsdyr</u>
Selektionsmetode	Ingen	Bror-søsteravl i 20 generationer
Genetisk variation	Stor variation, heterozygotisk	Ensartet, homozygotisk
Fænotypisk variation	Stor	Lille
Nødvendigt antal dyr	Mange dyr pr studium	Få dyr pr studium

### Foretag baseline-skanninger

Hverken almindelige grise eller Göttingen minigrise er indavlede, så det er ikke muligt at reducere antallet af forsøgsdyr på denne måde. Derimod er det muligt at lade grisene fungere som deres egne kontroller. Det kan vi bl.a. gøre ved at foretage baseline-skanninger. På den måde eliminerer vi betydningen af variationer imellem dyrene, og dermed bruger i så få dyr som overhovedet muligt.

### Publikation

Olsen AK, Hansen AK. Brug indavlede frem for udavlede gnavere til forsøg. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2007; 10: 30-32.

## DET POSTPRANDIELLE STOFSKIFTE HOS PYTHONSLANGER

*Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.*

### **Baggrund**

Slanger har som andre vekselvarme krybdyr et lavt stofskifte. Men det har længe været kendt, at stofskiftet hos slangerne stiger flerfoldigt i dagene efter, at de har ædt et stort byttedyr. Det har ligeså længe været genstand for diskussion, om denne stigning i stofskiftet er relateret til et enkelt organ, eller om det skyldes en generel stigning i stofskiftet i hele kroppen. Spørgsmålet er aldrig blevet afklaret.

### **Formål**

Formålet med studiet var at undersøge den postprandielle stigning i stofskiftet hos pytonslanger.

### **Metode**

Bedøvede pytonslanger blev enten PET-skannet i fastende tilstand eller et døgn efter, at de havde ædt et stort byttedyr. Pytonslangerne blev PET-skannet med sporstofferne  $H_2^{15}O$ ,  $^{15}O_2$  og  $^{18}F$ -FDG og organerne blev identificeret med CT-skanning. Alle skanningerne blev foretaget som helkropsskanninger, således at det øgede stofskifte kunne lokaliseres. Efter endt studium blev slangerne aflivet og fikseret i formalin til videre stereologiske undersøgelser.

### **Resultater og konklusion**

Resultaterne foreligger endnu ikke. Der foreligger derfor endnu heller ingen konklusion. Studiet vil blive afsluttet i 2008.



*Pytonslanger er inaktive det meste af livet.  
De behøver kun æde få gange om året.*

### **Samarbejdspartnere**

Johnnie B. Andersen (Laboratorium for Stereologi, ÅU), Jens R. Nyengaard (Laboratorium for Stereologi, AU), Tobias Wang (Zoofysiologi, AU), Arne Møller, Ole L. Munk og Albert Gjedde.

## SAMMENHÆNGEN MELLEM ETCO<sub>2</sub> OG PACO<sub>2</sub> HOS BEDØVEDE GRISE

Aage Kristian Olsen, dyrlæge, ph.d.

### Baggrund

Det arterielle blods partielle tryk af kuldioxid (PaCO<sub>2</sub>) har betydning for det cerebrale blodflow og blodvolumen, da CO<sub>2</sub> er en potent vasodilator. Derfor måler vi PaCO<sub>2</sub> i arterielle blodprøver hver time under PET-skanninger af grise, og ud fra disse værdier indstiller vi respiratoren, således at PaCO<sub>2</sub> bliver holdt mest mulig konstant og indenfor de fysiologiske referenceværdier for grise. Måling af end-tital kuldioxid (ETCO<sub>2</sub>), der måles i grisens udåndingsluft, er et muligt alternativ til måling af PaCO<sub>2</sub>. Fordelen ved ETCO<sub>2</sub> er, at det kan måles kontinuerligt og ikke kræver blodprøver og arteriel adgang.

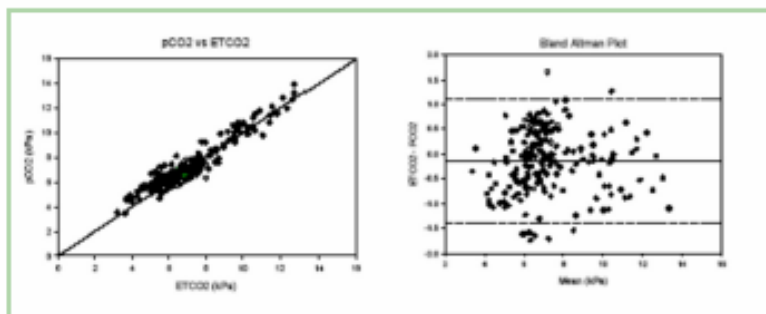
### Formål

Formålet med studiet er at undersøge, om målinger af ETCO<sub>2</sub> delvist eller helt kan erstatte PaCO<sub>2</sub>-målingerne hos bedøvede grise. Herudover ønsker vi at opstille en model for sammenhængen.

### Metode

Under PET-skanninger af bedøvede sogrís (N=9; 40 kg, Dansk Landrace x Yorkshire) blev der foretaget parallelle målinger (N=205) af ETCO<sub>2</sub> og PaCO<sub>2</sub>. Efter endt PET-skanningsdag blev respiratoren først indstillet til højt og derefter til lavt minutvolumen for at opnå data for et bredt interval af CO<sub>2</sub> i blodet.

### Resultater



### Konklusion

Ud fra resultaterne har vi nu opstillet en matematisk model for sammenhængen mellem ETCO<sub>2</sub> og PaCO<sub>2</sub>. Denne model tester vi i øjeblikket i nogle flere bedøvede grise.

### Samarbejdspartnere

Ole L. Munk og Axel K. Hansen (Københavns Universitet/LIFE).

## ANDRE DYREFORSØG UDFØRT I TILKNYTNING TIL PET-CENTRET

Aage Kristian Olsen, dyrlæge & ph.d.

### Effekten af blodtransfusion under PET-skanning af bedøvede grise

Ofte er det nødvendigt at udtage serier af arterielle blodprøver, når man PET-skanner grise. Undertiden er det nødvendigt at udtage så meget blod, at man risikerer, at det påvirker grisens fysiologi, hvilket er ganske uheldigt ved fysiologiske og patofysiologiske undersøgelser. Vi har således tidligere set, at grisenes blodtryk falder og deres hjerterefrekvens stiger, når vi udtager blodprøver. Formålet med forsøget er at undersøge, om de bedøvede grises fysiologi er mere stabil, hvis det tabte blod bliver erstattet af donorblod fra en anden gris. Under PET-studier af griseleveren erstattede vi den mistede mængde blod (ca. 300 ml) med samme mængde blod fra en bedøvet grisedonor. I alt fik sogrisene (40 kg Dansk Landrace x Yorkshire) to gange 300 ml blodtransfusion, som erstatning for den mistede mængde blod under det forudgående PET/CT-skanning. Grisene var bedøvet med propofol og blodet blev indgivet IV. Blodtryk, hjerterefrekvens og blodets iltmætning (SaO<sub>2</sub>) blev løbende målt. Resultaterne er endnu ikke opgjort, men blodtrykket steg og hjerterefrekvensen faldt imod normalområdet, når grisene fik blodtransfusion, hvorimod SaO<sub>2</sub> forblev uændret:

Observerede fysiologiske effekter af ca. 300 ml blodtab og 300 ml blodtransfusion i bedøvede grise:

Parameter	Blodtab	Blodtransfusion	Samlet effekt
Blodtryk	↓↓	↑↑	0
Hjerterefrekvens	↑↑	↓↓	0
SaO <sub>2</sub>	0	0	0

### Samarbejdspartnere

Michael Winterdahl, Aage K. Olsen, Michael Sørensen og Susanne Keiding.

### Toksikologisk testning af kapsler til indsættelse i hjernen

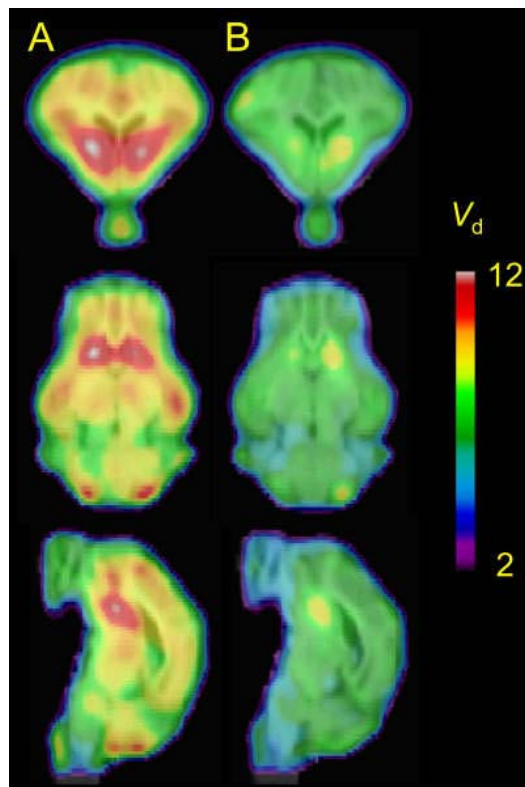
Vi har i 2007 fortsat vores arbejde fra 2006 med præklinisk at evaluere de sikkerhedsmæssige og funktionelle forhold ved implantation af indkapslede neurotrofin frisættende celler i CNS. Forsøgene er udført i Göttingen minigrise efter en GLP-godkendt protokol. Hvis forsøget falder gunstigt ud, skal produktet afprøves på patienter med Alzheimers sygdom. Forsøget udføres i samarbejde med NsGene.

### Samarbejdspartnere

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

### ROMAO som nyt sporstof for monoamin-oxidase

Vi har testet R- og S-formerne af [ $^{11}\text{C}$ ]ROMAO som sporstof i grise, da det in vitro binder til monoaminoxidase (MAO). Desuden har vi PET-skannet med R-[ $^{11}\text{C}$ ]ROMAO før og efter indgift af pargyline, som blokkerer MAO. Resultatet viste, at R-[ $^{11}\text{C}$ ]ROMAO er brugbart som sporstof til at undersøge hjernens indhold og fordeling af MAO.



Parametrisk billede af distributionsvolumet ( $V_d$ ) for R-[ $^{11}\text{C}$ ]ROMAO i grisehjerter før (A) og efter (B) behandling med MAO-inhibitoren pargyline.

### Publikation

Jensen SB, Santo RD, Olsen AK, Pedersen K, Costi R, Cirilli R, Cumming P. Synthesis and cerebral uptake of 1-(1-[ $^{11}\text{C}$ ]methyl-1H-pyrrol-2-yl)-2-phenyl-2-(1-pyrrolidinyl)ethanone, a novel tracer for positron emission tomography studies of monoamine oxidase type A. *Journal of Medical Chemistry* 2008 (in press).

### **Dosisbestemmelse af Vasovist til MR-perfusion samt MR-angiografi**

I 2006 godkendte Sundhedsstyrelsen et nyt gadoliniumbaseret stof til brug ved kontrastforstærket magnetisk resonansangiografi (CE-MRA). Kontraststoffet hedder Vasovist, og det er indiceret til visualisering af kar i abdomen og ekstremiteter hos patienter, hvor der er mistanke om eller kendt vaskulær lidelse. I diagnosen af patienter med akut blodprop i hjernen er det af stor prædiktiv værdi at måle hjernevævs dynamiske parametre ved perfusionsvægtet skanning (PWI). PWI gør ligesom CE-MRA brug af kontrastinjektion og kan give værdier for blodgennemstrømning, blodvolumen og blodets middeltransittid. Hypotesen er, at hjernescanninger med Vasovist er sammenlignelige med andre kontraststoffer, men at det giver en bedre visualisering af kartræet samt giver en tydeligere opladning af hjernevævet ved en eventuel skade på blod-hjerne-barrieren. Dette forsøg har til formål, at bestemme den optimale Vasovist-dosis til PWI og efterfølgende CE-MRA i grise. De seks grise er allerede MR-skannet, og vi regner med at afslutte forsøget i 2008.

### **Samarbejdspartnere**

Erik S. Poulsen, Aage K. Olsen, Dora Zeidler og Leif Østergaard.

### **Fysiologiske variabelers betydning for det cerebrale blodflow i bedøvede grise**

I dag monitorerer vi en række fysiologiske parametre, når vi PET-skanner grisene. Der mangler dog viden om, hvilke af disse parametre, der har størst indflydelse på skanningsresultaterne. Viden om dette vil kunne optimere vores fremtidige valg af monitorerings-parametre i bedøvede grise. Vi er derfor i øjeblikket ved at undersøge, hvordan de målte parametre er korreleret med det cerebrale blodflow målt med  $H_2^{15}O$  PET i bedøvede grise.

### **Samarbejdspartnere**

Aage K. Olsen, Ole L. Munk, Mette Simonsen og Axel K. Hansen (Københavns Universitet/LIFE).

### **Dosemetri-studium af sporstofferne [ $^{11}C$ ] FLB 457 og [ $^{11}C$ ] MDL 100907 i grise**

Sporstoffet [ $^{11}C$ ] FLB 457 binder til dopamin  $D_2$ -receptoren og sporstoffet [ $^{11}C$ ] MDL 100907 binder til serotonin 5-HT<sub>2A</sub>-receptoren. Vi har i 2007 udført dosemetri-studier af de to C-11 baserede sporstoffer i grise, som efter indgift af sporstofferne blev helkropsskannet.

### **Samarbejdspartnere**

Svend B. Jensen, Aage K. Olsen og Søren B. Hansen.

## PUBLIKATIONSLISTE 2007

- (1) Busk M, Maeng M, Rasmussen K, Kelbaek H, Thayssen P, Abildgaard U, Vigholt E, Mortensen LS, Andersen HR, Thuesen L, Kristensen S, Nielsen TT: The Danish multicentre randomized study of fibrinolytic therapy vs. primary angioplasty in acute myocardial infarction (the DANAMI-2 trial): outcome after 3 years follow-up. *Eur Heart J* 2007, doi:10.1093/eurheartj/ehm392.
- (2) Cumming P, Møller M, Benda K, Minuzzi L, Jakobsen S, Jensen SB, Pakkenberg B, Stark AK, 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, 478-487.
- (3) Geday J, Kupers R, Gjedde A: Temporal Constraints on Emotional Activation of Inferior Medial Prefrontal Cortex. *Cereb Cortex* 2007, 17, 2753-2759.
- (4) Geday J, Østergaard K, Johnsen E, Gjedde A: STN-stimulation in Parkinson's Disease restores striatal inhibition of thalamocortical projection. *Hum Brain Mapping* 2007, 10.1002/hbm.20486.
- (5) Gjedde A: Coupling of brain function to metabolism: Evaluation of energy requirements. In: Handbook of Neurochemistry: Brain energetics from genes to metabolites to cells. Editor-in-chief: Lajtha, A, Gibson G, Diener G, 3<sup>rd</sup> ed. 400 pp, 2007.
- (6) Gjedde A: Nikotin og alkohol, sex og religion. In: Den afhængige hjerne. Bøgeskov J, Ellemann K, pp 32-41. Hjerneforum 2007.
- (7) Gjedde A: Peter Ludvig Panum. *Ugeskrift for Læger* 2007, 169, 2862.
- (8) Gjedsted J, Gormsen L, Nielsen S, Schmitz O, Djurhuus, CB, Keiding S, Ørskov H, Tønnesen E, Møller, N. Effects of a 3 Day fast on regional lipid and glucose metabolism in human skeletal muscle and adipose tissue. *Acta Physiol* 2007, 191, 205-216.
- (9) Grand N, Olsen AK: The Göttingen minipig in biomedical research - why use the minipig? *ESLAV Briefing* 2007, 10, 21-24.
- (10) Hansen AT, Hansen SB, Petersen JB: The potential application of silver and positron emission tomography for in vivo dosimetry during radiotherapy. *Physics in Medicine and Biology* 2007, 53, 353-60.
- (11) Innis RB, Cunningham VJ, Delforge J, Fujita M, Gjedde A, Gunn RN, Holden J, Houle S, Huang SC, Ichise M, Lida H, Ito H, Kimura Y, Koeppe RA, Knudsen GM, Knuuti J, Lammertsma AA, Laruelle M, Logan J, Maguire RP, Mintun MA, Morris ED, Parsey R, Price JC, Slifstein M, Sossi V, Suhara T, Votaw JR, Wong DF, Carson RE: Consensus nomenclature for in vivo imaging of reversibly binding radioligands. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27, 1533-9.
- (12) Jakobsen H, Iversen P, Mikines KJ, Nørgaard N, Høyer M: Behandling af lokaliseret prostatacancer. I: *Ugeskrift for læger* 2007, 169, 1902-4.



- (13) Jensen SB, Olsen AK: Enzymer i menneskets tjeneste. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2007, 22, 18-20.
- (14) Johansen ML, Bak LK, Schousboe A, Iversen P, Sørensen M, Keiding S, Vilstrup H, Gjedde A, Ott P, Waagepetersen JS: The metabolic role of isoleucine in detoxification of ammonia in cultured mouse neurons and astrocytes. *Neurochem Internat* 2007, 50, 1042-1051.
- (15) Keiding S, Sørensen M: Hepatic removal kinetics: importance for quantitative measurements of liver function. In: *Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice*. red.: red.: Benhamou JP, Dufour JF, Blei A, Riedman S, Reichen J, Ginés P, Rizzetto M, Valla DC, Zoulim F. Blackwell Publishing, pp 561-566, 2007.
- (16) Kumakura Y, Cumming P, Vernaleken I, Buchholz HG, Siessmeier T, Heinz A, Kienast T, Bartenstein P, Gründer G: Elevated [<sup>18</sup>F] fluorodopamine turnover in brain of patients with schizophrenia: an [<sup>18</sup>F] fluorodopa/positron emission tomography study. *J Neurosci* 2007, 27, 8080-8087.
- (17) Laurberg JM, Bottcher M, Folk E, Olsen AK, Hansen SB, Morrison M, Ricketts SA: Imaging of vulnerable atherosclerotic plaques with FDG-PET. *Atherosclerosis* 2007, 192, 451-452.
- (18) Laurberg JM, Olsen AK, Hansen SB, Bottcher M, Morrison M, Ricketts A-A, Falk E: Imaging of Vulnerable Atherosclerotic Plaques with FDG-microPET: No FDG uptake. *Atherosclerosis* 2007, 192, 275-282.
- (19) Linnet J, Møller A: Ludomani og dopamin: Hjernen i spil. In: *Den afhængige hjerne*. Bøgeskov J, Ellemann K, pp 88-95. Hjerneforum 2007.
- (20) Møller M, Andersen G, Gjedde A: Serotonin 5HT1A receptor availability and pathological crying after stroke. *Acta Neurol Scand* 2007, 116, 83-90.
- (21) Møller M, Frandsen J, Andersen G, Gjedde A, Vestergaard-Poulsen P, Østergaard L: Dynamic changes in corticospinal tracts after stroke detected by fibretracking. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78, 587-92.
- (22) Møller M, Jakobsen S, Gjedde A: Parametric and Regional Maps of Free Serotonin 5HT(1A) Receptor Sites in Human Brain as Function of Age in Healthy Humans. *Neuropsychopharmacology* 2007, 32, 1707-14.
- (23) Olsen AK: Opioider er stadig velegnede til smertebehandling af dyr. *Dyrlægemagasinet* 2007, 6, 4-8.
- (24) Olsen AK: Teknikker til ilægning af katetre hos forsøgsdyr. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2007, 5, 10-12.
- (25) Olsen AK, Grand N: Göttingen minigrisen - et dansk forsøgsdyr med tyske rødder. *Dyrlægemagasinet* 2007, 6, 2-7.

- (26) Olsen AK, Hansen AK: Bliv bedre til at skrive ansøgninger til Rådet for Dyreforsøg. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2007, 18, 18-20.
- (27) Olsen AK, Hansen AK: Brug indavlede fremfor udavlede gnavere til forsøg. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2007, 10, 30-32.
- (28) Olsen AK, Krohn T: Allergi overfor forsøgsdyr er et udbredt problem. *Dansk Veterinærtidsskrift* 2007, 9, 20-21.
- (29) Olsen AK, Zeidler D, Pedersen K, Sørensen M, Jensen SB, Munk OL: Chapter 17: Imaging techniques: CT, MR, and PET scanning, p 387-395. In: Swine in the laboratory. Surgery, Anesthesia, Imaging, & Experimental Techniques (edi. Swindle MM), CRC Press, second Edition, 2007, 471pp.
- (30) Pedersen K, Simonsen M, Østergaard SD, Munk OL, Rosa-Neto P, Olsen AK, Jensen SB, Møller A, Cumming P: Mapping the amphetamine-evoked changes in [<sup>11</sup>C]raclopride binding in living rat using small animal PET: Modulation by MAO-inhibition. *Neuroimage* 2007, 35, 38-46.
- (31) Pitkänen A, Mathiesen C, Rønn LC, Møller A, Nissinen J: Effect of novel AMPA antagonist, NS 1209, on status epilepticus, an experimental study in rat, *Epilepsy Research*, 2007, 3780, 1-10.
- (32) Rasmussen P, Dawson EA, Nybo L, Van Lieshout JJ, Secher N, Gjedde A: Capillary oxygenation-level-dependent (COLD) near-infrared spectrometry (NIRS) in frontal lobe of humans. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007, 27, 1082-1093.
- (33) Schlünzen L, Vafaei MS, Cold GE: Acupuncture of LI-4 in anesthetized healthy humans decreases cerebral blood flow in the putamen measured with positron emission tomography. *Anest Analg* 2007, 104, 308-311.
- (34) Smith DF, Jakobsen S: Stereoselective neuroimaging in vivo. *European Neuropsychopharmacology* 2007, 17, 507-522.
- (35) Smith DF, Stork BS, Wegener G, Jakobsen S, Bender D, Audrain H, Jensen SB, Hansen SB, Rodell A, Rosenberg R: Receptor occupancy of mirtazapine determined by PET in healthy volunteers. *Psychopharmacology* 2007, 195, 131-138.
- (36) Sonne C, Dietz R, Kirkegaard M, Letcher RJ, Shahmiri S, Andersen S, Møller P, Olsen AK, Jensen AL: The effects from organohalogen pollutants on liver and kidney function in west greenland sledge dogs. *Ecotox Env Safety*, 2007, doi: 10.1016/J.ecoenv.2007.03.002.
- (37) Søndergaard H, Madsen MM, Boisen K, Böttcher M, Schmitz O, Nielsen TT, Bøtker HE, Hansen SB: Evaluation of iterative reconstruction (OSEM) versus filtered back-projection for the assessment of myocardial glucose uptake and myocardial perfusion using dynamic PET. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007, 34, 320-9.
- (38) Sørensen M, Keiding S: New findings on cerebral ammonia uptake in HE using functional (13)N-ammonia PET. *Metabolic Brain Disease* 2007, 22, 277-284.

- (39) Sørensen M, Keiding S: Positron emission tomography of the liver. In: Textbook of Hepatology: From Basic Science to Clinical Practice. red.: Benhamou JP, Dufour JF, Blei A, Riedman S, Reichen J, Ginés P, Rizzetto M, Valla DC, Zoulim F. Blackwell Publishing, pp 468-478, 2007.
- (40) Sørensen M, Mortensen FV, Høyer M, Vilstrup H, Keiding S: The Lever Tumor Board at Aarhus University Hospital. FDG-PET improves management of patients with colorectal liver metastases allocated for local treatment: a consecutive prospective study. *Scand J Surgery* 2007, 96, 209-213.
- (41) Sørensen M, Vilstrup H, Keiding S, Ott P: Hepatisk encefalopati. *Ugeskrift for Læger* 2007, 169, 1106.
- (42) Watanabe H, Sakoh M, Andersen F, Rodell A, Sørensen JC, Østergaard L, Mouridsen K, Cumming P: Statistical mapping of effects of middle cerebral artery occlusion (MCAO) on blood flow and oxygen consumption in porcine brain. *J Neurosci Methods* 2007, 160, 109-115.
- (43) Wong DF, Brasic JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA: Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette Syndrome: Clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology* 2007, DOI 10.1038/sj.npp.1301528.

## **AKTIVE PROJEKTER I PET-CENTRET I 2007**

- 001** Studier af hjernens flow og metabolisme hos mennesker.
- 002** Leverforskning.
- 081** GSK kontraktforskning.
- 118** Kan antidiuretisk hormon hindre 18F-FDG udskillelse i blæren?
- 139** Dopamin-neurotransmission og hjerneaktivitet hos ludomaner under computer-baserede spilleformer.
- 143** Evaluering af blodgennemstrømningen i det acetabulare segment efter Ganz osteotomi.
- 148** Tumor-hypoxia and microenvironment .
- 149** AD-ANA mus.
- 150** MIND mus.
- 152** Mirtazapine Receptor Occupancy.
- 154** Regional leverfunktion hos mennesker målt med dynamisk 18F-deoxy-galaktose PET/CT.
- 157** Påvisning af hepatocellulært karcinom med 18F-deoxy-galaktose PET/CT.
- 158** Hjerne/lever-skanning af rotter.
- 159** Apparaturtest og metodeudvikling.
- 160** Kemiudvikling.
- 161** Ændringer i hjernes iltoptagelse og blodgennemstrømning hos patienter med svær forsnævring af halspulsåren sammenlignet med raske forsøgdeltagere.
- 162** Fokale cerebrale ændringer i glukosemetabolisme ved overgang fra bevidstløs til vågen tilstand.
- 163** YOH/AMP.
- 164** Novartis kontraktforskning.
- 166** Hjernens energistofskifte hos patienter med levercirrose og akut hepatisk encefalopati målt med PET.
- 168** NS 1209.
- 169** Kliniske, psykologiske og neurobiologiske aspekter af kønsforskelle indenfor ludomani.
- 170** (+) og (-) [11C]Mirtazapins fordeling i hjernen.
- 171** Python-slangers stofskifte.
- 172** GH-behandling af kvinder med Turner Syndrom.
- 173** Effekten af GLP-1 på glukoseoptagelsen i CNS og hjerte hos raske personer vurderet ved PET.
- 174** Leverens dobbelte sporstof-tilførsel fra a. hepatica og v. portae og regional leverfusion bestemt ikke-invasivt med dynamisk 15O-CO-PET/CT hos grise.
- 175** Fokale cerebrale ændringer i glukosemetabolisme hos vågen til bevidstløs tilstand.
- 176** Ændringer i hjernens iltoptagelse og flow under hypoksi fremkaldt ved breath-holding hos fridykkere.
- 179** Effect of electrical stimulation on brain monoamines.
- 181** Beta-amyloid imaging in older Göttingen minipigs.
- 182** MikroPET-skanning af rotter.
- 183** Cerebral perfusion og metabolisme ved ubehandlet Parkinsons sygdom.
- 184** Forgrenede aminosyrers rolle i musklernes ammoniakoptagelse hos leversyge målt med dynamisk PET/CT.
- 185** PK11195-bindingssteder i hjerne hos rygmarvsskadede med og uden centrale smerter - undersøgt med PET. Et pilotforsøg.
- 187** Sakralnervestimulation i minigrise.

## MEDARBEJDERE VED PET-CENTRET I 2007

### 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 Mie Ringgard Pedersen  
Rikke Bertelsen Vikie E. Larsen Zahra Nasr

### Fysikere

Ole Lajord Munk Søren Baarsgaard Hansen

### Radiokemikere

Dirk Bender Geza Horvath Hélène Audrain  
Steen Jakobsen Svend Borup Jensen

### Sekretærer

Birthe Hedegaard Jensen Tina Hedegaard Jensen Julie Christiansen  
Michele Gammeltoft Palle Monefelt Pia Kristensen  
Tine Astrup Aanerud Esben Lund Nielsen

### Servicesassistenter

Hanne Hjort Karen Margrethe Kristensen Pia Loft  
Pia Kithler

### Teknikere og it-medarbejdere

Jens Kristian Graverholt Jørgen Kold Kim Vang Hansen  
Niels Nielsen Poul Erik Nielsen Thomas Knak  
Torben Lund

### Øvrige forskere og forskningsstuderende

Adjmal Nahimi Anders Rodell Annie Landau  
Bjørn Petersen Christa Blum Christopher Bailey  
Donald Smith Gitte Aarøe Dam Doris Doudet  
Ericka Peterson Hans Lou Jacob Geday  
Jakob Linnet Joel Astrup Aanerud Karen Johanne Pallesen  
Karen Louise Thomsen Kasper Pedersen Kristine Thomsen  
Line Gebauer Josefsen Lynn Yi Ching Ho Mahmoud Ashkanian  
Manouchehr Vafaee Malene Degn Mallar Chakravarty  
Mette Buhl Callesen Mette Møller Michael Sørensen  
Michael Winterdahl Mikkel Wallentin Noline Hall  
Per Borghammer Pernille Jansen Peter Iversen  
Søren Dinesen Østergaard Yoshiyuki Nomura